

Artigo revisão

Hipertensão Arterial Sistêmica e o Hormônio Cortisol: uma revisão integrativa sobre as associações e os métodos de análises clínicas

An integrative review of the methods used for cortisol assessment in clinical studies investigating the association between Blood Pressure and Cortisol Hormone

Hipertensión Arterial Sistémica y la Hormona Cortisol: una revisión integrativa sobre las asociaciones y los métodos de análisis clínicos

Ernandes Gonçalves Dias¹

Vanessa Augusto Bardaquim¹

Silvana Martins Mishima¹

Eugênia Velludo Veiga¹

Maria Cecília Bueno Jayme Gallani²

Maria Lucia do Carmo Cruz Robazzi¹

¹Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

²Laval University, Quebec, Qc, Canadá

Submetido: 25/06/2018

Aceito: 05/11/2018

RESUMO

Justificativa e Objetivos: a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição de saúde que representa um problema de saúde pública mundial e sua relação com o hormônio cortisol ainda não está amplamente esclarecida. Dessa forma, esse estudo teve como objetivo identificar na literatura, as circunstâncias de existência de associação entre a HAS com o hormônio cortisol e os métodos clínicos utilizados para esta relação. **Métodos:** Realizou-se revisão Integrativa da Literatura, a partir de 17 artigos científicos publicados entre 2013 e 2017 identificados nas bases de dados EMBASE e PubMed, com os descritores hypertension e hydrocortisone, no idioma inglês. **Resultados:** verificou-se associação da HAS com o aumento do cortisol na idade a partir de 62 anos, aumento de sódio na dieta, o hábito não ingerir o desjejum, aumento do consumo de cafeína, síndrome metabólica, obesidade, excesso de catecolaminas e alguns tipos de hormônios e biomarcadores. Os métodos clínicos mais utilizados para esta relação foram os testes de associação, feitos com a função renal e/ou cardíaca, síndrome metabólica, estresse, doenças crônicas associados com a avaliação de exames laboratoriais. **Conclusão:** os resultados indicaram associação entre o cortisol e a HAS no avançar da idade e estilo de vida, sendo os testes de associação os métodos mais utilizados.

PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão. Cortisol. Hidrocortisona. Análises Clínicas. Cuidados de saúde.

ABSTRACT

Background and Objectives: Systemic Arterial Hypertension (SAH) is a health condition that represents a global public health problem and its relation with the hormone cortisol is not yet widely understood. Thus, the present study aimed to identify in the literature the association among the SAH, the hormone cortisol and the clinical methods used to evaluate this relationship. **Methods:** An integrative literature review was carried out, based on 17 scientific articles published between 2013 and 2017 identified in the databases EMBASE and PubMed, with the descriptors hypertension and hydrocortisone in English language. **Results:**

There was an association of SAH with increased cortisol at the age of 62 years, increased sodium in the diet, not eating breakfast, increased caffeine consumption, metabolic syndrome, obesity, excess catecholamine's, some types of hormones, and biomarkers. The most commonly used clinical methods for this relationship were association tests, performed with renal and / or cardiac function, metabolic syndrome, stress, chronic diseases associated with the evaluation of laboratory tests. **Conclusion:** The results indicated an association between cortisol and SAH with advancing age and lifestyle. Moreover, the association tests were the most used methods.

KEYWORDS: Hypertension. Cortisol. Hydrocortisone. Clinical analysis. Health care.

RESUMEM

Justificación y objetivos: La Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) es una afección de salud que representa un problema de salud pública mundial y su relación con la hormona cortisol aún no se conoce ampliamente. Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo identificar en la literatura la asociación entre la HAS, la hormona cortisol y los métodos clínicos utilizados para evaluar esta relación. **Métodos:** Se realizó una revisión integradora de la literatura, basada en 17 artículos científicos publicados entre 2013 y 2017 identificados en las bases de datos EMBASE y PubMed, con los descriptores hipertensión e hidrocortisona en idioma inglés. **Resultados:** Hubo una asociación de HAS con aumento de cortisol a la edad de 62 años, aumento de sodio en la dieta, falta de desayuno, aumento del consumo de cafeína, síndrome metabólico, obesidad, exceso de catecolaminas, algunos tipos de hormonas y biomarcadores. Los métodos clínicos más comúnmente utilizados para esta relación fueron las pruebas de asociación, realizadas con función renal y / o cardíaca, síndrome metabólico, estrés, enfermedades crónicas asociadas con la evaluación de pruebas de laboratorio. **Conclusiones:** Los resultados indicaron una asociación entre el cortisol y la HAS con el avance de la edad y el estilo de vida. Además, las pruebas de asociación fueron los métodos más utilizados.

PALABRAS-CLAVE: Hipertensão. Cortisol. Hidrocortisona. Analisis clinico. Cuidados de la salud.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é a grande preocupação das políticas públicas de saúde em todo o mundo. A HAS é altamente prevalente, afetando cerca de 10% a 25% da população em geral. No entanto, permanece subdiagnosticada e mal controlada, com altas taxas de morbidade e mortalidade sendo um importante fator de risco para doenças cardíacas e / ou renais e acidente vascular cerebral.¹⁻⁴

O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) e o eixo Hipotálamo-Hipófise - Adrenal (HPA), responsáveis pela regulação da pressão arterial (PA), foram relatados como desempenhando um papel importante na fisiopatologia da HAS e dos glicocorticoides (cortisol) e hormônios mineralocorticoides (aldosterona) são os respectivos efetores dessas vias.^{5,6}

Na verdade, níveis elevados de glicocorticoides circulantes ou intracelulares são comuns e frequentemente associados à HAS. O cortisol é o principal glicocorticoide humano endógeno, secretado principalmente em resposta ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH),

por meio do eixo HPA. Além disso, o cortisol também é conhecido como o hormônio do estresse, sendo influenciado por uma variedade de fatores biológicos ou ambientais.⁷⁻¹¹

O aumento agudo ou crônico dos níveis de cortisol sérico foi associado ao aumento da PA, hiperglicemia e disfunção endotelial, que pode estar associada ao risco cardiovascular. O cortisol está envolvido na regulação fisiológica da PA ao modular a resposta vasoconstritora via receptores α 1 - adrenérgicos por meio da ação das catecolaminas.¹²⁻¹³

Dentre os fatores relacionados à prevalência de HAS em adultos brasileiros, encontram-se alterações sociodemográficas, comportamentais, morbidades, bioquímicas e antropométricas. Um dos fatores comportamentais que está envolvido no aumento da PA é o consumo de álcool, que influencia diretamente o coração, na musculatura lisa dos vasos, por meio da estimulação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) ou SRAA, que pode aumentar os níveis plasmáticos de cortisol.^{2,14}

Diferentes métodos têm sido utilizados em avaliações clínicas e científicas em diferentes populações, sendo os mais comuns os testes antropométricos e hemodinâmicos. Diante do exposto e pelas particularidades e limitações de cada método de pesquisa, faz-se necessário investigar os métodos clínicos utilizados para avaliar as associações entre o cortisol e a HAS, cuja relação parece ser potencialmente prejudicial à saúde.^{14,16}

Além disso, espera-se que este estudo possa contribuir para aumentar o conhecimento e a orientação de novos estudos nesta temática. Portanto, o objetivo deste estudo foi identificar na literatura, por meio de evidências científicas, as circunstâncias de existência de associação entre HAS e o hormônio cortisol e os métodos clínicos utilizados para tal avaliação.

MÉTODOS

Esta revisão integrativa da literatura, considerada um instrumento da Prática Baseada em Evidências (PBE), tem como foco a prática clínica. A partir da questão norteadora, a coleta de dados possibilita a elaboração de uma síntese dos resultados de todos os estudos incluídos na análise.^{17,18}

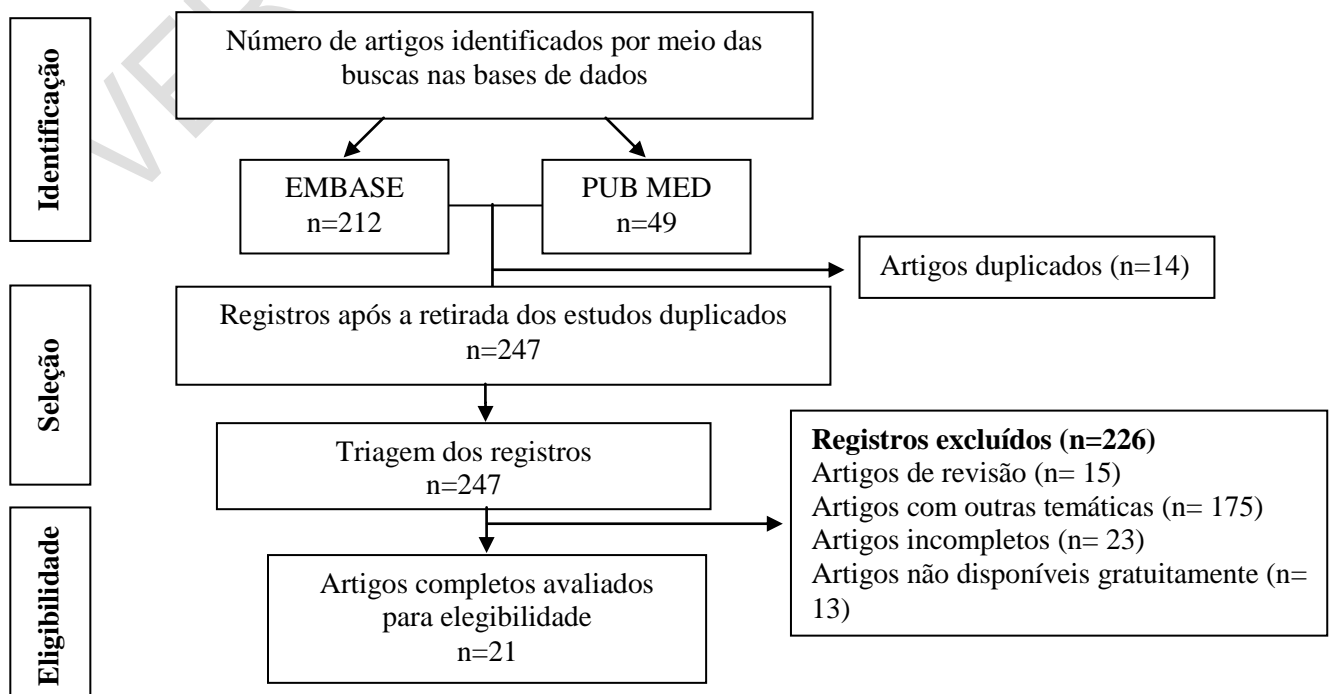
As etapas utilizadas nesta revisão integrativa foram: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) determinação dos critérios para a busca nas bases de dados; 3) determinação dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos; 4) avaliação de dados; 5) interpretação dos resultados e 6) síntese do conhecimento.¹⁷

Para abordar o estudo e o alcance do objetivo proposto, com base na estratégia PICO, foi formulada a seguinte questão clínica: Quais métodos clínicos estão sendo utilizados para verificar a associação entre a Pressão Arterial e o Hormônio Cortisol? P: população de estudos clínicos; I: avaliação do cortisol; C: nenhum fator de comparação, O: associação entre cortisol e níveis de PA.¹⁹

Os textos incluídos atenderam aos seguintes critérios: artigos completos, disponíveis gratuitamente em revistas indexadas nas bases de dados EMBASE e PubMed, revisados por pares, com descrição de estudos clínicos em humanos, com avaliação obrigatória da PA e avaliação bioquímica do cortisol, publicados em nos últimos cinco anos (2013 a 2017). Os artigos selecionados foram escritos em inglês. Foram excluídos os artigos que não avaliaram a associação direta do cortisol com os níveis pressóricos ou os estudos realizados em pacientes com tumores adrenais ou em uso de corticoide.

Na base de dados EMBASE, foram usados os seguintes descritores: hipertensão / AND 'hidrocortisona' AND 'humano' AND (2013: py OR 2014: py OR 2015: py OR 2016: py OR 2017: py) AND 'artigo' / it E ('artigo clínico' / de OR 'protocolo clínico' / de OR 'estudo controlado' / de OR 'estudo clínico principal' AND ([inglês] / lim OR), resultando em uma seleção prévia de 212 artigos. No Pub Med base de dados, os seguintes termos do Medical Subject Heading (MeSH) foram usados para as pesquisas: "Hipertensão" [Mesh] AND "Hydrocortisone / analysis" [Mesh] AND ("2012/11/03" [PDA]: "2017/11/01" [PDat] E" humanos "[Termos MeSH]), com uma pré-seleção de 49 artigos.

A próxima etapa consistiu na leitura do título e dos resumos e, em seguida, os artigos retidos foram submetidos à leitura na íntegra e análise detalhada. Na busca e seleção dos artigos, foi adotada a estratégia preconizada pelo grupo PRISMA conforme apresentado no Fluxograma do PRISMA (Figura 1).²⁰



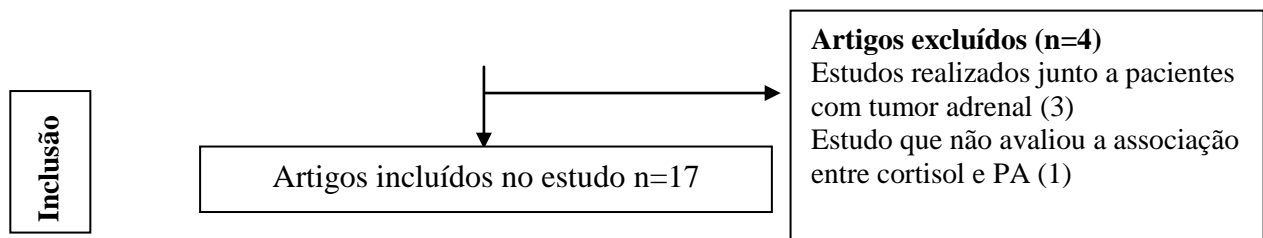


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos, de acordo com o modelo PRISMA.²⁰

Para a etapa de análise do texto completo, foi elaborado um instrumento específico para extrair e analisar os dados dos estudos incluídos. A ferramenta era composta pelos seguintes itens: (1) publicação, autores, periódico e país; (2) objetivo do estudo; (3) métodos (desenho do estudo, população, avaliação do cortisol e PA, outras variáveis medidas); e (4) Resultados. Essa etapa foi realizada por quatro colaboradores divididos em dois grupos independentes e revisados por dois revisores, que revisaram e validaram os dados compilados. Os resultados foram comparados e discutidos, se necessário, até consenso.

RESULTADOS

Os artigos revisados foram publicados em periódicos científicos relacionados à HAS e doenças cardiovasculares (35,0%) e endocrinologia (35,0%), além de alguns multidisciplinares (30,0%). O número de publicações foi distribuído ao longo dos anos, 2013 (6,0%), 2014 (23,0%), 2015 (35,0%), 2016 (18,0%) e 2017 (18,0%). América do Norte foi a região com maior número de artigos (29,0%), seguida da Europa (23,0%); Ásia (24,0%); América do Sul (12,0%) e África (12,0%).

Os artigos excluídos (n = 244) do estudo não correspondiam à temática proposta, visto que eram: referentes a crianças, adolescentes, obesidade, células-tronco, diversos tipos de doenças (Síndrome de Cushing, Oftalmologia, AASI, diabetes mellitus, tumores e doenças ocupacionais), bem como diferentes tipos de terapias, dietas, medicamentos e cirurgias.

Após a leitura do texto na íntegra, mais quatro artigos foram excluídos; três por se tratarem de pacientes com tumor adrenal e um que não avaliou a associação entre cortisol e PA.

Autores, países e datas	Objetivos	Métodos (desenho do estudo, população, método de dosagem do cortisol, avaliação da PA, outras variáveis mensuradas)	Resultados
1. Ghazi L, Dudenbostel T, Hachem ME, Siddiqui M, Lin CP, Oparil S, Calhoun DA. EUA, 2017	Determinar se a atividade renal reduzida de 11 β -HSD2 (tipo2) também está associada a ter HAS resistente.	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico transversal comparativo. • Pacientes com Hipertensão Arterial Resistente (RHTN) (n=55) e com hipertensão controlada (n=38). • Cortisol: urina livre para cortisona (UFF /UFE) de 24 h. Método cromatografia gasosa e espectrometria de massa. • PA: aferida de acordo com as diretrizes de um profissional treinado usando o método auscultatório com um esfigmomanômetro manual, definido como: PA \geq140 / 90 mmHg apesar de usar \geq3 medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético e 38 pacientes cuja PA foi controlada em \leq3 medicamentos para servir como grupo de comparação não-RHTN. <p>Outras medidas: Todos os sujeitos foram submetidos à avaliação bioquímica, incluindo a mensuração de UFF/UFE urinária de 24 horas.</p>	A UFF de 24 horas foi de 13,6 \pm 11,8 vs. 14,3 \pm 10,7 μ g / 24 h e a UFE foi de 64,9 \pm 36,3 vs. 76,1 \pm 44 μ g / 24 h, de modo que a UFF / EFU foi de 0,22 \pm 0,16 vs. 0,19 \pm 0,09 em RHTN versus o grupo de controle. Essa relação não foi associada à idade, raça, gênero e índice de massa corporal.
2. Malan L., Schutte C.E., Alkerwi A., Stranges S., Malan N.T. África do Sul, 2017	Avaliar a relação entre angústia emocional, isquemia miocárdica silenciosa (SMI) e duplo produto (pressão arterial sistólica (SBP) x frequência cardíaca).	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico transversal • Indivíduos de coortes bi étnicas de dois setores sul-africanos (n=378). • Cortisol: soro foi obtido antes das 09 h. Método análise não descrito feito com ECLIA (Elecsys 2014, Roche Basel, Suíça). • PA: duplo produto de 24 h <p>Outras medidas: sintomas depressivos, hemograma, eletrocardiograma de 24 h (depressão do segmento ST).</p>	Os homens negros na sua maioria apresentaram sintomas depressivos aumentados, hiperglicemia, SMI, duplo produto, HAS e ACTH, mas menor cortisol, DHEAS e cortisol: DHEAS do que os seus homólogos brancos. Os homens negros tiveram a maior hipertensão SBP combinada e a prevalência de cortisol abaixo da mediana, 38%, em comparação com 5,9-13,8% nos outros grupos. O seu SMI foi associado com ACTH e cortisol: DHEAS (adj. R2 0.29; β 0.27-0.31 (0.12-0.64); $P \leq 0.05$), produto duplo (adj. R2 0.29; β 0.38 (0.18-0.57); $P = 0.050$) e hipertensão SBP (área abaixo da curva: 0,68 (IC 95%: 0,56, 0,80); $P = 0,042$;

			sensibilidade/especificidade 49/85%). O produto duplo foi positivamente associado à obesidade central em todos os grupos sexuais e com cortisol nos homens negros (P <0,05).
3. Al-Abbasi F.A., Moselhy S.S., India, 2017	Rastrear os níveis de cortisol salivar e sérico, atividades de CK-BB, LDH e perfil lipídico em pacientes com AVC ou doenças relacionadas como biomarcadores para predição precoce não invasiva de AVC.	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico transversal comparativo • Indivíduos adultos do sexo masculino, divididos em quatro grupos: normal saudável, AVC isquêmico, hipertensão e diabetes tipo 2. • Cortisol: soro e saliva. Método não descrito análise feita com kit BIOLINE (Inglaterra). • PA: não é descrito como foi obtida a medida, definido sujeitos hipertensivos como PA $\geq 140 / 90$ mm Hg. <p>Outras medidas: níveis de glicose no soro, colesterol total (TC), triglicerídeos (TG), colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c), atividade de enolase específica neurônio, cortisol, lactato desidrogenase (LDH) e creatina quinase (CK-BB) foram medidas em amostras de saliva e soro.</p>	Houve uma elevação significativa do colesterol total e do cortisol no soro e salivar (p<0,001) e do LDL-c (p <0,01) no AVC e nos pacientes hipertensos e diabéticos em de comparação com o grupo controle.
4. Li X, Xiang X, Hu J, Goswami R, Yang S, Zhang A, Wang Y, Li Q, Bi X., China, 2016	O instituto de Estudo de Ambiente, Inflamação e Doenças Metabólicas (EIMDS) investigou a influência de fatores ambientais e inflamatórios em doenças metabólicas (obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão e doença renal crônica).	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico transversal. • Pacientes com hipertensão essencial (n=178). • Cortisol: soro. Método de análise eletroquimioluminescência. • PA: A hipertensão essencial foi definida como uma PA média $\geq 140/90$ mmHg, em pelo menos duas ocasiões diferentes sem qualquer evidência de hipertensão secundária. <p>Outras medidas: Amostras de soro em jejum foram coletadas de manhã (8:00h)</p>	Os níveis séricos de cortisol foram significativamente maiores em indivíduos cujos eGFRcr-cys <90 ml/min/1,73 m ² que indivíduos cujo eGFRcr-cys > 90 ml/min/1,73 m ² (394,0 \pm 93,4 vs. 343,2 \pm 98,4 nmol/L, P = 0,001). A idade, a PA sistólica e o colesterol total sérico, o ácido úrico, os níveis de cortisol foram significativamente associados com eGFRcr-cys, níveis séricos de creatinina e cistatina C. Após o ajuste de fatores clínicos, o nível sérico de cortisol apresentou associação negativa estatisticamente significativa com o eGFRcr-cys (β = -0,19, P = 0,027) e associações positivas com cistatina C (β = 0,31, P = 0,001) e creatinina (β = 0,14, P = 0,044). Com o incremento do tertile de cortisol, os eGFRcr-cys diminuíram

		<p>examinaram os níveis de glicose plasmática, lipídios séricos (colesterol total), cortisol, creatinina sérica e cistatina C. A função renal foi medida como taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) calculada pela Epidemiologia da Doença Crônica Epidemiologia Equação de Creatinina-Cistatina C (eGFRcr-cys). Todos os sujeitos foram submetidos a um exame físico, medição de peso, altura, circunferência da cintura, PA.</p>	<p>significativamente ($93,18 \pm 14,36$ versus $84,61 \pm 14,67$ vs. $81,29 \pm 12,36$ ml / min / $1,73$ m² para baixa, média e alta tertile, especificamente, $P = 0,001$).</p>
<p>5. Daimon, M. et al, Japão, 2016</p>	<p>Determinar separadamente o efeito do eixo HPA e do sistema renina-angiotensina aldosterona (RAAS) na hipertensão em uma população geral.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo populacional • Japoneses adultos (n=859) matriculados no estudo Iwaki de 2014 e sem hipertensão ou tratamento com esteroides. • Cortisol: soro, método análise imunoensaio enzimático quimioluminescente. • PA: 30 minutos após a chegada e após pelo menos 10 minutos de descanso, a PA dos indivíduos foi medida em uma posição sentada, com um manômetro de mercúrio e um manguito de pressão sanguínea apropriado para o tamanho do braço. O som 5 de <i>Korotkoff</i> foi usado como a pressão diastólica. Quando a PA medida era diferente da PA diária comum da manhã de cada sujeito, a PA foi medida novamente após um intervalo de 1 minuto. Cerca de 40 minutos após a medição da PA, amostras de sangue foram coletadas pela manhã em jejum em decúbito dorsal durante 5 minutos, após 10 minutos de repouso em uma posição sentada. 	<p>A associação entre esses PCs e hipertensão foi significativa (PC1, alta versus baixa, <i>odds ratio</i> [OR], 1,48; intervalo de confiança de 95% [CI], 1,09-2,02 e PC2, eixo HPA versus dominância RAAS, OR, 2,08 e 95 % CI, 1,51-2,85). No entanto, a associação entre os níveis hormonais como um todo e a hipertensão tornou-se insignificante após o ajuste para múltiplos fatores, incluindo esses PCs juntos. No entanto, a associação entre o domínio do eixo HPA e hipertensão permaneceu significativa mesmo após o ajuste (o eixo HPA versus RAAS, OR, 1,73; IC 95%, 1,20-2,48).</p>

		<p>Outras medidas: concentração plasmática de aldosterona, ACTH, e atividade de renina plasmática. As seguintes características clínicas também foram medidas: altura, peso corporal, índice de massa corporal, glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), PA sistólica e diastólica, níveis séricos totais de colesterol total, triglicerídeos (TG), alta densidade colesterol de lipoproteínas (HDL), ácido úrico (UA), nitrogênio uréico e creatinina.</p>	
<p>6. Pulpulos M.M., Hidalgo V., Puig-Perez S., Salvador A., Espanha, 2016</p>	<p>Estudar as diferenças de cortisol ao despertar (CAR) e na secreção global de cortisol da manhã entre idosos hipertensos e normotensos e investigar a relação entre CAR e o desempenho cognitivo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico transversal comparativo • Adultos idosos (n=58) recrutados a partir do programa de estudo universitário para pessoas com mais de 55 anos. • Cortisol: saliva, mensurado por método de imunoensaio. • PA: não é descrito como foi obtida a medida. Os indivíduos foram classificados como normotensos (n = 28) e hipertensos (n = 26) se PAS \geq 140 mmHg, PAD \geq 90 mmHg ou em uso de anti-hipertensivos <p>Outras medidas: desempenho cognitivo</p>	<p>Os participantes hipertensos apresentaram secreção de cortisol da manhã mais baixa. Não foram observadas diferenças em CAR. Um CAR de magnitude reduzida estava relacionado a uma pior função cognitiva/executiva em participantes hipertensos e normotensos, mas a uma velocidade de processamento mais lenta apenas em participantes normotensos. Ser tratado com anti-hipertensivo por um período de tempo mais longo foi relacionado a um CAR de maior magnitude e melhor desempenho na função executiva.</p>
<p>7. Byrd, JB.; Rothberg, A.E.; Chomic, R.; Burant, C.F.; Brook, R.D.; Auchus, R.J. EUA, 2015</p>	<p>Determinar se a relação sérica de cortisol-cortisona (razão F/E) está associada à pressão arterial (PA) em pacientes após perda significativa de peso (\geq 15% em relação ao peso basal).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo longitudinal de intervenção para redução de peso • Homens com obesidade graves, não diabéticos (n=43), que participaram de um programa de controle de peso. • Cortisol: sérico por espectrometria de massa. Estabelecida posteriormente a proporção cortisol-cortisona (F/E). • PA: método de aferição não descrito <p>Outras medidas: dados antropométricos</p>	<p>A relação F/E basal tendeu a se associar com a DBP basal (R = -0,29 p = 0,06 da Spearman) e a alteração na relação sérica F/E correlacionada com a alteração na PAD (Spearman r = -0,32, p = 0,036). A mudança na relação F/E também tendeu a associar-se à mudança na PAS (Spearman r = -0,27, p=0,08). Um modelo de regressão linear múltipla ajustado para a mudança na relação F/E idade explicou 22% da variância na alteração da PAS (R (2)= 0,22, p= 0,007). Mudança na relação F/E alterada de forma independente na PAS (p= 0,036).</p>

<p>8. Langerak T., Van Den Dries L.W.J., Wester V.L., Staufenbiel S.M., Manenschijn L., Van Rossum E.F.C., Van Gorp E.C.M., Holanda, 2015</p>	<p>Estudar a relação entre níveis de cortisol a longo prazo e MetS em pacientes infectados pelo HIV.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico transversal comparativo • Pacientes infectados pelo HIV (n=126) e controles saudáveis (n=191). • Cortisol: capilar analisado pela técnica ELISA. • PA: método de aferição não descrito. <p>Outras medidas: dados antropométricos, metabólicos, glicose sanguínea em jejum, insulina, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e triglicerídeos, bem como contagem de células CD4 + e HIV RNA.</p>	<p>Observou-se maior risco de MetS em pacientes com HIV com níveis de cortisol capilar baixo (<i>odds ratio</i> menor versus tertile superior 4,23, P = 0 04). Os níveis de cortisol capilar não foram significativamente diferentes entre pacientes com HIV e controles saudáveis (16.4 pg/mg* vs 13.5 pg/mg; P = 0.14).</p>
<p>9. Ceccato F., Barbot M., Zilio M., Ferasin S., De Lazzari P., Lizzul L., Boscaro M., Scaroni C., Italia, 2015</p>	<p>Avaliar se o ritmo de produção de cortisol salivar é afetado por variáveis (como idade, gênero, MetS e terapia com estrogênio-progestágeno) em adultos provenientes da comunidade.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico transversal • Adultos (n=120) provenientes da comunidade • Cortisol: salivar, medido pelo método de ensaio imunoensoaio; 7 amostras, sendo a primeira no despertar (F (0)) e 6 outras (F (1,5), F (5), F (6), F (10), F (11,5) e F (14) espaçadas nas 14 horas seguintes. A secreção diária de cortisol foi avaliada calculando a área sob a curva (AUC (F0) (→) (F14)); a razão F (14) / F (0) foi calculada como um marcador de ritmo de cortisol. • PA: método de aferição não descrito. Indivíduos classificados como hipertensos (se PAS ≥130 mmHg, PAD≥85 mmHg, ou em uso de medicamento. <p>Outras medidas: dados antropométricos e metabólicos para classificação de MetS.</p>	<p>Os níveis médios de F (14) foram maiores nos indivíduos no terceiro tercil de idade do que naqueles que caíram no terço segundo ou na primeira idade (respectivamente, 2,09 vs 1,33 vs 1,25 ng / mL, p=0,023 e p=0,006), nos voluntários hipertensos (2,44 vs 1,44 ng / mL, p=0,030) e naqueles com MetS (2,95 vs 1,4 ng / mL, p = 0,002), com uma F mediada F (14) / F (0) (0,48 vs 0,19, p = 0,006). De acordo com a análise de variância de <i>Kruskal-Wallis</i>, o fator mais importante que afetou o valor de F (14) foi a idade (p=0,001). AUC (F0) (→) (F14) não foi influenciada pelo gênero, idade, MetS ou terapia com estrogênio-progestágeno.</p>
<p>10. Witbracht M., Keim N.L., Forester S.,</p>	<p>Comparar os níveis de cortisol circulante assim como os fatores de risco cardiovascular</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo observacional transversal • Mulheres em pré-menopausa 	<p>O não ingerir o desjejum está associado às concentrações aumentadas de cortisol livre. O não ingerir o café da manhã também apresentaram elevações na PA considerada</p>

Widaman A., Laugero K., E.U.A., EUA, 2015	o stress percebido entre mulheres que costumam não ingerir o desjejum e aquelas que fazem habitualmente esta refeição.	<ul style="list-style-type: none"> • Cortisol: salivar, avaliado por método de imunoensaio. • PA: mensurada 2 vezes, com 1 minuto de intervalo, após 5 minutos de repouso Outras medidas: dados antropométricos e de composição corporal, questionários de estresse.	crônica. Alterações no metabolismo do cortisol podem levar a resultados metabólicos deletérios.
11. Ochiai H., Ikei H., Song C., Kobayashi M., Takamatsu A., Miura T., Kagawa T., Li Q., Kumeda S., Imai M., Miyazaki Y., Japão, 2015	Comparar os efeitos fisiológicos e psicológicos de um programa de terapia florestal de relaxamento e manejo do stress, em homens de meia-idade com as atividades da vida cotidiana em um dia normal.	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico do tipo antes e depois • Homens com idade entre 40 e 73 anos, (n= 17). • Cortisol: sérico. Método não descrito. • PA: medida isolada (antes e depois da intervenção). Outras medidas: adrenalina urinária, creatinina sérica, questionários: diferencial semântico, estado de humor.	A HASP a adrenalina urinária e o cortisol sérico foram significativamente inferiores à terapêutica florestal inicial (p <0,05). Os sujeitos relataram que se sentiam significativamente mais "relaxados" e "naturais" de acordo com o método do Diferencial Semântico (SD). O perfil das notas da subescala de humor negativo do estado de humor (POMS) para "tensão-ansiedade", "confusão" e "hostilidade de raiva", bem como o escore de Distúrbio de Humor Total (TMD) foram significativamente menores após a terapia florestal.
12. Hoefler J., Pierer E., Rantner B., Stadlbauer K.-H., Fraedrich G., Fritz J., Kleinsasser A., Velik-Salchner C. Áustria, 2015	Comparar a atividade simpática precoce na cirurgia de endarterectomia de carótida entre pacientes recebendo anestesia regional guiada por ultrassom (US-RA) e pacientes submetidos à anestesia geral (GA).	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico transversal comparativo • Pacientes submetidos à cirurgia de endarterectomia de carótida randomizados para receber US-RA (n=32) ou GA (n = 28). • Cortisol: sérico. Método de radioimunoensaio. • PA: considerada como resultado primário. Mensurada em 4 tempos por medida direta (cateter arterial) Outras medidas: dados antropométricos, dados clínicos, meta e normetamefrina, creatinina, marcadores cardíacos.	A pressão sanguínea arterial sistólica (média ± desvio padrão) aumentou significativamente nos pacientes com US-RA em comparação com os pacientes com GA antes mesmo que a cirurgia tenha sido iniciada (180 ± 26 mm Hg vs 109 ± 24 mm Hg; P <0,001), depois permaneceu elevada durante a cirurgia. Cirurgia completa e retornou aos valores basais 1 hora após a admissão na unidade de cuidados com anestesia pós-operatória. FC (US-RA: 78 ± 16 batimentos / min, GA: 52 ± 12 batimentos / min; P <0,001) e níveis de cortisol (US-RA: 155 ± 97 µg / L, GA: 99 ± 43 µg / L; P = 0,006) também foram significativamente maiores no grupo US-RA após indução de anestesia.
13. Baudrand R, Campino C, Carvajal CA, Olivieri O, Guidi G, Faccini G,	Avaliar se a dieta com alto teor de sódio está associada com a desregulação da produção de cortisol e MetS.	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico transversal • Adultos hispânicos, provenientes de unidades primárias de saúde de baixo e médio poder aquisitivo (n=370) • Cortisol: salivar, avaliado por método de imunoensaio. 	O sódio urinário foi correlacionado com UFC (r = + 0 · 45, P <0 · 001), cortisol THM (r = + 0 · 41, P <0 · 001) e inversamente com adiponectina, HDL e aldosterona, após ajuste por idade, gênero e IMC. Os indivíduos com alta, em comparação com a ingestão adequada de sódio (50-149 mEq/dia) apresentaram maior UFC (P<0.001), THM

<p>Vöhringer PA, Cerda J, Owen G, Kalergis AM, Fardella CE., Chile, 2014</p>		<ul style="list-style-type: none"> • PA: não referido método de aferição. <p>Outras medidas: dados antropométricos, metabólicos e clínicos, permitindo classificar a MetS, consumo de sal (sódio urinário).</p>	<p>($P < 0.001$), HOMA-IR ($P = 0.04$), HT (81% vs 50%, $P < 0.001$), MetS (69% vs 41%, $P < 0.001$) e menor adiponectina ($P = 0.003$). Um modelo preditivo multivariante ajustado por fatores de confusão mostrou alta capacidade discriminativa para MetS (curva 0-88 de ROC) usando quatro variáveis clínicas: ingestão de HS [OR = 5,6] (CI 2 · 3-15 · 3), HOMA-IR [OU 1 · 7 (1 · 3-2 · 2)] cortisol THM [OR 1 · 2 (1 · 1-1 · 4)] e adiponectina [OR = 0 · 9 (0 · 8-0 · 9)]. O último teve um efeito protetor.</p>
<p>14. James GD, Alfarano AS, van Berge- Landry HM., EUA, 2014</p>	<p>Comparar os níveis de catecolamina urinária (epinefrina e norepinefrina), de excreção de cortisol e os valores de pressão arterial ambulatoriais em três microambientes diários distintos entre mulheres com e sem antecedentes parentais de hipertensão arterial.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico transversal comparativo • Mulheres adultas americanas, (n=62) trabalhando em cargos clínicos, técnicos ou profissionais em um centro médico. • Cortisol: urinário, avaliado por método de radioimunoensaio. • PA: monitorado PA ambulatorial no início do dia de trabalho (entre 8 e 9 da manhã), as mulheres chegaram ao Centro de Hipertensão do Hospital de Nova York, onde foram equipadas com o monitor de PA ambulatorial <i>Spacelab 90207</i>. Foram orientadas durante o dia no horário de trabalho e ao chegar ao lar, coletando urina (24h) em frascos próprios. Essas amostras foram então retornadas para o centro de hipertensão junto com o monitor de PA na manhã após a coleta final da urina. <p>Outras medidas: dados antropométricos, demográficos, histórico médico, informações sobre estresse no dia a dia, além do cortisol, foi coletado epinefrina e norepinefrina.</p>	<p>Os resultados mostram que a excreção de adrenalina em mulheres com PH + foi 36% maior do que as mulheres com PH ($P < 0,008$) ao longo do dia inteiro e que a excreção noturna de cortisol também foi maior entre as mulheres PH + ($P < 0,045$). As mulheres de PH + também apresentaram uma pressão arterial sistólica (4 mm Hg maior, $P < 0,01$) e diastólica (2 mm Hg maior, $P < 0,03$) quando comparada com mulheres PH em todos os microambientes diários.</p>
<p>15. Malan N.T., Stalder T., Schlaich M.P., Lambert G.W.,</p>	<p>Avaliar a associação entre os níveis de cortisol, estresse psicológico e respostas da pressão arterial em homens</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo clínico transversal comparativo • Professores urbanos africanos (n=94) e caucasianos (n=100) do Noroeste da África do Sul, 	<p>Mais distúrbios psicológicos crônicos foram observados em africanos de baixa e alta T em comparação com os caucasianos. Os africanos de baixa T tendem a ter mais eventos isquêmicos ($P = 0,06$) e valores de ABPM</p>

<p>Hamer M., Schutte A.E., Huisman H.W., Schutte R., Smith W., Mels C.M.C., Van Rooyen J.M., Malan L., África do Sul, 2014</p>	<p>sul-africanos estratificados de acordo com os níveis de testosterona (T - baixa e alta).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cortisol: sérico por método de imunoensaio. • PA: foram obtidas medidas de pressão arterial ambulatorial MAPA <p>Outras medidas: medidas antropométricas, testosterona sérica, testes de estresse mental, questionário de percepção de saúde, pratica de atividade física, eletrocardiograma (isquemia silenciosa)</p>	<p>($P \leq 0,01$) do que qualquer outro grupo. Tanto o estresse crônico (cortisol) quanto o estresse agudo (respostas totais de pressão fria periférica) foram associados à MAPA no grupo africano de baixa T. O estresse agudo e crônico pode contribuir para aumentar a PA em homens africanos de baixa T. Suas respostas cortisol e vasculares apoiaram uma tendência de isquemia, aumentando seu risco de doença arterial coronariana.</p>
<p>16. Jarrete A.P., Novais I.P., Nunes H.A., Puga G.M., Delbin M.A., Zanesco A., Brasil, 2014</p>	<p>Investigar se o treinamento de exercícios aeróbicos ao longo de vinte e quatro sessões altera os níveis de cortisol, leptina e interleucina-1β (IL-1β).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo longitudinal do tipo ensaio clínico com avaliação antes e depois. • Mulheres hipertensas em pós-menopausa (n=18) submetidas a protocolo de treinamento físico. • Cortisol: sérico, avaliado por método de imunoensaio. • PA: a média de três medidas consecutivas <p>Outras medidas: perfil lipídico e glicemia, leptina, interleucina - 1β e GMP cíclico, relação nitrito-nitrato e outros.</p>	<p>Os valores da pressão arterial sistólica e diastólica (HASP) foram significativamente reduzidos após a AET em mulheres hipertensas. Também encontraram um aumento acentuado nos níveis de NOx, bem como a concentração de cGMP em mulheres treinadas, aproximadamente 37,7 e 30,8%, respectivamente. Não foram observadas alterações nos níveis de cortisol, leptina, ADMA e IL-1β após AET. Da mesma forma, os níveis de MDA e a atividade de catalase não foram afetados pela AET. Em contraste, um aumento acentuado na atividade SOD foi encontrado (86,6%).</p>
<p>17. Bennett JM.; Rodrigues IM.; Klein LC., EUA, 2013</p>	<p>Examinar os efeitos da cafeína e do estresse psicológico sobre os marcadores de doenças cardiovasculares em adultos jovens com história familiar de hipertensão</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaio clínico com desenho 2x2 (sexo e cafeína/placebo) • Homens e mulheres saudáveis, jovens com antecedentes familiares confirmados de hipertensão arterial (26 homens e 26 mulheres). • Cortisol: sérico, avaliado por método de imunoensaio. • PA: mensurada em três tempos (antes, durante um procedimento indutor de estresse e após). <p>Outras medidas: estradiol e progesterona séricos, FC, proteína C reativa e o fibrinogênio plasmático.</p>	<p>Todos os participantes tiveram níveis normais de colesterol, PA, FC, cortisol sérico e CRP e fibrinogênios plasmáticos coletados. Porém, homens e mulheres que receberam cafeína apresentaram aumento adicional da PA sistólica e resposta do cortisol ao estressor ($p < 0,05$). O estresse interagiu com cafeína e sexo para alterar cortisol, fibrinogênio e PA sistólica, mas não os níveis de PCR. Esses resultados podem esclarecer as vias específicas do sexo que associam a cafeína à CVD.</p>

Figure 2. Synthesis of the analyzed studies, 2018.

**pg: picogramas; mg miligramas*

VERSÃO PARA LAYOUT

Principais tipos de estudo, métodos de análise clínica e fatores associados

Os principais métodos de estudo encontrados foram do tipo clínico transversal e as análises clínicas mais citadas foram o cortisol obtido através do sangue (10 estudos), tendo sido a maioria avaliada por método de imunoenensaio, seguido de saliva (4), urina (2) e análise capilar (1).

Dentre os fatores associados entre a HAS e o cortisol, observa-se população com doença crônica já instalada, cujas variáveis relacionadas, são o sexo, a idade, histórico familiar, etnia, medidas antropométricas, características sócio demográficas, questionários sobre estresse, humor, percepção de saúde, além da prática de atividade física, consumo de sódio e cafeína, exames de eletrocardiograma, perfil lipídico, MetS, insulina, glicemia e outros (proteínas, hormônios, leptina, interleucina, nitrito, nitrato, adrenalina e creatinina sérica).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram a variedade de métodos de pesquisa e associações entre HAS e cortisol. Sabe-se que a HAS é uma condição crônica que pode levar ao desenvolvimento de doenças cardíacas ou renais. Assim, com base nas evidências científicas, um estudo apontou que os distúrbios da função renal estavam associados ao eixo HPA com o RASS, mostrando que estão significativamente associados ao HAS. Parâmetros da função renal, como creatinina e cistatina C (eGFRcr-cys), estão relacionados ao alto nível de cortisol em indivíduos com HAS.^{6,24}

Estudos recentes mostraram que a desregulação do eixo HPA, juntamente com o estresse crônico, aumenta a probabilidade de HAS, levando a doenças cardíacas, como isquemia, déficit na perfusão sanguínea e doenças relacionadas ao acidente vascular cerebral.^{22,23}

Em outra investigação, sugeriu-se que indivíduos saudáveis com histórico genético de HAS apresentam aumento acentuado de catecolaminas e cortisol para estressores em relação aos níveis plasmáticos elevados, quando comparados àqueles sem histórico parental. O estudo comparou catecolaminas por meio da urina (epinefrina e noradrenalina), excreção de cortisol e PA ambulatorial em três microambientes diários entre mulheres, com e sem histórico parental de HAS.

Os resultados sugerem que pode haver mecanismos geneticamente ligados que aumentam os níveis de adrenalina e os níveis noturnos de cortisol que contribuem para a elevação da PA circadiana. Entretanto, idosos com HAS com baixos níveis de cortisol ao despertar foram relacionados à pior função cognitiva.^{25,33}

Outro fator foi o hormônio testosterona (T); estudo indica que baixos níveis de T, alto nível de cortisol e estresse crônico estão associados à HAS. Assim, os autores concluíram que o estresse agudo e crônico pode contribuir para aumentar o cortisol e a PA em indivíduos com baixo T, contribuindo para um risco aumentado de doença cardíaca coronária.³⁴

Em relação às mulheres, pesquisa examinou a interação entre mediadores inflamatórios endócrinos e treinamento aeróbico em indivíduos na pós-menopausa e indivíduos com HAS. Assim, concluiu-se que exercícios físicos aeróbicos produzem uma redução significativa da PA, no entanto, sem alterar os níveis de cortisol e leptina.³⁵

Outro fator intrigante são os efeitos da cafeína e do estresse nos biomarcadores de doenças cardiovasculares. Um total de 52 adultos normotensos saudáveis (26 homens e 26 mulheres), mas com histórico familiar de HAS, participou do estudo para examinar a reatividade ao estresse após o consumo de cafeína. Os indivíduos após receberem cafeína apresentaram aumento da PA sistólica e do cortisol. O estudo sugeriu que a combinação de estresse e cafeína pode ser particularmente prejudicial para mulheres com histórico familiar de HAS.³⁶

Outro estudo correlacionou o cortisol sérico com a cortisona (F / E) e a PA com a obesidade grave antes e após a perda de peso e a alteração da razão sérica de F / E foi associada à alteração da PA após a perda de peso.²⁶

Pacientes com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresentam risco aumentado de complicações metabólicas (MetS), incluindo HAS e excesso de cortisol. Nesse sentido, foi realizado um estudo na Holanda, onde identificaram que o risco de MetS foi maior em pacientes infectados pelo HIV no grupo de cortisol capilar de nível mais baixo em comparação aos pacientes com níveis mais altos. Esses resultados contradizem os de estudos em indivíduos não infectados, nos quais um alto nível de cortisol capilar está sendo associado à MetS.²⁷

No entanto, um estudo com adultos relacionando a MetS às medidas dos níveis de cortisol salivar teve como objetivo verificar se é afetado pelas variáveis idade, sexo e terapia hormonal com estrogênio e progestina; os resultados mostraram que a idade avançada estava relacionada à MetS e excreção de cortisol.²⁸

Além disso, a dieta rica em sódio (HS) esteve associada ao aumento do cortisol na urina e de seus metabólitos, com HAS, resistência à insulina (RI), dislipidemia, hipoadiponectinemia, cortisol mais elevado, levando a distúrbios metabólicos relacionados à obesidade.³²

Os resultados de um estudo com mulheres na pré-menopausa sugerem que não tomar café da manhã é prejudicial, pois pode interromper o ritmo do cortisol e resultar em alteração da PA e, conseqüentemente, levar a doenças cardiovasculares.²⁹

Na área hospitalar identificou-se um estudo sobre a anestesia loco-regional, um método eficaz para avaliar a função cerebral durante a endarterectomia carotídea (CEA). A anestesia regional orientada por marco (RA) é atualmente utilizada para CEA e pode provocar HAS perioperatória substancial. A RA guiada por ultrassom (US-RA) é um novo método para executar a RA em CEA. O estudo avaliou a atividade simpática precoce durante CEA em US-RA em comparação com a anestesia geral (GA). A anestesia regional guiada por ultrassom para a endarterectomia carotídea (CEA) induz mudanças precoce do hormônio hemodinâmico e do estresse. Dessa forma, a PA sistólica aumentou nos pacientes com US-RA em comparação aos com GA, antes mesmo que a cirurgia tenha sido iniciada, permaneceu elevada durante a cirurgia completa e retornou aos valores basais 1 hora após a admissão na unidade de cuidados com anestesia pós-operatória, além da FC e dos níveis de cortisol também terem sido maiores no grupo US-RA após a indução da anestesia. Os autores concluíram que a técnica US-RA para CEA induz a HAS intraoperatória temporária e um aumento nos níveis de hormônio do estresse.³¹

Quanto aos tipos de tratamentos para o controle da HAS, um estudo apresentou os efeitos fisiológicos, como a redução da PA na terapia de "caminhada na floresta", como uma estratégia de tratamento promissora. Sabe-se que a HAS requer ações preventivas, como orientações sobre hábitos de vida, diminuição da ingestão de sal, atividades físicas e uso correto de medicamentos e anti-hipertensivos.^{30,37}

Os resultados deste estudo reforçam a ideia de como o cortisol influencia a HAS, para que possamos investigar a causa da ativação do eixo HPA e excreção excessiva de cortisol.

Este estudo apresenta como limitações os diferentes métodos de pesquisa, como coletas de cortisol, fatores demográficos, etnias e diversos hormônios a ele ligados, que podem influenciar na associação do cortisol com a elevação da PA.

CONCLUSÕES

Os resultados indicam que os métodos clínicos mais utilizados para relacionar a HAS com o cortisol são os testes de associação, feitos com a função renal e/ou cardíaca, síndrome metabólica, estresse, doenças crônicas junto com a avaliação de exames laboratoriais e/ou marcadores biológicos, além de medidas antropométricas e fisiológicas.

Estudos prévios indicam que a HAS é alterada pela desregulação do eixo HPA, onde em situações de estresse é liberado na corrente sanguínea e seus efeitos são possivelmente maléficos. Assim, para ajudar a manter os níveis da PA dentro dos padrões de normalidade recomenda-se a adoção de um melhor estilo de vida.

Atualmente, o grande desafio para a ciência é investigar quais os processos patofisiológicos envolvidos e em quais situações o eixo HPA secreta o hormônio cortisol em excesso.

A maioria dos artigos apresentou associação positiva entre cortisol e PA, indicando correlação entre eles, para várias variáveis: aumento do cortisol foi maior nos idosos (62 anos), aumento de sódio na dieta, não café da manhã, cafeína em excesso durante o dia, Síndrome metabólica, obesidade, excesso de catecolaminas, alguns tipos de hormônios e biomarcadores.

Diante do exposto, há necessidade de mais pesquisas clínicas com outras abordagens metodológicas, destacando o papel do cortisol na regulação da PA, a fim de investigar as possíveis causas da secreção desse hormônio em excesso e seus efeitos fisiopatológicos na HAS.

RERERÊNCIAS

1. Dinis PG, Cachulo MC, Fernandes A, Paiva L, Gonçalves L. Secondary Arterial Hypertension: Uncertainties in Diagnosis. *Acta Med. Port* 2017;30(6):493-496. doi: 10.20344/amp.8007
2. Silva EC, Martins MSAS, Guimarães LV, Segri NJ, Lopes MAL, Espinosa MM. Prevalence of systemic arterial hypertension and associated factors in men and women living in municipalities of the Legal Amazon. *Rev Bras Epidemiol* 2016;19(1):38-51. doi: 10.1590/1980-5497201600010004
3. Gupta V. Mineralocorticoid hypertension. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(Suppl4):S298-S312. doi: 10.4103/2230-8210.86972
4. Eid LP, Nogueira MS, Veiga EV, Cesarino EJ, Alves LMM. Adherence to anti-hypertensive treatment: an analysis using the Morisky - Green Test. *Rev Eletr Enf* 2013;15(2):362-7. doi: 10.5216/ree.v15i2.15599
5. O'Donnell E, Floras JS, Harvey PJ. Estrogen status and the renin angiotensin aldosterone system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014;307(5):498-500. doi: 10.1152/ajpregu.00182.2014
6. Daimon M, Kamba A, Murakami H, Takahashi K, Otaka H, Makita K. et al. Association Between Pituitary-Adrenal Axis Dominance Over the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(3):889-897. doi: 10.1210/jc.2015-3568
7. Bailey MA. 11β -Hydroxysteroid Dehydrogenases and Hypertension in the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2017;19:100. doi: 10.1007/s11906-017-0797-z
8. Kirou KA, Boumpas DT. Chapter 48-Systemic Glucocorticoid Therapy in SLE 2013;591-600. doi: 10.1016/B978-1-4377-1893-5.00048-0

9. West DWD, Phillips SM. Associations of exercise-induced hormone profiles and gains in strength and hypertrophy in a large cohort after weight training. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(7):2693-2702. doi: 10.1007/s00421-011-2246-z
10. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr. Physiol* 2016;6(2):603-621. doi: 10.1002/cphy.c150015
11. Neumann A, Direk N, Crawford AA, Mirza S, Adams H, Bolton J et al. The low single nucleotide polymorphism heritability of plasma and saliva cortisol levels. *Psychoneuroendocrinology* 2017;85:88-95. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.08.011
12. Vergouwen MD, Van Geloven N, de Haan RJ, Kruyt ND, Vermeulen M, Roos YB. Increased Cortisol Levels are Associated with Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;12(3):342-345. doi: 10.1007/s12028-010-9331-8
13. Errante PR, Menezes-Rodrigues FS, Tavares JGP, Reis MCM, Icimoto MY, Ferraz RRN et al. Mechanisms of Action and Resistance to the Use of Glucocorticoids. *Rev Pesq Inov Farm* 2014;6(2):01-11. <https://www.researchgate.net/publication/299562278>
14. Galvão RRS, Soares DA. Prevalence of Arterial Hypertension and Associated Factors in Adults: A Review in Brazilian Literature. *Rev APS* 2016;19(1):139-149. <https://aps.ufjf.emnuvens.com.br/aps/article/view/2273/945>
15. Póvoa TIR, Jardim TV, Carneiro CS, Ferreira VR, Mendonça KL, Morais PRS et al. Home Blood Pressure Monitoring as an Alternative to Confirm Diagnoses of Hypertension in Adolescents with Elevated Office Blood Pressure from a Brazilian State Capital. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(3):241-247. doi: 10.5935/abc.20170114
16. Nascimento LR, Monteiro LN, Pereira TSS, Mill JG, Molina MCB. Arterial hypertension in schoolchildren aged 7 to 10 years: a study of persistent cases of blood pressure change in Santa Maria de Jetibá / ES. *Rev. Bras. Pesq Saúde Vitória* 2015;17(4):76-84. doi: 10.21722/rbps.v17i4.14334
17. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Integrative literature review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. *Texto Contexto Enferm* 2008;17(4):758-64. doi: 10.1590/S0104-07072008000400018
18. Crossetti MGO. Integrative review of nursing research: scientific rigor required. *Rev. Gaúcha de Enferm* 2012;33(2):8-9. doi: 10.1590/S1983-14472012000200001

19. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRA. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev. Latino-Am. Enferm* 2007;15(3):508-511. doi: 10.1590/S0104-11692007000300023
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman, DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(6). doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
21. Ghazi L, Dudenbostel T, Hachem ME, Siddiqui M, Lin CP, Oparil S et al. 11-Beta Dehydrogenase Type 2 Activity Is Not Reduced in Treatment Resistant Hypertension. *Am J Hypertens* 2017;30(5):518-523. doi: 10.1093/ajh/hpx002
22. Malan L, Schutte CE, Alkerwi A, Stranges S, Malan NT. Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis dysregulation and double product increases potentiate ischemic heart disease risk in a Black male cohort: the SABPA study. *Hypertens Res* 2017;40(6):590-597. doi: 10.1038/hr.2017.5
23. Al-Abbasi FA, Moselhy SS. Sensitivity of biomarker for early prediction of cerebral stroke. *Biomedical Research* 2017;28(13):6048-6053. Disponível em: <http://www.alliedacademies.org/articles/sensitivity-of-biomarker-for-early-prediction-of-cerebral-stroke-7872.html>
24. Li X, Xiang X, Hu J, Goswami R, Yang S, Zhang A et al. Association Between Serum Cortisol and Chronic Kidney Disease in Patients with Essential Hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2016;41(4):384-91. doi: 10.1159/000443435
25. Pulpulos MM, Hidalgo V, Puig-Perez S, Salvador A. Cortisol awakening response and cognitive performance in hypertensive and normotensive older people. *Horm. Behav* 2016;83:75-82. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.05.014
26. Byrd JB, Rothberg AE, Chomic R, Burant CF, Brook RD, Auchus RJ. Serum Cortisol-to-Cortisone Ratio and Blood Pressure in Severe Obesity before and after Weight Loss. *Cardiorenal Med* 2015;6(1):1-7. doi: 10.1159/000438462
27. Langerak T, Van Den Dries LW, Wester VL, Staufenbiel SM, Manenschijn L, Van Rossum EF, Van Gorp EC. The relation between long-term cortisol levels and the metabolic syndrome in HIV-infected patients. *Clin Endocrinol* 2015;83(2):167-72. doi: 10.1111/cen.12790
28. Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Ferasin S, De Lazzari P, Lizzul L et al. Age and the metabolic syndrome affect salivary cortisol rhythm: data from a community sample. *Hormones* 2015;14(3):392-8. doi: 10.14310/horm.2002.1591

29. Witbracht M, Keim NL, Forester S, Widaman A, Laugero K. Female breakfast skippers display a disrupted cortisol rhythm and elevated blood pressure. *Physiol Behav* 2015;1;140:215-21. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.12.044
30. Ochiai H, Ikei H, Song C, Kobayashi M, Takamatsu A, Miura T et al. Physiological and psychological effects of forest therapy on middle-aged males with high-normal blood pressure. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(3):2532-42. doi: 10.3390/ijerph120302532
31. Hoefler J, Pierer E, Rantner B, Stadlbauer KH, Fraedrich G, Fritz J et al. Ultrasound-guided regional anesthesia for carotid endarterectomy induces early hemodynamic and stress hormone changes. *J Vasc Surg* 2015;62(1):57-67. doi: 10.1016/j.jvs.2015.02.036
32. Baudrand R, Campino C, Carvajal CA, Olivieri O, Guidi G, Faccini G et al. High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome. *Clin Endocrinol* 2014;80(5):677-84. doi: 10.1111/cen.12225
33. James GD, Alfarano AS, Van Berge-Landry HM. Differential circadian catecholamine and cortisol responses between healthy women with and without a parental history of hypertension. *Am J Hum Biol* 2014;26(6):753-9. doi: 10.1002/ajhb.22586
34. Malan NT, Stalder T, Schlaich MP, Lambert GW, Hamer M, Schutte AE et al. Chronic distress and acute vascular stress responses associated with ambulatory blood pressure in low-testosterone African men: the SABPA Study. *J Hum Hypertens* 2014;28(6):393-8. doi: 10.1038/jhh.2013.124
35. Jarrete AP, Novais IP, Nunes HA, Puga GM, Delbin MA, Zanesco A. Influence of aerobic exercise training on cardiovascular and endocrine-inflammatory biomarkers in hypertensive postmenopausal women. *J Clin Transl Endocrinol* 2014;1(3):108-114. doi: 10.1016/j.jcte.2014.07.004
36. Bennett JM, Rodrigues IM, Klein LC. Effects of caffeine and stress on biomarkers of cardiovascular disease in healthy men and women with a family history of hypertension. *Stress Health* 2013;29(5):401-9. doi: 10.1002/smi.2486
37. Mendes GS, Moraes CF, Gomes L. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica em idosos no Brasil entre 2006 e 2010. *Rev Bras Med Fam Comunidade* 2014;9(32):273-278. doi: 10.5712/rbmfc9(32)795