

Artigo Original

Analisando a influência dos níveis de cortisol sobre o sistema imune de mulheres na menopausa: uma revisão sistemática

Analyzing the influence of cortisol levels on the immune system of menopausal women: a systematic review

Thamara Fabricante de Souza Veneroso¹, Natália Vorpagel Schultz¹, Karolliny Almeida Araújo¹, Leticia Karolini Walger²

¹Graduanda em Biomedicina, Escola Superior São Francisco de Assis, Santa Teresa, Brasil

²Docente do Curso de Biomedicina, Escola Superior São Francisco de Assis, Santa Teresa, Brasil

Autor correspondente: karolinilw@gmail.com

RESUMO O presente artigo de revisão sistemática buscou compilar as informações acerca da influência do hormônio cortisol no sistema imune de mulheres durante a fase da menopausa, destacando múltiplas abordagens e perspectivas. Os estudos examinaram os níveis de cortisol em mulheres pré e pós-menopáusicas, suas associações com sintomas como ondas de calor, e o impacto do cortisol na qualidade de vida durante essa fase. Descobertas revelaram uma possível conexão entre elevados níveis de cortisol e frequência aumentada de ondas de calor. Enquanto alguns estudos indicaram a correlação entre esse hormônio e sintomas específicos, outros não encontraram associações significativas. Além disso, estas pesquisas abordaram a relação entre saúde cardiovascular, óssea, cognitiva e imunológica. Apesar da ampla revisão, há uma lacuna notável na compreensão sobre a influência do cortisol na imunidade durante a menopausa, embora sejam conhecidas suas propriedades supressoras. Sendo assim, a complexidade das variações hormonais durante a menopausa foi sublinhada, enfatizando a necessidade de investigações adicionais.

PALAVRAS-CHAVE: cortisol; menopausa; imunidade.

ABSTRACT This systematic review article aimed to compile information regarding the influence of the cortisol hormone on the immune system of women during the menopausal phase, highlighting multiple approaches and perspectives. The studies examined cortisol levels in pre- and post-menopausal women, their associations with symptoms such as hot flashes, and the impact of cortisol on quality of life during this phase. Findings revealed a possible connection between elevated cortisol levels and an increased frequency of hot flashes. While some studies indicated a correlation between this hormone and specific symptoms, others did not find significant associations. Additionally, these investigations addressed the relationship between cardiovascular, bone, cognitive, and immune health. Despite the extensive review, there is a notable gap in understanding the influence of cortisol on immunity during menopause, despite its known suppressive properties. Therefore, the complexity of hormonal variations during menopause was underscored, emphasizing the need for further research.

KEYWORDS: Cortisol; menopause; immunity;

INTRODUÇÃO

A influência dos níveis de cortisol sobre o sistema imunológico das mulheres na menopausa é um tema

de relevância crescente no contexto da saúde feminina. A menopausa, caracterizada como um marco na vida das mulheres, traz consigo uma série de mudanças hormonais que podem afetar diversos aspectos da saúde, incluindo o

funcionamento do sistema imunológico. A relação intrínseca entre os níveis de cortisol e a resposta imunológica durante a menopausa ainda apresenta diversas facetas não reveladas e que, necessitam de muito estudo e compreensão devido a potencial influência desse hormônio na suscetibilidade a doenças durante essa fase de transição (Gameiro, 2010).

Atualmente, as mulheres representam cerca de 51,1% da população brasileira e, uma projeção do IBGE para o ano de 2050 aponta para um aumento significativo no público feminino acima de 45 anos devido ao envelhecimento populacional (IBGE, 2020). Essa faixa etária está intimamente ligada ao período da menopausa, uma vez que a partir desse momento a maioria das mulheres apresentam as primeiras manifestações clínicas dessa transição hormonal. Em função do processo de envelhecimento e da instabilidade na produção de estrogênios durante o climatério, há uma tendência a aumentar os níveis de cortisol, impactando significativamente a resposta imunológica, que amplia a vulnerabilidade a doenças, com inflamação crônica associada (Faria et al., 2013).

Sendo assim, explorar essa relação do cortisol com o sistema imune pode trazer insights valiosos não apenas para a compreensão dos processos biológicos subjacentes, mas também para o manejo das condições profiláticas de saúde. O intuito é estabelecer um plano de ação que visa oferecer uma maior qualidade de vida para essa parcela simbólica da população a longo prazo. Isso se torna especialmente crucial considerando que, à medida que a expectativa de vida aumenta, a população feminina acima de 45 anos continua a crescer de maneira significativa (IBGE, 2020).

Diante desse contexto, o presente estudo pretende realizar uma revisão sistemática abrangente, analisando as evidências científicas disponíveis sobre a influência dos níveis de cortisol sobre o sistema imunológico das mulheres na menopausa. Através da análise crítica e síntese

das pesquisas existentes, busca-se identificar associações e possíveis mecanismos de ação envolvidos nessa relação, além de direcionar investigações futuras. Dito isso, espera-se que este artigo contribua para uma melhor compreensão dos fatores que podem afetar a saúde imune das mulheres nessa fase e, conseqüentemente, melhorar as abordagens de cuidados direcionados a essa população a longo prazo.

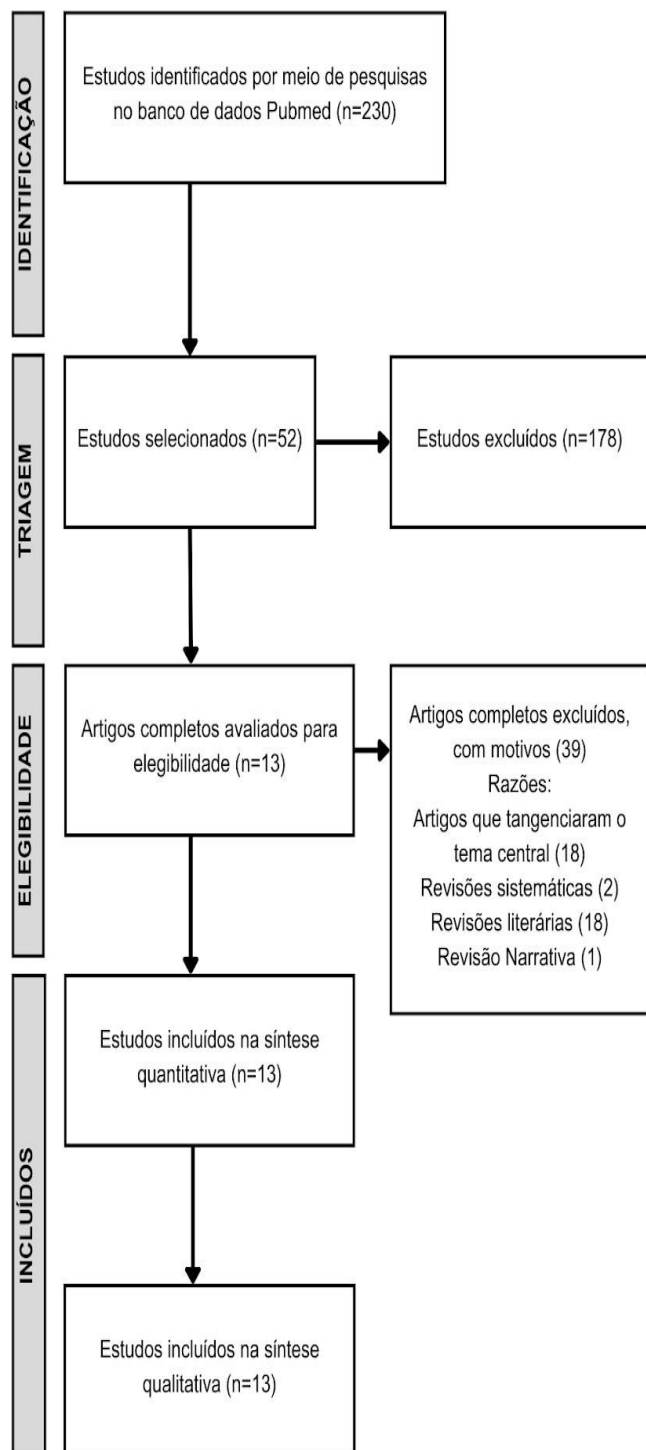
METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes estabelecidas pela GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) e PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Buscaram-se estudos clínicos desenvolvidos por autores terceiros, a fim de compará-los e relacioná-los, com o objetivo de investigar os possíveis efeitos do cortisol sobre a imunidade de mulheres na menopausa. Para isso foram utilizados artigos provenientes da plataforma PubMed, tanto em português quanto em inglês. As palavras-chave utilizadas foram “cortisol”, “imunidade” e “menopausa”, levando em consideração os critérios de elegibilidade e de exclusão para selecionar os estudos pertinentes a essa questão específica.

Os critérios de elegibilidade para as pesquisas incluídas nesta revisão sistemática foram os estudos de caso cujo público alvo eram as mulheres menopausadas ou que estavam na transição menopáusica. As pesquisas precisavam ter foco na fisiologia hormonal do cortisol e sua influência no sistema imune dessa população. Foram incluídos também os estudos independentes que relacionassem diretamente o cortisol com a menopausa, o cortisol com a imunidade e a menopausa com a imunidade. Os estudos declarados inelegíveis foram aqueles que apresentaram foco do cortisol em outros processos fisiológicos, bem

como público alvo que não eram os de interesse, além daqueles que envolviam mulheres menopausadas que sofriam com condições médicas pré-existentes, uma vez que podem afetar a imunidade e a resposta ao estresse.

Figura 1. Fluxograma PRISMA dos estudos que quantificaram os níveis de cortisol em mulheres durante o período da menopausa.



RESULTADOS

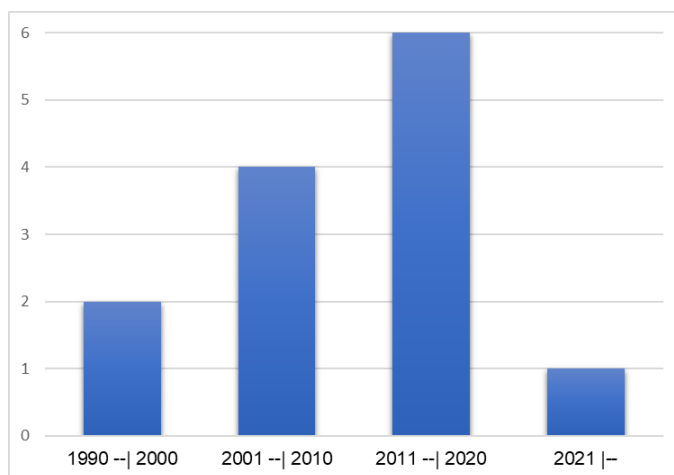
Seleção e avaliação dos estudos

A partir dos critérios de busca com estratégia nas bases de dados, foram selecionados 52 artigos na base PubMed. Após uma revisão criteriosa e alinhamento com os objetivos estabelecidos, foram eleitos 13 artigos relevantes para a investigação. Esses estudos desempenharam um papel crucial, fornecendo informações essenciais para a comparação e análise dos resultados obtidos (APÊNDICE A).

Abrangência temporal

Os artigos considerados elegíveis e incluídos na revisão foram selecionados com base em critérios específicos de relevância e atualidade, sendo, portanto, incorporadas as publicações do período de 1995 a 2021. A distribuição dos artigos foi feita através do intervalo de décadas (Figura 2), com o maior contingente de publicações entre os anos de 2011 a 2020.

Figura 2. Quantificação dos artigos elegíveis seguindo o intervalo por décadas, entre 1990 e 2022.

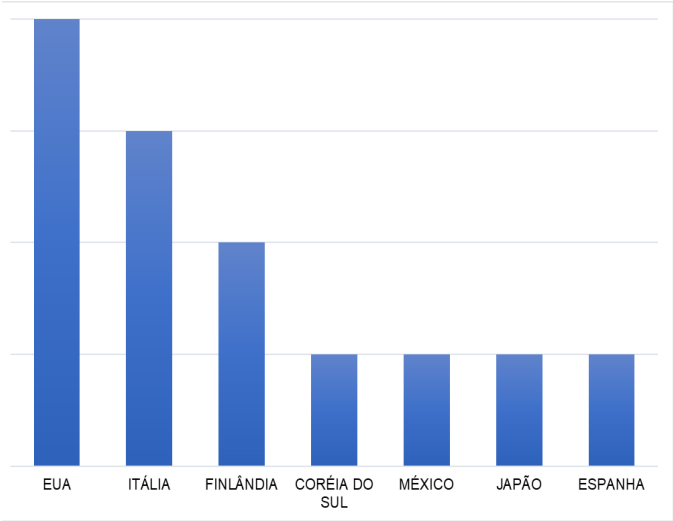


Área de estudo delimitada por países

As pesquisas selecionadas para esta análise representam

uma variedade de países e regiões, refletindo uma distribuição geográfica ampla e diversificada. Entre os países representados estão EUA, Itália, Finlândia, Coreia do Sul, México, Japão e Espanha, sendo os quatro últimos contemplados com 1 artigo cada. Em contrapartida, EUA, Finlândia e Coreia do Sul apresentaram uma maior quantidade de artigos (Figura 3). Embora a ausência de estudos provenientes do Brasil seja uma observação significativa, os artigos selecionados de outras origens contribuíram de maneira substancial para o entendimento atual do tema.

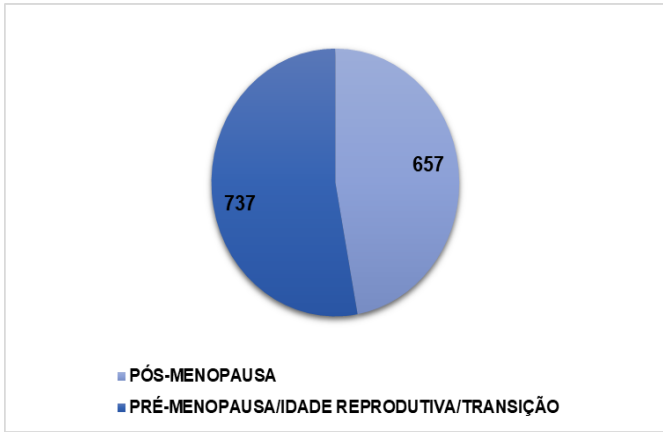
Figura 2. Quantidade de artigos que quantificam o cortisol selecionados por local.



Amostragem

Os 13 estudos elegíveis computaram um total de 1394 mulheres participantes dos estudos clínicos. Destas, cerca de 657 mulheres encontravam-se na fase pós-menopáusia, enquanto 737 mulheres estavam ou na pré-menopausa/Idade reprodutiva ou na transição (Figura 4). Essa divisão amostral permitiu uma análise comparativa das tendências dos níveis de cortisol nos diferentes estágios reprodutivos das mulheres.

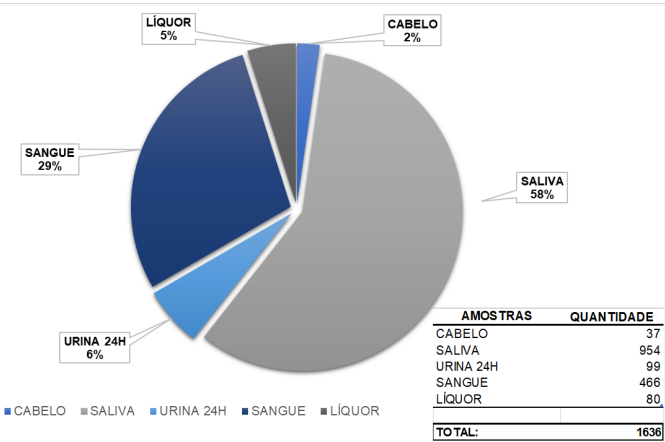
Figura 4. Estágio do ciclo reprodutivo das mulheres que compõem a amostragem



Quantidade e detalhamento dos tipos de amostra analisadas

Os estudos clínicos apresentados nos trabalhos elegíveis contaram com a análise de um total de 1636 amostras provenientes de diferentes fontes biológicas (saliva, soro, líquido, cabelo, urina). Entre as amostras analisadas, contabilizaram-se 37 amostras de cabelo para mensuração do cortisol, oferecendo uma perspectiva de longo prazo dos níveis desse hormônio. Além disso, amostras de saliva foram a fonte mais prevalente, totalizando 954 amostras, refletindo uma abordagem não invasiva e frequentemente associada à resposta de estímulos agudos. Outros estudos se basearam em amostras de urina 24 horas, sendo incluídas 99 amostras, expondo uma visão mais abrangente dos níveis de cortisol ao longo do dia. Amostras sanguíneas também foram utilizadas em 466 casos, sendo uma das fontes mais tradicionais para a quantificação de cortisol, permitindo análises específicas de concentrações circulantes. Além disso, em uma quantidade significativa, foram obtidas 80 amostras de líquido a partir de um importante estudo acerca do cortisol no Sistema Nervoso Central (Figura 5).

Figura 5. Detalhamento da quantidade e tipos de amostras dosadas para cortisol.



Manifestações clínicas relatadas

A fase fisiológica cujo o nome se dá por menopausa não só marca o fim da menstruação, mas está associada a uma série de mudanças hormonais significativas. Dentre os diversos aspectos impactados durante esse período, as manifestações clínicas assumem papel central, influenciando diretamente a qualidade de vida e bem-estar das mulheres. Na presente análise, as ondas de calor estão entre as manifestações clínicas mais frequentes, esporadicamente acompanhada de outros sintomas, essa por sua vez ocorre devido às mudanças hormonais. A sudorese noturna, distúrbios do sono e oscilações emocionais também são

Tabela 1. Manifestações clínicas relatadas nos artigos de forma geral.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	ESTUDO															
	1	2	5	6	34	36	38	41	43	45	47	50	52			
Ondas de calor	x		x	x	x	x	x						x			
Distúrbios do sono		x	x		x			x	x							
Mentais/Emocionais		x	x		x			x					x	x		
Cognitivos					x								x			
Sexuais/libido			x		x								x	x		
Menstruais					x								x	x		
Somáticos			x		x											
Sudorese noturna		x	x			x										

Tabela 2. Mensuração do cortisol em mulheres na pré e pós-menopausa: Resultados relatados por artigo em determinada amostra

AMOSTRA	PRÉ MENOPAUSA																PÓS MENOPAUSA															
	ESTUDO																ESTUDO															
	1	2	5	6	34	36	38	41	43	45	47	50	52	1	2	5	6	34	36	38	41	43	45	47	50	52						
CORTISOL CAPILAR (nmol/L)	3,5**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,5**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
CORTISOL LÍQUOR (nmol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,9	-						
CORTISOL URINÁRIO 24h (nmol/L)	-	-	-	-	75,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	138*	-	69,1	-	-	-	-	-	-	-	-						

*Valor em unidade mg/24

**Valores em repetição devido ao artigo não especificar em qual grupo foi feita esta análise.

sintomas frequentemente associados a esse período de transição hormonal. Além disso, sintomas cognitivos, sexuais, menstruais e somáticos também têm sido relatados em alguns estudos selecionados (Tabela 1).

Quantidade do cortisol em diferentes tipos de amostra

Dentre os 13 artigos científicos relevantes, apenas 1 destes concentrou-se na quantificação do cortisol capilar em mulheres em estágio de menopausa (Tabela 2). Essa investigação revelou um valor de cortisol capilar equivalente a 3,5 nmol/L, no entanto, o autor deste estudo não especificou a qual grupo pertencia este resultado, levando a presumir que esta seria a média entre o total de mulheres. No que tange a mensuração do cortisol no líquido cefalorraquidiano (LCR), também foi identificado um número limitado de artigos elegíveis, sendo somente 1 no total (Tabela 2). O resultado apresentado pelo estudo em específico foi de 8,3 nmol/L em mulheres na pré-menopausa, enquanto que, na pós menopausa, o valor encontrado foi de 9,9 nmol/L. Esse achado sugere uma tendência a valores mais elevados após a menopausa, no entanto, embora os resultados sejam promissores, mais pesquisas são essenciais para compreender melhor a relação entre esses níveis hormonais no LCR e as alterações neurológicas associadas à menopausa.

A dosagem do cortisol urinário é uma medida útil para avaliar a função adrenal ao longo do tempo. Dito isso, sobre os resultados obtidos a partir da revisão sistemática, sucedeu-se que apenas 2 artigos quantificaram o cortisol

urinário, sendo que, em um deles, aponta-se um valor de 75,5 nmol/L para a pré- menopausa e 69,1 nmol/L para a pós menopausa. O artigo de referência n.º5, focado exclusivamente na fase da pós-menopausa, relata uma dosagem de cortisol na urina de 138 mg/24 horas (Tabela 2). Os resultados obtidos através da mensuração do cortisol a partir de amostras de sangue também apontam variações entre os grupos pré e pós- menopausa, mostrando diferenças nos padrões hormonais durante esses estágios. Sendo assim, 3 artigos forneceram dados sobre o cortisol plasmático diurno e noturno tanto no pré quanto na pós menopausa, e 1 artigo apresenta dados do cortisol plasmático diurno nos dois estágios da menopausa (Tabela 3). De acordo com essas informações, pode-se perceber uma tendência de aumento nos níveis diurnos e noturnos de cortisol da pré para a pós- menopausa.

Além dessa análise, o artigo de n.º 52 destaca-se por apresentar divergências em relação aos demais estudos no que diz respeito aos valores de cortisol plasmático noturno. Enquanto este artigo registra um aumento nesses valores, outros dois estudos indicam uma redução, além de um terceiro que não relata informações sobre esse aspecto.

Tabela 3. Mensuração do cortisol em mulheres na pré e pós-menopausa: Resultados relatados por artigo em amostras de sangue.

ESTUDO	CORTISOL PLASMÁTICO (nmol/L)			
	PRÉ-MENOPAUSA		PÓS-MENOPAUSA	
	DIURNO	NOTURNO	DIURNO	NOTURNO
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
34	209	208	220	207
36	-	-	-	-
38	-	-	-	-
41	-	-	-	-
43	-	-	-	-
45	208,6	207,9	219,8	206
47	28,4	-	32,2	-
50	-	-	-	-
52	469	331	580	441

Essa disparidade sugere a existência de variabilidades nos padrões de cortisol durante a noite, destacando a importância de considerar diferentes fontes de dados para uma compreensão abrangente.

No contexto da análise do cortisol salivar em mulheres pré e pós- menopáusicas, os resultados obtidos em 7 dos 13 artigos fornecem dados relevantes (Tabela 4). Dentre eles, dois artigos quantificam o cortisol diurno e noturno em ambas as fases, enquanto outros dois quantificam esses valores sem especificar o estágio da menopausa. Um dos estudos avaliou o cortisol diurno em ambas as fases, mais um analisou o cortisol diurno e noturno apenas na pré- menopausa e outro artigo forneceu dados somente do cortisol diurno na pré- menopausa.

Os valores de cortisol salivar revelaram uma variação significativa entre os estudos nas diferentes fases da menopausa (Tabela 4). Os artigos n.º 1 e n.º 6 não especificam a fase da menopausa, enquanto o primeiro apresentou valores mais elevados, o outro demonstrou valores mais baixos, evidenciando uma possível redução nos níveis de cortisol em ambas as fases. Enquanto o artigo n.º 2 mostra uma clara diferença entre as etapas, estabelecendo valores menores da pré-menopausa e um aumento notável na pós-menopausa, o artigo n.º 41, por outro lado, mostrou valores mais altos na fase pré-menopausica.

O artigo n.º 36, voltado para a pré menopausa, apresenta um valor de 13,8 nmol/L (diurno), enquanto o artigo n.º 38, na mesma fase, apresenta 13,0 nmol/L (diurno) e 4,0 nmol/L (noturno). Por último, o artigo n.º 43 evidencia a diminuição do cortisol salivar diurno da pré-menopausa para a pós-menopausa.

Embora haja consistência entre os estudos, é válida uma análise mais aprofundada.

Tabela 4. Mensuração do cortisol em mulheres na pré e pós-menopausa: Resultados relatados por artigo em amostras de saliva.

ESTUDO	CORTISOL SALIVAR (nmol/L)					
	PRÉ-MENOPAUSA		PÓS-MENOPAUSA		TRANSIÇÃO	
	DIURNO	NOTURNO	DIURNO	NOTURNO	DIURNO	NOTURNO
1	16,82**	3,96**	16,82**	3,96**	-	-
2	12,4	2,7	16,5	5,5	-	-
5	-	-	-	-	-	-
6	10**	1,6**	10**	1,6**	-	-
34	-	-	-	-	-	-
36	13,8	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	13	4
41	23	7	19	6	-	-
43	20	-	15	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-

**Valores em repetição devido ao artigo não especificar em qual grupo foi feita esta análise.

Embora este estudo tenha buscado abranger diversas perspectivas sobre a relação do cortisol com a imunidade dessa classe de mulheres, é preciso reconhecer a falta de estudos específicos sobre essa interação no determinado contexto. Dentre os estudos analisados, nenhum dos artigos selecionados explora detalhadamente a influência do cortisol na resposta imunológica durante a menopausa. Embora alguns documentos tangenciassem essa relação, a especificidade desse contexto não foi abordada. Essa lacuna indica uma área promissora para futuras investigações clínicas, pois é preciso compreender melhor os mecanismos imunológicos durante essa fase da vida das mulheres.

DISCUSSÃO

Os artigos apresentam diversas abordagens relacionadas ao cortisol e a menopausa, sendo cada um sob perspectivas e contextos diferentes. Vários deles exploraram as variações dos níveis desse hormônio em mulheres pré e pós-menopáusicas e sua associação com sintomas específicos, como ondas de calor.

O estudo de Gibson, Thurston e Matthews (2016), explorou pela primeira vez a mensuração do cortisol capilar como indicador de exposição ao hormônio cortisol a longo prazo em relação as ondas de calor em mulheres na pré e pós- menopausa. A partir disso, relacionou-se valores

elevados de cortisol capilar a uma frequência aumentada de ondas de calor diárias. A pesquisa sugere uma possível conexão entre ondas de calor e desregulação do eixo HHA, afetando a termorregulação e o sistema nervoso autônomo, corroborando com o importante estudo Seattle Midlife Women's Health.

Esses resultados também destacam que valores médios de cortisol salivar em ambos os grupos estavam dentro dos limites normais, sendo mais altos pela parte da manhã (16,82 nmol/L) em comparação com a hora de dormir (média 3,96 nmol/L). Eles ainda apontam que padrões menos variáveis de cortisol diurno estavam relacionados a ondas de calor mais graves e incômodas. Contudo, ressaltam que a natureza temporal ou causal dessas relações precisa de estudos mais aprofundados.

Já o estudo conduzido por Cagnacci et al. 2021, abordou a relação entre os sintomas da menopausa em mulheres e os níveis de cortisol. Mulheres na pós-menopausa sintomáticas apresentam aumento do cortisol, impactando na qualidade por exemplo do sistema cardiovascular, dos ossos, humor, memória, conhecimento, imunidade e envelhecimento. O cortisol urinário de 24 horas foi analisado como indicador do estado de hipotálamo-hipófise-adrenal, e sua diminuição significativa após três meses de tratamento específico sugere uma possível associação entre a melhora dos sintomas da menopausa e a redução do cortisol.

A ligação entre sintomas, abstinência hormonal e desenvolvimento de patologias de longo prazo é discutida, destacando que a elevação do cortisol pode favorecer a síndrome metabólica, mortalidade cardiovascular, envelhecimento, perda óssea, depressão e redução de processos cognitivos. Os resultados indicam que a melhora dos sintomas pode contribuir para a redução do risco de alterações metabólicas e condições crônicas em mulheres pós- menopausa, oferecendo uma perspectiva relevante para a compreensão e tratamento da menopausa.

Reed et al. (2016) examina em seu artigo as concentra-

ções salivares de cortisol livres em mulheres na menopausa, destacando valores médios diários e variações conforme a presença de ondas de calor. As médias revelaram um padrão diurno normal do cortisol, com aumento significativo ao acordar, embora sem variações significativas em relação à frequência das ondas de calor. No entanto, entre mulheres com insônia moderada a grave, houve associação entre o cortisol na hora de dormir e o ritmo diurno com a frequência das ondas de calor. A qualidade do sono foi discutida como possível influência nas concentrações de cortisol durante a vigília.

Além disso, o estudo comparou suas descobertas com pesquisas anteriores sobre o cortisol urinário noturno, apontando resultados confusos sobre sua relação com as ondas de calor, definindo que este pode ser mais um marcador agudo do que persistente. Esses resultados são apresentados para compreender as complexidades das variações hormonais durante a menopausa, ressaltando a necessidade de investigações adicionais sobre a relação entre ondas de calor, cortisol e qualidade do sono para um entendimento mais aprofundado dessas tendências.

O estudo de Katainen et al. (2018) explorou o cortisol em mulheres na menopausa, correlacionando-o com os sintomas do climatério, onde os níveis de cortisol matinal aumentaram em mulheres pós menopausa em relação ao grupo pré-menopausa e se manteve semelhante na dosagem noturna do cortisol. Os resultados revelaram associações entre os sintomas mais frequentes, como problemas menstruais, cognitivos, de sono e depressivos, com padrões específicos de cortisol. Observou-se que mulheres com maior carga de sintomas apresentaram menor excreção urinária de cortisol em 24 horas, especialmente em sintomas como VMS e somáticos. Curvas de cortisol mostraram picos adicionais em mulheres mais sintomáticas, dando respostas diferentes ao estresse.

Embora o estudo tenha encontrado associações, as correlações foram fracas, levando à incerteza sobre seu signifi-

ficado clínico. Conclui-se que os sintomas do climatério parecem ter uma relação limitada com o cortisol, indicando a necessidade de mais investigações para compreender sua ligação objetiva com os sintomas, desempenho cognitivo ou distúrbios do sono em mulheres na peri e pós-menopausa.

O estudo produzido por Sauer et al., (2020) investigou a relação entre os sintomas vasomotores (SVM) e o cortisol em mulheres saudáveis na perimenopausa, explorando a influência do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) nessa associação. Alterações no padrão diário do cortisol, como uma resposta de despertar do cortisol (CAR) atenuada, foram associadas a riscos cardiovasculares. O estudo revelou que mulheres na perimenopausa que sofreram com maior incômodo, número e gravidade do SVM apresentaram um CAR menos pronunciado.

Uma pesquisa também indicou que mulheres experimentando ondas de calor intensas apresentam reduções agudas nos níveis de cortisol durante e após o episódio, proporcionando a possibilidade de dessensibilização dos receptores de glicocorticoides ao longo do tempo. Essas descobertas enfatizam a interligação entre SVM, cortisol e saúde cardiovascular em mulheres na perimenopausa (Sauer et al., 2020)

Em concordância com alguns pontos, o estudo de Gerber, Sievert e Schwartz (2017) investigou os níveis de cortisol salivar em mulheres na menopausa e sua relação com os sintomas, especialmente as ondas de calor. Embora tenham sido observadas pequenas diferenças nos níveis médios de cortisol ao longo do dia entre mulheres sintomáticas e assintomáticas, não houve diferenças significativas nos níveis médios de cortisol entre mulheres com e sem ondas de calor.

Além disso, verificou-se que os níveis de cortisol uma hora antes de dormir aumentaram com a idade, mas não foram associados a outros fatores como etnia, estado de menopausa, uso de terapia hormonal ou sintomas depres-

sivos. Embora estudos anteriores tenham apontado para um aumento nos níveis de cortisol durante as ondas de calor, este estudo, assim como Sauer et al., (2020), não encontrou tal correlação.

A pesquisa de Kalleinen et. al. (2008) focou nos perfis de 24 horas da concentração de cortisol em mulheres na pré-menopausa e na pós menopausa. Destaca-se que não houve diferença significativa nos níveis de cortisol 24 horas entre esses dois grupos. No entanto, os níveis de cortisol diurno foram mais elevados nas mulheres pós-menopáusicas, enquanto que o cortisol noturno foi ligeiramente mais alto na pré-menopausa. Deve-se notar que neste estudo não foi encontrada ligação entre cortisol e sintomas da menopausa, corroborando com outros artigos analisados.

Conduzido por Patacchioli e colaboradores (2006), esse artigo monitora o eixo HHA e a influência do cortisol por meio da saliva. Dito isso, observou-se que as mulheres na pós-menopausa apresentavam maiores níveis matinais de cortisol salivar em comparação com o grupo de mulheres jovens. Esse estudo também investigou a variação circadiana do cortisol para essas mulheres, destacando que as fases da menopausa não comprometem a ritmicidade fisiológica do hormônio, com níveis matinais significativamente mais elevados do que à noite.

Os resultados indicam ainda, que essas mulheres tiveram dificuldade em normalizar os níveis de cortisol após um estresse leve, apontando uma falha em desligar o eixo HHA, o que pode ser uma característica dada pelo envelhecimento. Com relação aos níveis de cortisol salivar noturno, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre as mulheres na pós menopausa, as mulheres na pós menopausa que faziam terapia de reposição hormonal e as que faziam parte do controle jovem.

Em contraste, o estudo de Santos et al. (2016) examinou os níveis de cortisol em mulheres na menopausa, destacando diferenças na variabilidade diária do cortisol entre

mulheres na pré e pós-menopausa. Enquanto ambos os grupos exibiram uma curva normal típica de cortisol, com valores mais altos pela manhã e mais baixos à noite, as mulheres na pós-menopausa mostraram uma significativa redução na variabilidade diária, com níveis mais baixos de cortisol à tarde e à noite. Essa redução sugere que as mulheres na pós-menopausa têm um comportamento e fisiologia mais matutinos, acordando e tomando café da manhã mais cedo do que as mulheres na pré-menopausa. Os resultados demonstraram uma proporção reduzida de cortisol matinal/noite entre mulheres na pós-menopausa, consistente com estudos anteriores em mulheres obesas, indicando uma relação entre a variabilidade do cortisol e as especificidades da cintura. Essas descobertas apontam para diferenças importantes na dinâmica do cortisol entre os grupos pré e pós- menopausa, sugerindo uma possível influência da menopausa na regulação diária do cortisol. O estudo realizado por Huerta et al. (1995) investigou os sintomas de 81 mulheres na pré-menopausa e 70 na menopausa, com uma média de idade de 49,1 anos. A fase final da menopausa mostrou níveis mais elevados de cortisol. O estudo também não encontrou ligação entre cortisol e sintomas da menopausa, mas destacou mudanças relacionadas à atividade noradrenérgica deficiente no hipotálamo em pacientes depressivos. Esses resultados fornecem percepções importantes para a compreensão da perimenopausa e menopausa. Murakami et al. (1999) analisou as mudanças nos níveis de esteroides no líquido cefalorraquidiano (LCR) em mulheres ao longo do envelhecimento. Não houve alteração significativa nos níveis séricos de cortisol com a idade. As concentrações de cortisol no LCR aumentaram, e as proporções de cortisol no LCR/soro aumentaram com a idade. Essas descobertas sugerem que as alterações nos esteroides no LCR durante o envelhecimento, especialmente na pós-menopausa, podem influenciar o curso degenerativo do sistema nervoso central e estão associadas a distúrbios psicológicos.

O estudo realizado por Pluchino et al. (2009) investigou uma associação entre os níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o estado hormonal em mulheres. Este último, embora tenha como foco outra vertente, também quantifica o cortisol em mulheres. Nas mulheres na pós-menopausa, tanto os níveis de BDNF quanto o cortisol diminuíram significativamente durante o dia. Esses resultados trazem a hipótese de que o cortisol e o tônus neurotrófico podem desempenhar um papel sinérgico na homeostase das funções cerebrais.

De acordo com a literatura, pode-se encontrar informações que apontam os efeitos anti-inflamatórios do cortisol, bem como sua resposta imunitária. De acordo com Morey et al. (2015), elevações persistentes do hormônio do estresse podem levar a uma espécie de “resistência” no sistema imunológico. Isso resulta em um acúmulo de hormônios, além da alta produção de citocinas inflamatórias, que, por sua vez, compromete ainda mais a resposta imunológica.

Um dos mecanismos pelos quais os glicocorticóides alteram a função imune envolve a indução de apoptose em células linfóides, principalmente CD4⁺ e CD8⁺. A apoptose pode ocorrer devido a ligações a receptores promotores de morte na superfície celular ou por meio de danos ao núcleo ou às mitocôndrias. No primeiro caso, resulta em uma regulação negativa da resposta imunológica após a infecção, enquanto que a segunda responde a eventos específicos, como o estresse oxidativo, sendo necessária para a remoção de células imunes danificadas (Buford; Willoughby, 2008).

Os glicocorticóides, incluindo o cortisol, iniciam a produção de citocinas pró-inflamatórias interleucina-12 (IL-12), interferon- γ (IFN- γ), e TNF- α pelas células T auxiliares tipo 1 (Th1). Ao mesmo tempo, promovem a produção de citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10 pelas células Th2. O envelhecimento é seguido por um modelo parecido de elevação de citocinas Th2 versus citocinas Th1, su-

primindo assim a resposta imune celular (Buford; Willoughby, 2008).

CONCLUSÃO

Em suma, a análise revela uma complexa interação entre esse hormônio e a sintomatologia da menopausa. As pesquisas apontam para uma possível relação entre os níveis de cortisol e sintomas específicos, como ondas de calor. Além disso, alguns estudos indicaram que alterações nos padrões diurnos do cortisol podem estar relacionadas tanto a intensidade quanto a frequência desses sintomas. No entanto, os resultados não são uniformes em todos os estudos, havendo discrepâncias quanto a associação direta entre o cortisol e sintomas mais graves.

A variabilidade nos métodos de medição, heterogeneidade da amostragem e influência de múltiplos fatores destaca a complexidade da relação entre cortisol e sintomas da menopausa. A literatura científica é vasta ao descrever os variados efeitos do cortisol no sistema imune, evidenciando suas influências na resposta inflamatória, supressão da atividade imunológica e modulação da defesa do organismo. No entanto, durante a análise sistemática, nenhum dos trabalhos revisados direcionou-se a investigar as particularidades do cortisol na imunidade durante o período da menopausa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHN, Ryun S et al. **Cortisol, estradiol-17 β , and progesterone secretion within the first hour after awakening in women with regular menstrual cycles.** J Endocrinol, Coreia do Sul, v. 3, n. 211, p. 285–295, 2011. DOI 10.1530/JOE-11-0247.
- Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21965547/>. Acesso em: 2 out. 2023.
- BUFORD, Thomas W.; WILLOUGHBY, Darryn S. **Impact of DHEA(S) and cortisol on immune function in aging: a brief review.** NRC

Research Press, EUA, v. 33, p. 429-233, 2008. DOI doi:10.1139/H08-013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18461094/>. Acesso em: 8 ago. 2023.

CAGNACCI, Angelo et al. **Treatment of menopausal symptoms: concomitant modification of cortisol.** Menopause, Itália, v. 29, n. 1, p. 23 - 27, 2021. DOI 10.1097/GME.0000000000001875.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34636353/>. Acesso em: 1 out. 2023.

FARIA, MÁRCIO ANTONIO et al., **Pós-menopausa e sistema imune. Reprodução & Climatério**, São Paulo, v. 1, p. 30-35, 2013. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-reproducao-climaterio-385-pdf-S1413208713000137>. Acesso em: 18 jun. 2023.

GAMEIRO, Cátia Morgado et al. **Menopause and aging: changes in the immune system - a review.** Maturitas, v. 67, ed. 4, p. 316-320, 2010. DOI <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.08.003>.

Disponível em: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(10\)00316-6/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(10)00316-6/fulltext). Acesso em: 21 ago. 2023.

GERBER, Linda M; SIEVERT, Lynnette L; SCHWARTZ, Joseph E. **Hot flashes and midlife symptoms in relation to levels of salivary cortisol.** Maturitas, New York EUA, v. 1, n. 96, p. 26-32, 2017. DOI 10.1016/j.maturitas.2016.11.001.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041591/>. Acesso em: 2 out. 2023.

GIBSON, Carolyn J; THURSTON, Rebecca C; MATTHEWS, Karen A. **Cortisol dysregulation is associated with daily diary-reported hot flashes among midlife women.** *lin Endocrinol*, São Francisco - Califórnia, p. 645-651, 2016. DOI 10.1111/cen.13076. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059154/>. Acesso em: 8 nov. 2023

HUERTA, R et al. **Symptoms at the menopausal and premenopausal years: their relationship with insulin, glucose, cortisol, FSH, prolactin, obesity and attitudes towards sexuality.** *Psychoneuro-endocrinology*, México, v. 20, n. 8, p. 851-864, 1995. DOI [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(95\)00030-5](https://doi.org/10.1016/0306-4530(95)00030-5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8834092/>. Acesso em: 2 out. 2023.

IBGE. (2020). **Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2020.**

Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?edicao=28470&t=resultados>. Acesso em 13 mai. 2023.

KALLEINEN, Nea et al. **24-hour serum levels of growth hormone, prolactin, and cortisol in pre- and postmenopausal women: the effect of combined estrogen and progestin treatment.** *J Clin Endocrinol Metab*, Finlândia, v. 93, n. 5, p. 1655-61, 2008. DOI 10.1210/jc.2007-2677.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18319308/>. Acesso em: 17 jul. 2023.

KATAINEN, Riina et al. **The relationship between diurnal cortisol secretion and climacteric-related symptoms.** *Maturitas*, Finlândia, v. 115, p. 37 - 44, 2018. DOI 10.1016/j.maturitas.2018.06.007.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30049345/>. Acesso em: 7 set. 2023.

MOREY, Jennifer N et al. **Current Directions in Stress and Human Immune Function.** *Science direct*, EUA, v. 5, p. 13-17, 2015. DOI 10.1016/j.copsyc.2015.03.007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4465119/>. Acesso em: 5 set. 2023.

MURAKAMI, K et al. **Changes with aging of steroidal levels in the cerebrospinal fluid of women.** *Maturitas*, Japão, v. 33, n. 1, p. 71-80, 1999. DOI [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(99\)00040-7](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(99)00040-7).

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10585175/>. Acesso em: 12 set. 2023.

PATACCHIOLI, FR et al. **Menopause, mild psychological stress and salivary cortisol: influence of long-term hormone replacement therapy (HRT).** *Maturitas*, Itália, v. 55, n. 2, p. 150 - 155, 2006. DOI 10.1016/j.maturitas.2006.01.009.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16517104/>. Acesso em: 17 out. 2023.

PLUCHINO, N et al. **Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause.** *Human reproduction* (Oxford, England), Itália, v. 24, n. 9, p. 2303-2309, 2009. DOI <https://doi.org/10.1093/humrep/dep119>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19491202/>. Acesso em: 15 ago. 2023.

REED, Susan D et al. **Daily salivary cortisol patterns in midlife**

women with hot flashes. Clinical endocrinology, Washington, Seattle, v. 84, n. 5, p. 672–679, 2016. DOI 10.1111/cen.12995.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26663024/>.

Acesso em: 6 set. 2023.

SANTOS, Cecília Gomez. et al. **Menopause status is associated with circadian- and sleep-related alterations.** Menopause, v. 23, n. 6, p. 682–690, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27093617/> Acesso em: 6 set. 2023.

SAUER, T. et al., **Perimenopausal vasomotor symptoms and the cortisol awakening response.** Menopause, v. Publish Ahead of Print, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33110049/> Acesso em: 8 set. 2023.