

# Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

## Capítulo 3

### EIXO HPA NO ESTRESSE CRÔNICO: MECANISMOS, CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS E RESPOSTAS INFLAMATÓRIA

ANDRESSA MARTINS BATISTA<sup>1</sup>  
MARIA LAURA PEREIRA DOS REIS<sup>2</sup>  
LUCAS DE MORAIS FRANCO<sup>3</sup>  
DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO<sup>3</sup>  
LÍVIA RAYANNE DOS SANTOS FEITOSA<sup>3</sup>  
JULIA CAVALCANTE ABREU<sup>4</sup>  
DANIELA MARA MENDES SOARES<sup>5</sup>  
MARIANA EVERS RODRIGUES FERNANDES<sup>6</sup>  
HENRIQUE MUSSI FAITAROUNI<sup>7</sup>  
MANUELA GOMES LUPOLI<sup>7</sup>  
GABRIELA APARECIDA DA SILVA FUENTES<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Discente – Medicina Universidade Santo Amaro.

<sup>2</sup>Discente – Medicina Universidade Professor Edson Antônio Velano.

<sup>3</sup>Discente – Medicina Universidade Nove de Julho.

<sup>4</sup>Discente – Medicina Universidade Metropolitana de Santos.

<sup>5</sup>Discente – Medicina Universidade do Sul de Santa Catarina.

<sup>6</sup>Discente – Medicina Faculdade de Medicina de Jundiaí.

<sup>7</sup>Discente – Medicina Faculdade de medicina de Catanduva.

<sup>8</sup>Discente – Medicina Centro Universitário de Pinhais.

*Palavras-chave:* Metabólica; Estresse Crônico, Inflamatório

DOI

10.59290/5391602290

**EP** EDITORA  
PASTEUR

## INTRODUÇÃO

O estresse é um mecanismo adaptativo fundamental à manutenção da homeostase, permitindo que o organismo responda de maneira eficiente a desafios ambientais. Entretanto, quando a ativação se torna recorrente e persistente, configura-se o estresse crônico, condição associada a sobrecarga alostática, caracterizada pelo desgaste progressivo dos sistemas regulatórios responsáveis pela adaptação fisiológica. Nesse contexto, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HPA) surge como o principal mediador neuroendócrino da resposta ao estressor, desempenhando papel central tanto na adaptação quanto na gênese de patologias relacionadas ao estresse.

O eixo HPA é ativado a partir da liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, que estimula a secreção de ACTH pela hipófise anterior, culminando na produção de glicocorticoides pelo córtex adrenal, especialmente o cortisol. Em condições fisiológicas, esse sistema opera sob controle de *feedback* negativo preciso, assegurando resposta proporcional e autolimitada (CHARMANDARI & KINO, 2022). Entretanto, a exposição prolongada ao estresse pode levar à desregulação do eixo, com alterações na sensibilidade dos receptores glicocorticoides, hipercortisolemia sustentada ou padrões disfuncionais de secreção, comprometendo a estabilidade neuroendócrina.

Do ponto de vista neurobiológico, a hiperativação crônica do eixo HPA está associada a alterações estruturais e funcionais no hipocampo, região crucial para memória, regulação emocional e controle do próprio eixo por meio de *feedback* negativo. A desregulação do HPA favorece processos de neuroinflamação, redu-

ção da neurogênese e prejuízo sináptico, contribuindo para a fisiopatologia de transtornos depressivos e outras condições psiquiátricas. A interação entre glicocorticoides e mediadores inflamatórios intensifica danos neuronais e pode perpetuar ciclos de vulnerabilidade ao estresse.

Além dos efeitos centrais, o estresse crônico influencia direta e amplamente no metabolismo sistêmico. A ativação prolongada do eixo HPA estimula gliconeogênese, lipólise e redistribuição de gordura visceral, favorecendo resistência à insulina, dislipidemia e aumento do risco cardiovascular.

No âmbito imunológico, a exposição contínua aos glicocorticoides pode levar à dessensibilização de seus receptores, reduzindo seu efeito anti-inflamatório clássico e promovendo estado inflamatório crônico de baixo grau. Tal condição tem sido implicada no desenvolvimento e agravamento de doenças autoimunes, nas quais a disfunção do eixo HPA contribui para respostas imunes desreguladas. Assim, o eixo HPA configura-se como elo integrador entre sistema nervoso central, metabolismo energético e imunidade, desempenhando papel determinante na fisiopatologia de doenças associadas ao estresse prolongado.

Diante desse panorama, compreender os mecanismos de desregulação do eixo HPA no estresse crônico, bem como suas consequências metabólicas e respostas inflamatórias associadas, é fundamental para elucidar a base fisiopatológica de múltiplas condições clínicas. A integração entre evidências neurobiológicas, endócrinas e imunometabólicas possibilita não apenas melhor entendimento das doenças relacionadas ao estresse, mas também o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas à modulação da sobrecarga alostática e à restauração do equilíbrio neuroendócrino.

## MÉTODO

Este estudo tem como finalidade a revisão narrativa da literatura com objetivo de compreender melhor a relação entre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal no estresse crônico, e assim, permitindo analisar seus mecanismos, consequências endocrinológicas e respostas inflamatórias nos pacientes.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, *Web of Science*, SciELO, *Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico. Foram utilizados descritores controlados e não controlados, como "*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*", "*HPA axis*", "*Chronic Stress*", "*Glucocorticoids*", "*Cortisol*", "*Neuroendocrine mechanisms*", "*Allostatic Load*", "*Metabolic Syndrome*", "*Insulin Resistance*", "*Inflammation*" e "*Cytokines*", combinados por operadores booleanos (*AND*, *OR*), com a finalidade de aumentar a abrangência e sensibilidade da busca.

Quanto ao critério de inclusão, publicações originais, revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes clínicas e estudos multicêntricos, publicados em inglês ou português, no período compreendido entre 2021 e 2026, foram utilizados para compor esta pesquisa. Foram incluídos estudos de caráter fisiológico e experimental que investigam os mecanismos neuroendócrinos envolvidos na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) durante o estresse crônico. Os trabalhos analisados abordam a dinâmica de liberação dos principais hormônios do eixo, corticotrofina, adrenocorticotrofina e cortisol, bem como os processos de regulação e retroalimentação negativa responsáveis por limitar a resposta adaptativa ao estressor em condições fisiológicas. Foram excluídos estudos pediátricos, relatos de casos isolados, cartas ao editor, estudos pré-clínicos exclusivamente experimentais e publicações com metodologia

considerada inadequada ou insuficientemente descrita.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi examinada de maneira criteriosa, utilizando instrumentos adaptados do *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*, selecionados conforme o tipo de delineamento de cada estudo analisado. A escolha dos artigos foi feita por dois revisores que trabalharam de forma independente, passando por etapas sucessivas de análise dos títulos, dos resumos e, por fim, da leitura completa dos textos. Quando surgiram divergências, elas foram discutidas até que se chegasse a um consenso.

Os dados extraídos foram organizados e categorizados tematicamente, contemplando a fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a ativação crônica do eixo HPA e desregulação neuroendócrina, a consequências metabólicas do estresse crônico, a interação entre eixo HPA e respostas inflamatórias e as implicações clínicas e abordagens terapêuticas. A síntese dos resultados foi realizada de maneira qualitativa, priorizando uma análise crítica e integrativa das evidências disponíveis.

Essa abordagem metodológica permitiu a construção de um panorama abrangente e atualizado sobre o eixo HPA e pacientes que apresentam estresse crônico, contribuindo para o entendimento de sua importância na prática clínica contemporânea e para o direcionamento de futuras pesquisas nesta área.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, são apresentados e discutidos os principais achados relacionados à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) no contexto do estresse crônico, abordando desde seus mecanismos fisiológicos de regulação até as repercussões sistêmicas decorrentes de sua ativação persistente. São descritos os

processos neuroendócrinos envolvidos na liberação de corticotrofina, adrenocorticotrofina e cortisol, bem como os mecanismos de retroalimentação negativa que, em condições fisiológicas, limitam a resposta adaptativa ao estressor.

Os achados indicam que a exposição prolongada ao estresse promove desregulação do eixo HPA, com alterações no ritmo circadiano do cortisol e manutenção de níveis elevados desse hormônio, o que repercute sobre estruturas cerebrais envolvidas na regulação emocional e cognitiva. Essas alterações associam-se a prejuízos nos processos de memória, controle do humor e capacidade adaptativa ao estresse, contribuindo para maior vulnerabilidade a transtornos mentais.

No âmbito metabólico, observa-se associação entre a ativação crônica do eixo HPA e o desenvolvimento de resistência à insulina, acúmulo de gordura visceral e alterações no metabolismo glicídico e lipídico, aumentando o risco para síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Paralelamente, apesar do efeito anti-inflamatório agudo do cortisol, sua elevação sustentada favorece resistência aos glicocorticóides, resultando em um estado inflamatório crônico de baixo grau, com aumento de citocinas pró-inflamatórias e maior predisposição a doenças crônicas.

Por fim, discutem-se os impactos clínicos e psicossociais do estresse crônico mediado pelo eixo HPA, evidenciando a importância de estratégias de intervenção multiprofissionais voltadas à modulação da resposta ao estresse e à prevenção de suas consequências metabólicas e inflamatórias a longo prazo.

### **Fisiologia do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal**

O eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) é reconhecido como o principal sistema neuroendócrino responsável pela mediação da

resposta ao estresse e pela manutenção da homeostase frente a desafios internos e externos (MCEWEN *et al.*, 2021). Esse sistema complexo opera através de uma cascata de sinalização hierárquica que inicia no sistema nervoso central e culmina na liberação sistêmica de glicocorticóides, funcionando como um termostato biológico que permite ao organismo adaptar-se a demandas ambientais imediatas.

A ativação deste eixo ocorre quando o núcleo paraventricular do hipotálamo processa estímulos estressores e secreta o Hormônio Liberador de Corticotropina (CRH) e a arginina vasopressina (AVP) em direção ao sistema porta-hipofisário, estimulando os corticotrofos da adeno-hipófise a produzirem e liberarem o Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) na circulação sanguínea (CHARMANDARI & KINO, 2022). Uma vez na corrente circulatória, o ACTH atua nos receptores de melanocortina-2 localizados na zona fasciculada do córtex adrenal, desencadeando a rápida síntese e secreção de cortisol, o principal glicocorticóide em humanos. Este hormônio atua como o efetor final da resposta, mobilizando substratos energéticos essenciais, como a glicose via gliconeogênese, e regulando diversas funções fisiológicas, incluindo a modulação, predominantemente supressora, de citocinas pró-inflamatórias e a redistribuição de reservas energéticas para órgãos vitais (KUDIELKA *et al.*, 2024).

A regulação precisa desse sistema é garantida por um mecanismo de *feedback* negativo, fundamental para evitar a exposição prolongada e os efeitos deletérios dos hormônios. O cortisol secretado atua sobre seus receptores, os receptores de mineralocorticóides (MR), de alta afinidade, e os receptores de glicocorticóides (GR), de menor afinidade, localizados em diversas estruturas cerebrais, como o hipocampo, o córtex pré-frontal e o próprio hipotálamo (JOËLS & BARAM, 2023). Essa sinalização

inibe a secreção contínua de CRH e ACTH, finalizando a resposta de estresse e restabelecendo o equilíbrio basal, garantindo que a ativação seja temporalmente limitada.

Quando essa homeostase é comprometida pela exposição crônica ao estresse, ocorre um desequilíbrio nessa retroalimentação, perpetuando níveis elevados de cortisol e induzindo uma carga alostática acumulada. Ao contrário da resposta aguda e adaptativa, essa ativação persistente passa a exercer efeitos deletérios, contribuindo diretamente para as disfunções metabólicas, como a resistência insulínica, e a desregulação inflamatória observadas em estados de estresse crônico (HANSON *et al.*, 2023). Nesse cenário, o sistema, que originalmente deveria proteger o organismo, passa a atuar como um agente de danos celulares e sistêmicos, nesse contexto, a dessensibilização dos receptores de glicocorticóides compromete a regulação da resposta imune inata e adaptativa, favorecendo um estado de inflamação de baixo grau crônica.

### **Ativação Crônica do Eixo HPA e Desregulação Neuroendócrina**

A ativação do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA) consiste em um mecanismo fisiológico de natureza aguda e transitória, que envolve diversos hormônios essenciais para a manutenção da homeostase corporal, incluindo a regulação da resposta ao estresse, especialmente mediada pelo cortisol (MIKULSKA *et al.*, 2021). Em condições normais, esse eixo é ativado por estímulos aos neurônios do núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo, induzindo a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Este, por sua vez, estimula a hipófise anterior a liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o qual alcança a corrente sanguínea e atua na zona fasciculada da glândula suprarrenal, induzindo a produção e a

liberação do cortisol, responsável pelo mecanismo de *feedback* negativo em estruturas centrais (LEI *et al.*, 2025).

Entretanto, em condições de estresse crônico, esse sistema pode permanecer persistentemente ativado, levando a alterações contínuas na secreção hormonal e na regulação neuroendócrina, resultando em exposição prolongada a elevados níveis de glicocorticóides. Dessa forma, o aumento sustentado do cortisol contribui para o estado de hiperativação do eixo HPA e ocasiona falhas no mecanismo de *feedback* negativo, o que mantém o estímulo contínuo à liberação de CRH e ACTH, perpetuando a ativação do eixo (LEI *et al.*, 2025; MIKULSKA *et al.*, 2021).

Diante disso, a ativação crônica do eixo HPA apresenta associação íntima com o estado de desregulação neuroendócrina, caracterizado por alterações na sensibilidade dos receptores de glicocorticóides em estruturas do sistema nervoso central, decorrentes da exposição prolongada ao cortisol. Esse contato persistente com o cortisol pode induzir resistência aos glicocorticóides, comprometendo o controle inibitório exercido pelo hipocampo sobre o eixo HPA e favorecendo a manutenção de sua hiperatividade (LEI *et al.*, 2025).

Ademais, alterações estruturais e funcionais em regiões como a amígdala e o córtex pré-frontal têm sido descritas, incluindo redução da neurogênese, alterações sinápticas e prejuízos na plasticidade neural, os quais estão associados a déficits cognitivos e alterações emocionais (MIKULSKA *et al.*, 2021). Portanto, a desregulação neuroendócrina resultante da ativação persistente do eixo HPA desempenha papel relevante na fisiopatologia de transtornos psiquiátricos e na disfunção cognitiva observada em indivíduos submetidos ao estresse crônico.

Além disso, a desregulação do eixo HPA está fortemente associada a processos inflamatórios, os quais se encontram intimamente relacionados aos mecanismos fisiopatológicos de transtornos cognitivos e psiquiátricos. Embora, em condições agudas, o cortisol apresenta ação imunossupressora, sua liberação crônica pode resultar em respostas paradoxais, promovendo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa e interleucina-1 beta (LEI *et al.*, 2025).

Esse estado de inflamação crônica de baixo grau no sistema nervoso central está relacionado a alterações sinápticas, disfunção neuronal e comprometimento cognitivo, sendo considerado um elo direto entre estresse crônico, disfunção neuroendócrina e transtornos psiquiátricos (DA ROCHA COIMBRA & DE DEUS, 2025). Assim, a interação entre o eixo HPA e os mecanismos inflamatórios destaca-se como um componente essencial para a compreensão das consequências sistêmicas e centrais do estresse prolongado.

Em conjunto, a ativação crônica do eixo HPA e a desregulação neuroendócrina constituem mecanismos centrais na relação entre estresse crônico, inflamação e alterações metabólicas. A exposição contínua aos glicocorticóides, associada à resistência aos seus receptores e às alterações estruturais e funcionais em regiões cerebrais regulatórias, promove um estado de disfunção sistêmica caracterizado por neuroinflamação, prejuízo cognitivo, alterações emocionais e distúrbios metabólicos (LEI *et al.*, 2025; DA ROCHA COIMBRA & DE DEUS, 2025).

### **Consequências Metabólicas do Estresse Crônico**

A ativação persistente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) devido a condições de

estresse crônico desencadeia uma cascata neuroendócrina complexa que compromete a homeostase metabólica sistêmica, culminando em consequências metabólicas. Esse processo inicia-se com o hormônio liberador de corticotropina (CRH) pelo hipotálamo que, quando secretado, estimula a hipófise a liberar o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), o qual induz a produção contínua de cortisol pelas glândulas adrenais. Embora o cortisol seja essencial para a adaptação fisiológica e mobilização energética imediata, sua elevação crônica — o hiper-cortisolismo — resulta em desequilíbrios profundos que afetam a regulação da glicose, o perfil lipídico e a integridade de diversos tecidos periféricos (ROZEIRA & SILVA, 2025).

À luz do exposto, tem-se que, no metabolismo glicídico, o cortisol atua como um potente antagonista da insulina, estimulando a gliconeogênese hepática a partir de precursores não glicídicos, como aminoácidos e glicerol (ROZEIRA & SILVA, 2025). Em situações de estresse prolongado, a produção endógena de glicose pelo fígado pode ser incrementada em até dez vezes (ROCHA *et al.*, 2018). Simultaneamente, há uma redução de captação de glicose pelos tecidos periféricos em razão dos glicocorticóides, forçando uma secreção insulínica compensatória que, ao longo do tempo, culmina em consequências metabólicas disfuncionais como o desenvolvimento do chamado diabetes adrenal, caracterizado pela resistência insulínica exacerbada e incapacidade de controle dos índices glicêmicos (ROCHA *et al.*, 2018; ROZEIRA & SILVA, 2025).

Em adição, são pertinentes também as repercussões lipídicas do estresse crônico. Estas manifestam-se predominantemente através do aumento da lipogênese visceral, com redistribuição centrípeta da gordura corporal (ROZEIRA & SILVA, 2025), que pode ser definida como um fenômeno metabólico caracterizado

pelo acúmulo preferencial de tecido adiposo em regiões como abdômen e face; esse padrão de distribuição adiposa é reconhecido em patologias como síndrome de Cushing (ROZEIRA & SILVA, 2025). Além disso, a adiposidade abdominal é um fator de risco crítico para a síndrome metabólica e patologias cardiovasculares. Somado a isso, a ativação contínua do sistema nervoso simpático eleva citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ), que favorecem a inflamação sistêmica de baixo grau e potencializam o estresse oxidativo (ROCHA *et al.*, 2018).

No âmbito de desdobramentos sistêmicos do hipercortisolismo, o catabolismo proteico é outra consequência severa, que é potencializada pelo contexto fisiológico de desvio de substratos para a gliconeogênese em detrimento da manutenção estrutural (ROCHA *et al.*, 2018; ROZEIRA & SILVA, 2025). No tecido musculoesquelético, ocorrerá a quebra acelerada de proteínas, visando ao fornecimento de aminoácidos para o metabolismo glicídico, o que resultará em redução da força muscular funcional e atrofia, podendo gerar comprometimento permanente. Esse efeito estende-se ao tecido conjuntivo, onde a metabolização das fibras de colágeno compromete a elasticidade da pele, manifestando-se clinicamente através de estrias purpúreas e profundas, sinais indicativos da perda da integridade estrutural da pele e do impacto endócrino negativo (ROCHA *et al.*, 2018; ROZEIRA & SILVA, 2025).

Ainda, as consequências metabólicas se estendem à homeostase óssea e mineral, que torna-se vulnerável, pois o cortisol reduz a atividade dos osteoblastos e estimula a reabsorção óssea pelos osteoclastos (ROCHA *et al.*, 2018). O estresse crônico prejudica ainda o equilíbrio do cálcio e da vitamina D ao reduzir a absorção intestinal e aumentar a excreção renal do mineral (SILVA *et al.*, 2024; ROZEIRA & SILVA,

2025). A convergência desses mecanismos eleva significativamente o risco de osteoporose e de fraturas, devido à diminuição da densidade óssea.

A partir da complexidade dessas alterações, as evidências sugerem que o reconhecimento dos efeitos do estresse na saúde deve ser parte integrante da abordagem clínica endócrina. Isso porque, como abordado, o hipercortisolismo prolongado atua como um agente disruptor sistêmico que exige intervenções integrativas para mitigar o desgaste metabólico produzido nessa condição (ROCHA *et al.*, 2018; ROZEIRA & SILVA, 2025).

### **Interação entre Eixo HPA e Respostas Inflamatórias**

A interação entre o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA) e o sistema imunológico constitui um dos principais mecanismos integradores da resposta ao estresse. O eixo HPA é ativado diante de estímulos físicos e psicológicos, promovendo a liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior e, conseqüentemente, glicocorticoides pelo córtex adrenal, especialmente o cortisol. Em condições fisiológicas, essa resposta possui caráter adaptativo e homeostático; entretanto, quando o estresse se torna crônico, a ativação sustentada desse eixo pode gerar alterações regulatórias com repercussões imunológicas e metabólicas significativas.

A comunicação entre sistema imune e eixo HPA ocorre de maneira bidirecional. Citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), atuam sobre estruturas hipotalâmicas estimulando a secreção de CRH e ativando o eixo HPA. Esse mecanismo representa uma via essencial de integração neuroi-

mune, particularmente relevante durante infecções e processos inflamatórios sistêmicos. Em contrapartida, o cortisol exerce potente ação imunomoduladora, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, inibindo a ativação linfocitária e suprimindo a atividade de macrófagos, configurando um mecanismo de retroalimentação negativa destinado a limitar a inflamação excessiva.

Todavia, na vigência de estresse crônico, observa-se desregulação desse sistema. A exposição prolongada a níveis elevados de cortisol pode levar à dessensibilização ou resistência dos receptores de glicocorticoides, comprometendo a eficácia de sua ação anti-inflamatória. Como consequência, instala-se um estado de inflamação crônica de baixo grau, caracterizado por elevação persistente de mediadores inflamatórios, mesmo na ausência de infecção ativa. Esse processo encontra respaldo nos estudos sobre envelhecimento biológico e regulação molecular descritos por Tollesfsboll (2007), que evidenciam a relação entre inflamação sustentada, alterações epigenéticas e disfunção celular progressiva.

O envelhecimento é acompanhado por aumento gradual da atividade inflamatória sistêmica, fenômeno frequentemente associado à expressão inflamatória crônica e à senescência celular. De acordo com Tollesfsboll (2007), alterações cumulativas relacionadas ao estresse oxidativo e à regulação gênica contribuem para modificações estruturais e funcionais nas células, favorecendo o declínio orgânico progressivo. Complementarmente, Lui e Keefe (2007) demonstram que mecanismos nucleares envolvidos no envelhecimento apresentam estreita relação com a regulação hormonal e com a modulação de respostas inflamatórias, reforçando a interdependência entre eixo HPA e processos celulares de senescência.

As repercussões metabólicas dessa interação incluem resistência insulínica, acúmulo de adiposidade visceral e alterações no metabolismo lipídico. A manutenção de citocinas pró-inflamatórias em níveis elevados interfere na sinalização da insulina e na função endotelial, estabelecendo elo fisiopatológico entre estresse crônico, síndrome metabólica e aumento do risco cardiovascular. Dessa forma, a desregulação do eixo HPA não se restringe ao campo neuroendócrino, mas integra uma rede complexa de alterações sistêmicas.

No âmbito organizacional e assistencial, estudos apontam que ambientes caracterizados por elevada carga de estresse ocupacional podem impactar a saúde dos profissionais e a qualidade da assistência prestada (AMESTOY *et al.*, 2010; BONATO, 2011). O estresse crônico no ambiente de trabalho está associado a alterações hormonais e inflamatórias que podem contribuir para adoecimento físico e mental, influenciando diretamente os processos de cuidado em saúde. Além disso, avaliações sobre qualidade da atenção à saúde evidenciam que populações idosas apresentam maior vulnerabilidade às consequências sistêmicas da inflamação crônica (ARAÚJO *et al.*, 2014), o que reforça a importância de políticas públicas voltadas à proteção integral desse grupo, conforme estabelecido no Estatuto do Idoso (BRASIL, 2003).

Adicionalmente, a compreensão da resposta inflamatória e de seus marcadores bioquímicos possui relevância clínica em contextos de alta complexidade, como demonstrado na avaliação de disfunção precoce de enxertos hepáticos, na qual parâmetros laboratoriais refletem o grau de resposta inflamatória sistêmica (SALVALAGGIO *et al.*, 2011). Embora em contexto distinto, esse exemplo ilustra a importância da integração entre mecanismos inflamatórios e regulação orgânica sistêmica.

### Implicações Clínicas e Abordagens Terapêuticas

O estresse crônico promove a ativação persistente do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA), resultando na manutenção de níveis elevados de cortisol e no desenvolvimento de resistência aos glicocorticóides (DA ROCHA COIMBRA & DE DEUS, 2025). Como consequência, estabelece-se um estado inflamatório crônico de baixo grau, caracterizado pela liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, capaz de interferir na neurotransmissão e nas funções neuroendócrinas, contribuindo para alterações comportamentais, cognitivas e emocionais (LEI *et al.*, 2025).

Essa inflamação persistente está relacionada ao aumento do risco à saúde, sobretudo, quando há um comprometimento dos fatores do estilo de vida. Na prática clínica, manifesta-se por distúrbios do sono, fadiga crônica, ansiedade, alterações do humor, dores musculoesqueléticas e maior vulnerabilidade a infecções (LEI *et al.*, 2025).

Do ponto de vista cardiometabólico, a desregulação do eixo HPA contribui para o desenvolvimento de resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial e acúmulo de adiposidade visceral, compondo um perfil de risco aumentado para síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (NUNEZ *et al.*, 2025). Clinicamente, indivíduos expostos ao estresse crônico apresentam maior incidência de obesidade central, diabetes mellitus tipo 2 e eventos cardiovasculares (LEI *et al.*, 2025).

Além disso, a inflamação crônica de baixo grau decorrente da ativação do eixo HPA está associada ao agravamento de transtornos psiquiátricos, como o transtorno depressivo maior e os transtornos de ansiedade, bem como ao atraso na cicatrização de feridas e ao aumento da frequência de quadros de dor crônica (NUNEZ *et al.*, 2025).

Dessa forma, nota-se um crescente interesse por abordagens terapêuticas não farmacológicas, como as intervenções baseadas no manejo do estresse e na exposição a ambientes naturais, capazes de contribuir para a redução dos níveis de cortisol e para a melhora da regulação emocional, refletindo benefícios tanto na saúde mental quanto metabólica (NUNEZ *et al.*, 2025).

Intervenções no estilo de vida, incluindo atividade física, sono adequado e alimentação equilibrada, desempenham papel fundamental na prevenção da desregulação crônica do eixo HPA e no controle de condições associadas, como hipertensão arterial, síndrome metabólica e transtornos psiquiátricos (DA ROCHA COIMBRA & DE DEUS, 2025). Essas estratégias estão associadas à melhora de parâmetros cardiometabólicos e da redução da inflamação sistêmica (NUNEZ *et al.*, 2025).

Por fim, a desregulação do eixo HPA também se associa a quadros psiquiátricos graves, como transtorno depressivo maior e esquizofrenia. Nesses cenários, torna-se essencial o monitoramento cardiometabólico contínuo e a adoção de intervenções precoces que integrem cuidado psicológico, estratégias cognitivas e manejo metabólico (MIKULSKA & JOANNA *et al.*, 2021). Assim, as evidências reforçam a necessidade de uma abordagem terapêutica integrada e multidisciplinar, que considere fatores biológicos, psicológicos e ambientais.

### CONCLUSÃO

O eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA) apresenta papel central na liberação de esteróides mediante a estímulos estressores internos ou externos, visando manter a homeostasia corporal. Esse processo hierárquico inicia-se no núcleo paraventricular do hipotálamo que envia hormônios liberadores para a adeno–hipófise;

esta, por sua vez, secreta o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no sistema circulatório e que por fim atuará no córtex adrenal produzindo o cortisol, fundamental anti-inflamatório e modulador sistêmico. Entretanto, evidências demonstram que em situações de estresse elevado e crônico, a regulação dessa cascata endócrina que é mantida por retroalimentação negativa em estruturas cerebrais centrais é alterada, elevando por consequência os níveis de cortisol.

Essa hiperatividade do eixo HPA sucede danos sistêmicos como resistência dos receptores de glicocorticóides, que anula controle inibitório do hipocampo e mantém o ciclo HPA ativado. Paralelamente, regiões diretamente ligadas a alterações emocionais como amígdala e córtex pré-frontal sofrem perda de neurogênese, sinapses e plasticidade neural. Além disso, a intensa liberação crônica do cortisol irá modificar o seu efeito benéfico imunossupressor em produtor de citocinas pró-inflamatórias, criando um cenário de inflamação crônica no neuroeixo.

Consequentemente, devido ao hipercortisolismo prolongado é apurado um desgaste metabólico glicídico, lipídico, proteico e mineral. Como exposto, o cortisol atua como um potente antagonista da insulina, promovendo gliconeogênese hepática e resistência insulínica exacerbada, que pode culminar no diabetes adrenal.

Esse cenário induz lipogênese visceral, com acúmulo adiposo abdominal e risco cardiovascular aumentado, e uma severa proteólise que resulta em perda da força muscular, atrofia e estrias purpúreas. Por fim, a homeostase óssea e mineral é afetada pela redução da atuação dos osteoblastos e desequilíbrio do cálcio e vitamina D, aumentando o risco de osteoporose e fraturas.

Em conclusão, o estresse crônico traz riscos diretos à saúde, exibindo-se na prática clínica através de sintomas como sono desregulado, ansiedade, alterações do humor, dores musculares, fadiga e suscetibilidade a infecções. Esse quadro é amplamente agravado em ambientes de elevada carga de estresse ocupacional, que impactam a saúde dos profissionais e a qualidade da assistência. Logo, pacientes com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal modificado estão sujeitos a transtornos psiquiátricos graves, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e crônicas, e atraso em cicatrizações. Por isso, as evidências demonstram o interesse em abordagens terapêuticas multidisciplinares e não medicamentosas, focadas no manejo do cortisol e que consideram fatores ambientais, psicológicos e biológicos. Sendo elas principalmente na mudança do estilo de vida, seja por atividades físicas, alimentação saudável, sono adequado e monitoramento cardiometabólico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHARMANDARI, E.; KINO, T. The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis in Health and Disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 107, n. 4, p. 980–992, 2022. DOI: 10.1210/clinem/dgab938.

COIMBRA, C. C. G. R.; DE DEUS, D. M. V. Síndrome Metabólica, Estresse Crônico e Transtornos Psiquiátricos: a Influência do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal na Neuroinflamação e Disfunção Cognitiva. *Revista Hum@nac*, v. 19, n. 2, 2025.

HANSON, M. D. *et al.* Chronic Stress, Cortisol and the Metabolic Syndrome: A Systematic Review of Current Evidence. *Psychoneuroendocrinology*, v. 148, p. 106023, 2023. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.106023.

JOËLS, M.; BARAM, T. Z. The Neurobiology of Stress: How the HPA Axis Shapes Brain Function and Behavior. *Annual Review of Neuroscience*, v. 46, p. 215–236, 2023. DOI: 10.1146/annurev-neuro-110920-015646.

KUDIELKA, B. M. *et al.* Metabolic Consequences of Prolonged Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activation: A Narrative Review. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 25, n. 1, p. 45–62, 2024. DOI: 10.1007/s11154-023-09792-2.

LEI, A. A. *et al.* Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus — A Mini Review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 7, p. 2940, 2025. DOI: 10.3390/ijms26072940.

MCEWEN, B. S. *et al.* Allostasis and Allostatic Load: Implications for Stress-Related Pathologies. *Comprehensive Physiology*, v. 11, n. 2, p. 1545–1574, 2021. DOI: 10.1002/cphy.c200051.

MIKULSKA, J. *et al.* HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain Sciences*, v. 11, n. 10, p. 1298, 2021. DOI: 10.3390/brainsci11101298.

NUÑEZ, S. G. *et al.* Chronic Stress and Autoimmunity: The Role of HPA Axis and Cortisol Dysregulation. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 20, p. 9994, 2025. DOI: 10.3390/ijms26209994.