



A Fisiologia do Estresse além do Cortisol: O Papel do Eixo HPA na Interface Mente-Corpo

Lucas Martins Moreira¹, Luara de Freitas Ferreira¹, Alcides Nascimento Palma Ribeiro ¹, João Pedro de Sousa Muniz Fonseca¹, Gabriel Henrique Nunes Freitas¹, Eduardo Skielka Mancini¹, Helena Procópio Moreira¹, Bárbara Sunemi Nunes¹, Talita da Costa Cerqueira Rodrigues¹, Rubiana Romão de Almeida¹, Laura Pinheiro de Toledo¹, Rayssa Lara Ferreira de Souza¹.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n12p1535-1550>

Artigo recebido em 19 de Novembro e publicado em 29 de Dezembro de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

O estresse é biologicamente definido como um estado de ameaça, real ou percebida, à homeostase do organismo, ativando respostas integradas entre os sistemas nervoso, endócrino e imune. O eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) atua como o principal mediador neuroendócrino dessa resposta, coordenando as adaptações fisiológicas necessárias para a sobrevivência. Sua ativação envolve a liberação de hormônios pelo hipotálamo e hipófise, culminando na secreção de cortisol pelas glândulas adrenais. O cortisol desempenha funções essenciais, como a regulação do metabolismo e a modulação de processos inflamatórios; contudo, níveis cronicamente elevados estão associados a distúrbios psiquiátricos e metabólicos. O objetivo deste estudo é revisar os mecanismos fisiológicos do eixo HPA, enfatizando o equilíbrio de seus receptores, o ritmo de secreção do cortisol e o papel modulador do sistema parassimpático e da microbiota intestinal. A metodologia baseou-se em uma revisão narrativa de artigos científicos (2010-2025). Conclui-se que a eficiência da resposta ao estresse depende não apenas da ativação hormonal, mas da capacidade do organismo em regular esse sistema através do sistema nervoso autônomo e da integridade da barreira intestinal.

Palavras-chave: Eixo HPA; Cortisol; Estresse Psicológico; Microbiota; Fisiologia Humana.

Stress Physiology Beyond Cortisol: The Role of the HPA Axis in the Mind-Body Interface

ABSTRACT

Stress is biologically defined as a state of real or perceived threat to homeostasis, activating integrated responses among the nervous, endocrine, and immune systems. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis is the main neuroendocrine mediator of this process, coordinating physiological adaptations required for survival. Its activation involves hormone release by the hypothalamus and pituitary, leading to cortisol secretion by the adrenal glands. Cortisol regulates metabolism and modulates inflammation, yet chronically elevated levels lead to psychiatric and metabolic disorders. This study aims to review the physiological mechanisms of the HPA axis, focusing on receptor balance, cortisol secretion rhythms, and the modulatory influence of the parasympathetic system and gut microbiota. The methodology consisted of a narrative review of studies published between 2010 and 2025. It is concluded that the effectiveness of the stress response depends not only on hormonal activation but on the body's ability to regulate this system through the autonomic nervous system and gut barrier integrity.

Keywords: HPA Axis; Cortisol; Psychological Stress; Microbiota; Human Physiology.

Instituição afiliada – Faculdade Zarns Pouso Alegre¹-INAPÓS

Autor correspondente: Lucas Martins Moreira lucasm008@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O estresse, quando analisado sob a perspectiva da fisiologia moderna, representa um fenômeno muito mais complexo do que a noção popular de "cansaço mental" ou pressão do dia a dia sugere. Trata-se, fundamentalmente, de uma resposta biológica de adaptação. Ele ocorre quando o organismo percebe uma ameaça à sua homeostase (o equilíbrio interno), exigindo que os sistemas nervoso, endócrino e imune trabalhem de forma coordenada para garantir a sobrevivência.

Historicamente, Hans Selye, um endocrinologista pioneiro, definiu esse processo como a "Síndrome de Adaptação Geral". Selye propôs que a resposta ao estresse não é, por si só, prejudicial. Pelo contrário, ela é um mecanismo vital que permite ao corpo reagir a insultos ambientais, como fugir de um predador ou combater uma infecção. No entanto, a literatura atual deixa claro que o problema reside na ativação prolongada ou desregulada desses sistemas, o que gera um alto custo energético e pode levar ao desenvolvimento de doenças.

O sistema central responsável por orquestrar essa resposta é o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA). Este eixo funciona como um elo integrador: ele conecta o processamento neural de ameaças (no cérebro) com a execução de reações metabólicas e imunológicas no restante do corpo. O resultado final dessa ativação é a liberação de glicocorticoides, como o cortisol. Esses hormônios esteroides têm a função de redirecionar energia para órgãos vitais e modular a inflamação durante períodos de crise.

Para o estudante de medicina, compreender os mecanismos do eixo HPA é essencial. Esse conhecimento estabelece as bases para entender diversas patologias estudadas na clínica, incluindo transtornos de ansiedade, depressão, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, que frequentemente envolvem uma desregulação neuroendócrina.

Além disso, pesquisas recentes têm expandido nossa compreensão ao demonstrar que o eixo HPA não atua isolado. Ele é fortemente influenciado pelo sistema nervoso parassimpático (através do nervo vago) e, surpreendentemente, pela microbiota intestinal, sugerindo uma comunicação bidirecional entre o intestino e o

cérebro na regulação do estresse.

O objetivo deste trabalho é revisar a biofisiologia do eixo HPA, integrando os conhecimentos clássicos sobre hormônios com as descobertas mais recentes sobre como o sistema imune e a microbiota influenciam nossa capacidade de lidar com o estresse.

METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho, optou-se por uma revisão narrativa integrativa da literatura científica. A busca de dados foi conduzida através de indexadores acadêmicos internacionais reconhecidos: PubMed/MEDLINE, SciELO e Web of Science. O levantamento bibliográfico ocorreu entre outubro e dezembro de 2025, selecionando-se preferencialmente estudos publicados no intervalo de 2010 a 2025, com ênfase especial em publicações recentes (de 2018 a 2025) para garantir a atualização do tema, embora estudos clássicos fundamentais tenham sido mantidos para a base conceitual.

Os critérios de inclusão definidos foram: (a) artigos de revisão (sistemática e narrativa), bem como estudos observacionais e experimentais (em modelos animais e humanos); (b) trabalhos que abordassem a regulação fisiológica do eixo HPA, a distinção entre os tipos de estresse e o equilíbrio dos receptores de corticosteroides; (c) estudos sobre as interações entre o sistema nervoso, o sistema imune (nervo vago) e o eixo microbiota-intestino-cérebro ; e (d) publicações disponíveis em inglês ou português em periódicos revisados por pares.

Foram excluídos da seleção: (a) artigos que não passaram por revisão por pares; (b) estudos com metodologia pouco clara ou amostras insuficientes; (c) publicações em idiomas distintos do inglês ou português; e (d) relatos de caso isolados que não contribuíssem para a discussão dos mecanismos fisiológicos.

A seleção final priorizou trabalhos que ajudam a entender a distinção entre estresse físico e psicológico, o controle cerebral sobre o eixo HPA, e as descobertas recentes sobre como a microbiota e o nervo vago influenciam a resposta ao estresse.

REVISÃO DE LITERATURA

Anatomia Funcional das Glândulas Adrenais e Organização do Eixo HPA

A glândula adrenal (ou suprarrenal), situada no polo superior de cada rim,

representa a estrutura final de execução do eixo HPA, sendo vital para a homeostase. Do ponto de vista estrutural e funcional, cada glândula é dividida em duas partes distintas: a **medula adrenal** (interna) e o **córtex adrenal** (externa). A medula atua em conjunto com o sistema nervoso simpático, liberando catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) para reações imediatas de "luta ou fuga". Já o córtex é especializado na síntese de hormônios esteroides e subdivide-se em três zonas histológicas específicas.

A **zona glomerulosa** é a camada mais externa. Ela produz mineralocorticoides, principalmente a aldosterona, que regula o equilíbrio de água e sais (sódio e potássio) e influencia a pressão arterial. Um detalhe fundamental para a fisiologia é que essa zona é regulada principalmente pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e pelos níveis de potássio, funcionando de forma quase independente do eixo HPA.

A **zona fasciculada** é a camada média e a mais volumosa (cerca de 75% do córtex), sendo a principal protagonista na resposta ao estresse. Ela é responsável pela produção de glicocorticoides, sendo o **cortisol** o principal representante em humanos. O cortisol tem uma atuação ampla: regula o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas para fornecer energia e modula as respostas inflamatórias e imunes. A atividade desta zona responde diretamente ao hormônio ACTH (adrenocorticotrófico) vindo da hipófise.

A **zona reticular**, a camada mais interna, produz pequenas quantidades de androgênios (hormônios sexuais), que podem ser convertidos em hormônios mais potentes em outros tecidos. A produção nesta zona também depende do ACTH e, em situações de estresse crônico, pode ocorrer uma hipertrofia (aumento) dessa camada devido ao estímulo constante.

O controle central que orchestra essa atividade é o **Núcleo Paraventricular (NPV)** do hipotálamo. Localizado na base do cérebro, o NPV funciona como um "centro de comando" que integra sinais do corpo e do ambiente para decidir a intensidade da resposta ao estresse. Seus neurônios produzem o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a vasopressina (AVP), enviando-os através do sistema porta-hipofisário para estimular a adeno-hipófise a iniciar a cascata hormonal.

Cascata Hormonal do Eixo HPA e a Natureza do Estressor

A ativação do eixo HPA segue uma "hierarquia de comando" temporal e química

muito bem definida. Tudo começa quando os neurônios do hipotálamo (no NPV) percebem um estressor e secretam dois neuropeptídeos fundamentais: o CRH (hormônio liberador de corticotrofina) e a AVP (vasopressina). Eles viajam pelo sistema porta-hipofisário até a adeno-hipófise, onde estimulam a produção de ACTH.

É importante notar a sinergia entre eles: o CRH é o principal ativador, ligando-se aos seus receptores (CRHR1) e aumentando o AMPc intracelular para induzir a transcrição do gene da proopiomelanocortina (POMC) — a molécula precursora do ACTH. Já a AVP atua por uma via paralela (receptores V1B), potencializando a ação do CRH. Isso é especialmente relevante em situações de estresse agudo intenso, onde o corpo precisa de uma resposta máxima.

Uma vez na circulação, o ACTH chega ao córtex da adrenal (zona fasciculada) e se liga aos seus receptores (MC2R). Diferente da adrenalina, que fica estocada pronta para uso, o cortisol precisa ser sintetizado "sob demanda". O ACTH ativa a **proteína StAR** (proteína reguladora aguda da esteroidogênese), que transporta o colesterol para dentro da mitocôndria. Esta é a etapa limitante do processo: a velocidade de produção do cortisol depende da velocidade desse transporte de colesterol. Isso explica, fisiologicamente, por que existe um "atraso" (dissociação temporal) entre o pico de ACTH no sangue e o aumento real do cortisol.

Estressores Sistêmicos versus Processivos

Um conceito crítico para a compreensão clínica, destacado por Herman e colaboradores, é que o cérebro utiliza vias diferentes dependendo do tipo de estresse.

O **Estresse Reativo (Sistêmico)** envolve ameaças fisiológicas diretas e concretas, como dor aguda, hemorragia, inflamação ou hipoglicemia. Nesses casos, o corpo não precisa "pensar". Sinais sensoriais sobem diretamente do tronco encefálico (principalmente do núcleo do trato solitário) para o hipotálamo (Herman et al., 2016). É uma via reflexa e rápida, garantindo mobilização imediata de recursos sem necessidade de processamento cognitivo complexo (Ulrich-Lai e Herman, 2021).

O **Estresse Processivo (Psicológico)** envolve estímulos que não machucam o corpo fisicamente no momento, mas são interpretados como perigosos. Exemplos incluem medo, ambientes novos, falar em público ou conflitos sociais. No estresse psicológico, a informação precisa passar pelo sistema límbico antes de ativar o

hipotálamo (Herman et al., 2016). Aqui ocorre uma "batalha" de regulação: a Amígdala (centro do medo) geralmente funciona como um acelerador, enviando sinais que desinibem o hipotálamo; já o Hipocampo (centro de memória) geralmente atua como um freio, contextualizando a situação com base em experiências passadas (Herman et al., 2016; James et al., 2023). Essa regulação fina explica por que a resposta ao estresse depende da interpretação individual.

Receptores de Glicocorticoides e Mineralocorticoides: O Equilíbrio MR/GR

A manutenção da homeostase do eixo HPA depende criticamente da capacidade do sistema de se "desligar" após a ameaça cessar, processo mediado pelo feedback negativo exercido pelo cortisol sobre o cérebro. Este feedback é mediado por dois tipos de receptores com funções distintas: os receptores de mineralocorticoides (MR) e os receptores de glicocorticoides (GR) (Joëls e de Kloet, 2019).

Os **receptores MR** possuem alta afinidade pelo cortisol, permanecendo ocupados mesmo em níveis basais do hormônio. Eles são expressos de forma proeminente no hipocampo e atuam como "vigilantes" do dia a dia, mantendo o ritmo circadiano basal e a estabilidade do sistema em repouso (Joëls e de Kloet, 2019; Herman et al., 2016).

Já os **receptores GR** possuem baixa afinidade e só são ocupados significativamente quando os níveis de cortisol sobem drasticamente, como durante o pico de estresse. A ativação dos GR é crucial para o "freio" do sistema, sinalizando que a resposta ao estresse foi suficiente e deve ser terminada (Quax et al., 2019). O equilíbrio entre MR e GR é fundamental para a saúde mental; a perda desse balanço está implicada na depressão e na vulnerabilidade ao estresse (Joëls e de Kloet, 2019).

Ritmo Circadiano e Padrão Ultradiano de Secreção de Cortisol

Uma característica essencial da fisiologia do cortisol, muitas vezes esquecida na prática clínica, é que sua liberação não é constante, mas segue um ritmo temporal preciso. O cortisol obedece a um ritmo **circadiano** (cerca de 24 horas), controlado pelo "relógio biológico" do corpo, localizado no núcleo supraquiasmático (SCN) do hipotálamo.

Em indivíduos saudáveis com sono regular, esse ritmo apresenta um desenho característico:

- 1. O Pico Matinal (CAR):** Os níveis de cortisol começam a subir antes mesmo de acordarmos e atingem seu pico máximo cerca de 30 a 45 minutos após o despertar. Esse fenômeno é chamado de Resposta de Cortisol ao Despertar (CAR - *Cortisol Awakening Response*), chegando a ser 50-70% maior que os níveis basais do sono. Fisiologicamente, isso serve como uma "injeção de combustível": mobiliza glicose e ativa o cérebro para enfrentar as demandas do dia.
- 2. O Declínio Diurno:** Após esse pico, os níveis caem progressivamente ao longo do dia, chegando à metade do valor máximo no período da tarde.
- 3. O Nadir Noturno:** À noite, especialmente após as 20h, o cortisol deve estar baixo, atingindo seu ponto mínimo (nadir) entre 23:00 e 01:00 da manhã. É essa queda que permite o início do sono reparador.

Esse relógio interno é sincronizado por pistas ambientais chamadas *zeitgebers* (do alemão "doadores de tempo"), sendo a **luz solar** o principal regulador.

Além do ritmo diário, o cortisol tem um padrão **ultradiano**: ele é secretado em "pulsos" a cada 60-90 minutos, e não de forma contínua como uma torneira aberta. Essa pulsatilidade é vital. Se o cortisol fosse liberado de forma contínua e constante, os receptores celulares (GR) se "acostumariam" e parariam de responder (dessensibilização), perdendo a capacidade de regular o sistema via feedback negativo.

A Quebra do Ritmo no Estresse Crônico

A patologia surge quando esse ritmo é perdido. O estresse psicossocial crônico pode causar um achatamento (*flattening*) da curva de cortisol. Clinicamente, isso se manifesta de forma paradoxal:

- **Manhã:** O paciente tem um pico matinal fraco (acorda cansado/sem energia).
- **Noite:** Os níveis não caem como deveriam (o paciente fica alerta, com insônia).

Essa perda da amplitude do ritmo está associada a déficits de memória, ganho de peso, inflamação sistêmica e maior risco cardiovascular, ilustrando como o "quando" o hormônio é secretado é tão importante quanto o "quanto".

DISCUSSÃO

Estresse Crônico e a Resistência aos Glicocorticoides

A fisiologia adaptativa do estresse torna-se um problema médico quando o

estímulo se torna crônico ou excessivo, levando a uma falha nos mecanismos que deveriam desligar o sistema. Estudos mostram um fenômeno chamado "resistência aos glicocorticoides": apesar de o paciente ter muito cortisol no sangue, seus receptores (principalmente os GR) param de responder adequadamente. É um mecanismo similar ao que acontece na diabetes tipo 2 com a insulina: o hormônio existe, mas a célula não "ouve" o comando.

Essa resistência acontece por vários motivos moleculares, como a redução do número de receptores no hipocampo e no córtex pré-frontal ou alterações genéticas que impedem o receptor de funcionar. O resultado é uma mudança perigosa no equilíbrio: enquanto os receptores MR (de manutenção) continuam estáveis, os receptores GR (de freio) diminuem. Isso deixa o paciente vulnerável, sem capacidade de frear a resposta ao estresse e mais propenso a transtornos psiquiátricos.

Na prática clínica, isso é visível no "teste de supressão da dexametasona". Em pessoas saudáveis, tomar um corticoide sintético faz o corpo parar de produzir cortisol (feedback negativo). Em pacientes com depressão grave e estresse crônico, o corpo ignora o remédio e continua produzindo cortisol, confirmando que o sistema de freio está quebrado.

Interação Neuroimune: O Reflexo Anti-Inflamatório Colinérgico e o Nervo Vago

A literatura recente tem destacado o papel fundamental do sistema nervoso parassimpático, particularmente através do nervo vago (X par craniano), como um contraponto fisiológico crucial ao eixo HPA na modulação da resposta ao estresse (Kurhaluk et al., 2025). O nervo vago é a principal via de comunicação bidirecional entre o cérebro e os órgãos vitais, como coração e intestino (Kurhaluk et al., 2025).

Fisiologicamente, o vago compõe o que chamamos de "reflexo anti-inflamatório colinérgico". Funciona assim: fibras sensoriais do nervo detectam sinais de inflamação no corpo e avisam o tronco encefálico. Em resposta, o cérebro envia um comando via nervo vago para liberar acetilcolina nos tecidos afetados (Kurhaluk et al., 2025). Esse neurotransmissor se liga a receptores em células imunes (como macrófagos) e "desliga" a produção de substâncias inflamatórias. É um mecanismo rápido e elegante que o corpo usa para impedir que a inflamação saia de controle, complementando a ação mais lenta do cortisol (Kurhaluk et al., 2025).

Para a prática clínica, a integridade desse sistema pode ser medida através da **variabilidade da frequência cardíaca (VFC)**. Ao contrário do que se pensa, um coração saudável não bate como um metrônomo perfeito; o intervalo entre os batimentos varia levemente a cada respiração, indicando que o nervo vago está ativo e adaptável (Kurhaluk et al., 2025). Indivíduos com maior VFC (bom tônus vagal) recuperam-se melhor do estresse e têm menos inflamação. Já uma VFC baixa é frequentemente observada em transtornos de ansiedade e depressão, indicando um sistema de "freio" deficiente (Kurhaluk et al., 2025). Intervenções simples, como exercícios respiratórios e atividade física, podem aumentar o tônus vagal e proteger o organismo dos danos do estresse crônico (Kurhaluk et al., 2025)

O Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro na Modulação Bidirecional do Estresse

Uma das áreas mais fascinantes da fisiologia moderna é o estudo do eixo microbiota-intestino-cérebro. A microbiota intestinal, composta por trilhões de microrganismos, não serve apenas para a digestão; ela atua como um verdadeiro "órgão endócrino virtual", influenciando todo o corpo através da produção de metabólitos e da comunicação com o sistema imune e nervoso (Chen et al., 2025; Minerbi et al., 2024).

Existe uma via de mão dupla entre o estresse e o intestino. Primeiro, o estresse psicológico afeta o intestino: ele altera a motilidade e, principalmente, aumenta a permeabilidade da barreira intestinal, um fenômeno conhecido como *leaky gut* ("intestino permeável") (Chen et al., 2025). Isso permite que bactérias e toxinas "vazem" para a circulação, gerando inflamação. Além disso, o estresse causa disbiose, reduzindo populações de bactérias benéficas (como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) e favorecendo bactérias patogênicas (Chen et al., 2025).

O problema se agrava porque essa disbiose sinaliza de volta para o cérebro. Bactérias saudáveis produzem Ácidos Graxos de Cadeia Curta (SCFAs), substâncias que protegem o cérebro e reduzem a inflamação (Kurhaluk et al., 2025). Quando estamos estressados e perdemos essas bactérias, perdemos essa proteção.

Além disso, a microbiota é responsável por produzir uma grande parte dos neurotransmissores do corpo, como serotonina (cerca de 90% é produzida no intestino), GABA e dopamina (Minerbi et al., 2024). Alterações nessas bactérias podem, portanto, modificar a química cerebral. Estudos recentes mostram que o uso de probióticos

específicos, apelidados de "psicobióticos", pode ajudar a reduzir a ansiedade e melhorar a resposta ao estresse, restaurando esse equilíbrio delicado (Minerbi et al., 2024; Chen et al., 2025).

Efeitos Cognitivos, Metabólicos e Comportamentais do Hiper cortisolismo Crônico

A exposição crônica a níveis elevados de cortisol cobra um preço alto de múltiplos sistemas do corpo.

No **Sistema Nervoso Central**, o alvo principal é o hipocampo, a área responsável pela memória. O excesso de cortisol é neurotóxico: ele causa atrofia e morte de neurônios nessa região. Isso ocorre porque o cortisol diminui a produção de **BDNF** (fator neurotrófico derivado do cérebro), uma proteína que funciona como um "fertilizante" essencial para manter os neurônios vivos e formar novas memórias. Clinicamente, isso explica por que pacientes com estresse crônico ou depressão frequentemente se queixam de falhas de memória e dificuldade de aprendizado. Se o estresse persistir por muito tempo, essa perda neuronal pode se tornar irreversível.

No **Sistema Metabólico**, o cortisol age para garantir energia rápida, aumentando a glicose no sangue (hiperglicemia). Ele faz isso ordenando que o fígado produza glicose nova e impedindo que os músculos a consumam (resistência à insulina). O objetivo original é ter combustível para fugir de um perigo, mas, no estresse crônico, isso leva ao diabetes tipo 2 e ao acúmulo de **gordura visceral** (na barriga). Essa gordura abdominal é perigosa porque funciona como um órgão independente, liberando substâncias inflamatórias que pioram a saúde cardiovascular.

No **Sistema Imune**, ocorre um fenômeno curioso: a "inflamação paradoxal". Embora o cortisol seja usado na medicina como anti-inflamatório, no estresse crônico as células de defesa param de responder a ele (resistência). Sem esse freio, o corpo entra em um estado de inflamação constante de baixo grau, aumentando o risco de doenças autoimunes e cardiovasculares.

Por fim, no **Comportamento**, estudos recentes mostram que o estresse crônico altera a química cerebral (serotonina e dopamina), levando ao aumento da agressividade e impulsividade. Além disso, o hiper cortisolismo suprime os hormônios sexuais, causando perda de libido e disfunção sexual, o que frequentemente gera problemas de relacionamento e retroalimenta o ciclo de estresse.

Diferenças de Sexo Biológico e Idade na Resposta ao Estresse

A resposta ao estresse não é uniforme em todos os pacientes; ela varia significativamente dependendo do sexo biológico e da fase da vida.

Em relação ao **sexo biológico**, as mulheres geralmente apresentam uma resposta do eixo HPA mais intensa do que os homens, especialmente quando os níveis de estrogênio e progesterona estão elevados (como na fase lútea do ciclo menstrual) (James et al., 2023). Fisiologicamente, isso ocorre porque os hormônios femininos podem sensibilizar as glândulas adrenais e o cérebro, facilitando a liberação de cortisol. Essa diferença biológica ajuda a explicar, em parte, por que a prevalência de transtornos de ansiedade e depressão é estatisticamente maior em mulheres (James et al., 2023).

Quanto à **idade**, o sistema sofre alterações naturais com o envelhecimento. Em idosos, observamos frequentemente a "resposta paradoxal": os níveis basais de cortisol tendem a ser mais altos (indicando que o sistema de freio/feedback está desgastado), mas a capacidade de reagir a um novo estresse é menor e mais lenta (James et al., 2023). Além disso, o ritmo circadiano tende a ficar mais "achatado" com a idade, o que contribui para os distúrbios do sono e o declínio cognitivo comuns na geriatria (James et al., 2023).

Aplicações Clínicas e Perspectivas Terapêuticas

Compreender a fisiologia do eixo HPA abre portas para diagnósticos mais precisos e tratamentos integrativos.

No **Diagnóstico**, podemos ir além dos exames de sangue rotineiros. A avaliação do ritmo de cortisol (através de várias coletas de saliva ao longo do dia) permite ver a curva de secreção, e não apenas um valor isolado. Outra ferramenta valiosa é a medição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que serve como um "termômetro" da saúde do nervo vago e da capacidade do paciente de se acalmar (Kurhaluk et al., 2025).

Nas **Intervenções**, o foco é restaurar o equilíbrio perdido:

- 1. Comportamental:** Exercício físico aeróbico e práticas como meditação e ioga não são apenas relaxamento; são ferramentas fisiológicas que comprovadamente aumentam o tônus vagal e reduzem a inflamação sistêmica (Kurhaluk et al., 2025).
- 2. Nutricional:** A dieta afeta a mente. O uso de probióticos específicos

("psicobióticos") e uma alimentação rica em fibras (pré-bióticos) pode melhorar a microbiota intestinal, favorecendo a produção de substâncias que protegem o cérebro (Chen et al., 2025; Minerbi et al., 2024).

3. Farmacológica: A pesquisa atual busca medicamentos que consigam modular os receptores de glicocorticoides ou bloquear o excesso de CRH, visando tratar a raiz da desregulação hormonal na depressão e ansiedade (Joëls e de Kloet, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permite concluir que o Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) transcende sua definição clássica de sistema hormonal, atuando como o grande orquestrador da interface mente-corpo. A literatura analisada, compreendendo o período de 2010 a 2025, evidencia uma mudança de paradigma: o estresse não é apenas uma reação psicológica, mas um evento biológico sistêmico capaz de remodelar a arquitetura cerebral, metabólica e imunológica do organismo.

Fica estabelecido que a saúde depende de um equilíbrio dinâmico e delicado. A transição de uma resposta adaptativa de sobrevivência para um estado fisiopatológico de doença crônica reside, fundamentalmente, na falha dos mecanismos regulatórios. A integridade dos receptores de glicocorticoides (GR) e mineralocorticoides (MR) no sistema nervoso central, somada à ação do "freio" parassimpático via nervo vago, constitui a base biológica da resiliência. Quando esses sistemas falham — seja por sobrecarga alostática, disbiose intestinal ou fatores genéticos — abre-se o caminho para a inflamação sistêmica e para as doenças crônicas não transmissíveis que dominam o cenário epidemiológico atual.

Para a formação médica contemporânea, esta revisão destaca a urgência de superar a antiga dicotomia entre saúde física e saúde mental. Compreender que a percepção psicológica de ameaça (estresse processivo) ativa as mesmas vias inflamatórias que uma lesão física é essencial para a prática clínica. Isso valida cientificamente a importância de uma abordagem terapêutica integrativa.

Por fim, as evidências apontam que o manejo do estresse vai além da farmacologia. Intervenções no estilo de vida — incluindo a regulação do sono para preservação do ritmo circadiano, a prática de exercícios físicos para fortalecimento do tônus vagal e a nutrição voltada para a saúde da microbiota — não devem ser encaradas

como meros coadjuvantes, mas como poderosas ferramentas neuroendócrinas. O domínio desses mecanismos fisiológicos capacita o futuro médico a atuar não apenas no tratamento das consequências do estresse, mas na prevenção primária da desregulação sistêmica, promovendo uma medicina mais precisa, preventiva e humana

REFERÊNCIAS

1. CHEN, Y. et al. Effects of psychological stress on inflammatory bowel disease via affecting the microbiota–gut–brain axis. *Chin Med J*, v. 138, n. 6, p. 664-672, 2025. DOI: 10.1097/CM9.00000000000005195.
2. HERMAN, J. P. et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol*, v. 6, n. 2, p. 603-621, 2016.
3. JAMES, K. A. et al. Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. *Front Endocrinol*, v. 14, p. 1085950, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1085950.
4. JOËLS, M.; DE KLOET, E. R. The brain mineralocorticoid receptor: A saga in three episodes. *J Endocrinol*, v. 234, n. 1, p. T49-T66, 2019.
5. KURHALUK, N. et al. Integrative neuroimmune role of the parasympathetic nervous system, vagus nerve and gut microbiota in stress modulation: a narrative review. *Int J Mol Sci*, v. 26, p. 11706, 2025. DOI: 10.3390/ijms260411706.
6. MBIYDZENYUY, N. E. et al. Exploring the influence of stress on aggressive behavior and sexual function: role of neuromodulator pathways and epigenetics. *Heliyon*, v. 10, e27501, 2024. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27501.
7. MINERBI, A. et al. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain*, v. 160, n. 11, p. 2589-2602, 2024. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003285.
8. QUAX, R. A. et al. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*, v. 9, n. 11, p. 670-686, 2019. DOI: 10.1038/s41574-019-0279-2.
9. ROSA, T. G. Influência dos agentes estressores no aumento dos níveis de cortisol plasmático. 2016. Monografia (Graduação em Medicina) — Universidade de Rio Verde, Rio Verde, 2016.
10. STEPHENS, M. A. C.; WAND, G. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Res*, v. 34, n. 4, p. 468-483, 2012.
11. ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Brain mechanisms of HPA axis regulation: neurocircuitry and feedback in context. *Psychoneuroendocrinology*, v. 100, p. 963-989, 2021. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.003.



12. VACHON-PRESSEAU, E.; TAUSON, R.; ROY, M. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: A psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther*, v. 98, n. 11, p. 1016-1035, 2019. DOI: 10.1093/ptj/pzz078.