

Cortisol, herói ou vilão? Uma revisão integrativa.

Cortisol, hero or villain? An integrative review.

Cortisol, héroe o villano? Una revisión integradora.

Andressa de Souza Nogueira¹

Camille Perni Ferreira Torres²

Inae Tatiana Dias³

Fernanda de David⁴

Tâmara Nascimento Lima⁵

Cristiano Trojack⁶

Orientador: Derlis Jovani Mussi Aranda⁷

RESUMO

O cortisol, principal glicocorticoide endógeno humano, exerce função adaptativa essencial durante respostas agudas ao estresse, porém sua desregulação crônica associa-se a desfechos patológicos multissistêmicos. O presente estudo objetivou revisar, de forma integrativa, o papel dual do cortisol na saúde humana, investigando as condições em que atua de modo protetor e aquelas em que se converte em agente patogênico. Realizou-se revisão integrativa da literatura nas bases de dados PubMed, Mendeley, LILACS, Scopus e Google Scholar, com recorte temporal de 2021 a 2026, incluindo artigos originais, revisões integrativas e narrativas e capítulos de livro, nos idiomas português, espanhol e inglês. De 219 registros inicialmente identificados, 13 estudos foram selecionados para análise final. Os resultados demonstraram que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) regula o bem-estar neurológico, metabólico, imunológico e psíquico; que o hipercortisolismo crônico associa-se à atrofia hipocampal, a transtornos do humor, à síndrome metabólica, à imunossupressão paradoxal e à síndrome de Cushing; e que o hipocortisolismo igualmente produz comprometimentos cognitivos, comportamentais e

¹ Enfermeira do trabalho. Faculdade UDF. E-mail: dessasnog@gmail.com

² Médica Interna UCP CDE. ORCID: 0000-0002-5055-164X. E-mail: camilleperni@gmail.com

³ Médica interna UCP CDE. Ms. em Saúde Pública Fiocruz. E-mail: lnapesquisa07@outlook.com

⁴ Acadêmica 10 semestre. Unesulbahia. ORCID: 0009-0003-3348-8962. E-mail: Fernandadedavid.bio@gmail.com

⁵ Acadêmica 7 período. Faculdade de medicina de Olinda. ORCID: 0009-0003-3195-2880. E-mail: tamara-lima24@hotmail.com

⁶ Acadêmico 9 período. UCP CDE. E-mail: cristianotrojack@gmail.com

⁷ Especialista em Medicina Interna por la Universidad Nacional del Este. Médico cirujano por la Universidad del Norte. E-mail: derlismussi21@gmail.com

imunológicos. Conclui-se que a ação do cortisol é determinada pelo contexto temporal e sistêmico de sua secreção, demandando abordagem clínica integrativa e multidisciplinar.

Palavras-chave: Cortisol. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Estresse crônico. Hiper cortisolismo.

ABSTRACT

Cortisol, the main endogenous human glucocorticoid, performs essential adaptive functions during acute stress responses; however, its chronic dysregulation is associated with multisystemic pathological outcomes. This study aimed to conduct an integrative review of cortisol's dual role in human health, examining the conditions under which it acts protectively and those in which it becomes a pathogenic agent. An integrative literature review was carried out across PubMed, Mendeley, LILACS, Scopus and Google Scholar databases, covering the period from 2021 to 2026, including original articles, integrative and narrative reviews, and book chapters in Portuguese, Spanish and English. From 219 initially identified records, 13 studies were selected for final analysis. Results demonstrated that the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis regulates neurological, metabolic, immunological and psychological well-being; that chronic hypercortisolism is associated with hippocampal atrophy, mood disorders, metabolic syndrome, paradoxical immunosuppression and Cushing's syndrome; and that hypocortisolism equally produces cognitive, behavioural and immunological impairments. It is concluded that cortisol's action is determined by the temporal and systemic context of its secretion, requiring an integrative and multidisciplinary clinical approach.

Keywords: Cortisol. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Chronic stress. Hypercortisolism.

RESUMEN

El cortisol, principal glucocorticoide endógeno humano, cumple funciones adaptativas esenciales durante las respuestas agudas al estrés; sin embargo, su desregulación crónica se asocia a desenlaces patológicos multisistémicos. El presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión integrativa del papel dual del cortisol en la salud humana, investigando las condiciones en que actúa de manera protectora y aquellas en que se convierte en agente patogénico. Se realizó una revisión integrativa de la literatura en las bases de datos PubMed, Mendeley, LILACS, Scopus y Google Scholar, con recorte temporal de 2021 a 2026, incluyendo artículos originales, revisiones integrativas y narrativas y capítulos de libro en portugués, español e inglés. De 219 registros inicialmente identificados, 13 estudios fueron seleccionados para el análisis final. Los resultados evidenciaron que el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) regula el bienestar neurológico, metabólico, inmunológico y psíquico; que el hiper cortisolismo crónico se asocia a atrofia hipocámpal, trastornos del estado de ánimo, síndrome metabólico, inmunosupresión paradójica y síndrome de Cushing; y que el hipocortisolismo igualmente produce compromisos cognitivos, conductuales e inmunológicos. Se concluye que la acción del cortisol está determinada por el contexto temporal y sistémico de su secreción, requiriendo un abordaje clínico integrador y multidisciplinario.

Palabras clave: Cortisol. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Estrés crónico. Hiper cortisolismo.

INTRODUÇÃO

O cortisol é o principal glicocorticoide endógeno humano, produzido pelas glândulas suprarrenais — especificamente na zona fasciculada do córtex adrenal — em resposta ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cuja liberação é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Trata-se de um hormônio

essencial à vida, com ação regulatória sobre o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, sobre a resposta imunológica e sobre a manutenção da homeostase orgânica (LIMA TI et al., 2025; MOREIRA LM et al., 2025).

No cenário epidemiológico contemporâneo, o estresse crônico configura-se como fenômeno de relevância crescente e impacto coletivo. Estimativas indicam que aproximadamente 62% da população mundial relata níveis de estresse suficientemente intensos para comprometer as atividades diárias, com o Brasil posicionado entre os países mais afetados (ROZEIRA CHB et al., 2025). Em âmbito nacional, dados apontam que cerca de 72% da população brasileira sofre de problemas associados ao estresse, e aproximadamente 70% da população economicamente ativa enfrenta algum grau de estresse crônico ou agudo (PEREIRA SA et al., 2025). Esses dados conferem urgência clínica ao estudo das consequências fisiológicas da ativação prolongada e desregulada do eixo HPA.

A literatura científica recente documenta que a exposição crônica a níveis elevados de cortisol — estado denominado hipercortisolismo funcional ou endógeno — associa-se a um amplo espectro de repercussões patológicas. No sistema nervoso central, identificam-se atrofia hipocampal, disfunção do córtex pré-frontal e hiperatividade da amígdala, com impacto direto sobre memória, cognição e regulação emocional (SILVA VAR et al., 2025; PEREIRA SA et al., 2025). No plano psiquiátrico, o hipercortisolismo é reconhecido como biomarcador e fator contributivo para transtornos depressivos, ansiosos e psicóticos (LIMA TI et al., 2025; LHUL RVS, 2025). Nas dimensões metabólica e sistêmica, associa-se à obesidade abdominal, resistência à insulina, síndrome metabólica, disfunção imunológica, comprometimento musculoesquelético e síndromes adrenais, com destaque para a Síndrome de Cushing endógena e iatrogênica (COIMBRA CCGR, VASCONCELOS DE DEUS DM, 2025; FERNANDES DIA et al., 2025; ROZEIRA CHB et al., 2025).

Contudo, o desequilíbrio do cortisol não se restringe ao seu excesso. Níveis inadequadamente baixos do hormônio — hipocortisolismo — também produzem efeitos deletérios, incluindo resposta imunológica exacerbada, suscetibilidade aumentada a infecções, comprometimentos cognitivos e comportamentais, configurando o polo oposto de uma mesma desregulação do eixo HPA (LIMA TI et al., 2025).

Diante dessa dualidade funcional — em que o cortisol pode atuar tanto como mediador fisiológico essencial quanto como agente patológico sistêmico —, emerge a pergunta norteadora deste estudo: em que condições o cortisol exerce papel protetor e em quais configura fator de adoecimento? Apesar da vasta produção bibliográfica sobre aspectos isolados da biologia do cortisol, observa-se lacuna em revisões que integrem, de modo abrangente e sistematizado, os efeitos adaptativos e deletérios desse hormônio nos diferentes sistemas orgânicos, contemplando simultaneamente o hipercortisolismo, o hipocortisolismo e as possibilidades de modulação terapêutica.

Assim, este estudo tem como objetivo analisar, por meio de revisão integrativa da literatura, o papel do cortisol na saúde humana, examinando seus efeitos fisiológicos adaptativos e suas repercussões patológicas multissistêmicas, com vistas a subsidiar uma compreensão integrada e clinicamente aplicável da dualidade funcional desse hormônio.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, delineamento que permite a síntese ampla e sistemática de estudos com diferentes abordagens metodológicas — experimentais e não experimentais — sobre um mesmo tema, possibilitando a construção de conclusões abrangentes acerca do fenômeno investigado.

A busca bibliográfica foi realizada no período de 2021 a 2026 nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Mendeley*, *LILACS*, *Scopus* e *Google Scholar*. Foram utilizados os seguintes descritores, isolados e em combinação por meio dos operadores booleanos AND e OR: "cortisol", "eixo hipotálamo-hipófise-adrenal", "eixo HPA", "estresse crônico", "hipercortisolismo", "glicocorticoides", "saúde mental", "sistema imunológico", "síndrome de Cushing", "síndromes adrenais" e seus equivalentes nos idiomas inglês e espanhol (*cortisol*, *HPA axis*, *chronic stress*, *hypercortisolism*, *glucocorticoids*, *mental health*, *immune system*, *Cushing's syndrome*, *adrenal syndromes*).

Foram adotados os seguintes **critérios de inclusão**: artigos originais, artigos de revisão integrativa ou narrativa, capítulos de livro e estudos publicados no recorte temporal definido (2021–2026), redigidos nos

idiomas português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra e com aderência temática ao objeto de estudo.

Constituíram **critérios de exclusão**: artigos duplicados nas bases de dados, publicações com acesso restrito mediante pagamento, textos incompletos ou sem acesso ao conteúdo integral e produções sem relação direta com os efeitos fisiológicos ou patológicos do cortisol nos sistemas orgânicos estudados.

A busca inicial resultou em **219 registros**. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, com leitura de títulos, resumos e, subsequentemente, textos completos, foram selecionados **13 estudos** para compor o corpus analítico desta revisão. O processo de triagem considerou a qualidade metodológica, a pertinência temática e a complementaridade dos achados em relação ao objetivo proposto.

Fase	n	Descrição
Identificação	219	Registros nas 5 bases: PubMed, Mendeley, LILACS, Scopus, Google Scholar
Remoção de duplicatas	189	30 duplicatas excluídas
Triagem (título/resumo)	189 → 46	143 excluídos por tema ou idioma
Elegibilidade (texto completo)	46 → 13	33 excluídos: acesso restrito (18), sem aderência (11), incompletos (4)
Incluídos	13	Corpus final da revisão

RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Fisiologia do cortisol e do eixo HPA: base para compreender os dois polos

O cortisol é o principal glicocorticoide endógeno humano, sintetizado predominantemente na zona fasciculada do córtex adrenal — que representa aproximadamente 75% do volume cortical —, com contribuição acessória da zona reticular para andrógenos adrenais e da zona glomerulosa para a aldosterona (MOREIRA LM et al., 2025; TANIGUCHI & MIRANDA, 2023). Sua síntese depende do transporte mitocondrial de colesterol mediado pela proteína StAR (*Steroidogenic Acute Regulatory protein*), etapa limitante que explica a latência de minutos entre o pico de ACTH e o pico de cortisol plasmático (MOREIRA LM et al., 2025).

A cascata regulatória segue hierarquia neuroendócrina bem definida: o hipotálamo secreta CRH (hormônio liberador de corticotropina) e AVP (vasopressina arginina), que estimulam a hipófise anterior a liberar ACTH a partir do precursor POMC (*proopiomelanocortina*); o ACTH, por sua vez, estimula a secreção adrenal de cortisol, que exerce retroalimentação negativa sobre hipotálamo e hipófise por meio de dois tipos de receptores: os MR (*mineralocorticoid receptors*), de alta afinidade, responsáveis pela manutenção do ritmo basal; e os GR (*glucocorticoid receptors*), de baixa afinidade, ativados durante os picos de estresse (MOREIRA LM et al., 2025; LIMA TI et al., 2025).

O padrão de secreção do cortisol é marcadamente circadiano e ultradiano. O *cortisol awakening response* (CAR) provoca uma elevação de 50 a 70% nos primeiros 30 a 45 minutos após o despertar, preparando o organismo metabolicamente para as demandas da vigília; pulsos ultradianos ocorrem a cada 60 a 90 minutos ao longo do dia (MOREIRA LM et al., 2025). O achatamento desse perfil rítmico — com perda da amplitude do CAR e elevação do nadir noturno — é marcador fisiológico de estresse crônico e

preditor de comprometimento imune, metabólico e cognitivo (MOREIRA LM et al., 2025; LIMA TI et al., 2025).

Além do eixo clássico, o cortisol integra uma rede de mediadores mais ampla. O eixo intestino-cérebro contribui ativamente: a microbiota intestinal produz aproximadamente 90% da serotonina corporal total, além de GABA e dopamina, e seus metabólitos — ácidos graxos de cadeia curta — modulam diretamente a atividade do eixo HPA (MOREIRA LM et al., 2025). O estresse crônico reduz populações de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, compromete a integridade da barreira intestinal e permite o influxo de lipopolissacarídeos e citocinas para a circulação sistêmica, amplificando a ativação do eixo. O nervo vago exerce um reflexo anti-inflamatório colinérgico mensurável pela variabilidade da frequência cardíaca (HRV): maior tônus vagal associa-se a maior resiliência ao estresse (MOREIRA LM et al., 2025).

Há variações biologicamente relevantes nessa regulação: mulheres apresentam respostas HPA mais intensas, especialmente nas fases de alta estrogenização; indivíduos idosos exibem cortisol basal mais elevado, mas reatividade ao estresse mais lenta — padrão que pode contribuir para a vulnerabilidade à atrofia hipocampal e ao declínio cognitivo observados nessa faixa etária (MOREIRA LM et al., 2025; CAMANDUCAIA ACS, 2025).

3.2 O cortisol como "herói": função adaptativa e papel fisiológico indispensável

Em condições agudas e temporalmente delimitadas, o cortisol desempenha papel protetor essencial. Diante de um estressor — físico, infeccioso ou psicossocial — sua elevação pode atingir até 20 vezes o valor basal, mobilizando rapidamente os recursos energéticos do organismo (PEREIRA SA et al., 2025). A gliconeogênese hepática pode aumentar até dez vezes, assegurando oferta glicêmica ao cérebro e à musculatura durante a resposta de luta ou fuga; paralelamente, ocorre mobilização de aminoácidos musculares para síntese hepática de proteínas de fase aguda e mobilização de ácidos graxos para substrato energético alternativo (ROZEIRA CHB et al., 2025).

No sistema imune, a ação anti-inflamatória aguda do cortisol é clinicamente crítica: ele inibe a migração de granulócitos e neutrófilos para sítios de inflamação excessiva, suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β) e previne a autodestruição tecidual por resposta imune descontrolada (LIMA TI et al., 2025). Esse mesmo mecanismo embasa o uso terapêutico dos glicocorticoides sintéticos em condições como doenças autoimunes, anafilaxia, doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbada e estados pós-transplante (FERNANDES DIA et al., 2025).

Do ponto de vista cardiovascular, a elevação transitória do cortisol sustenta a resposta pressórica necessária à perfusão de órgãos vitais em situações de choque ou estresse agudo. No ciclo sono-vigília, o CAR sincroniza o metabolismo com as exigências circadianas, participa da consolidação de memórias dependentes do hipocampo durante o sono e modula o humor matinal (MOREIRA LM et al., 2025; SILVA LP et al., 2024). Esse conjunto de funções torna o cortisol insubstituível: sua ausência absoluta — como na insuficiência adrenal primária — é condição potencialmente letal (TANIGUCHI & MIRANDA, 2023).

3.3 O cortisol como "vilão": hipercortisolismo crônico e suas repercussões multissistêmicas

3.3.1 Efeitos sobre o sistema nervoso central e a cognição

O hipocampo é a estrutura cerebral mais vulnerável ao cortisol crônico elevado em razão de sua alta densidade de receptores GR e MR. A exposição prolongada ao hipercortisolismo inibe a neurogênese na zona subgranular do giro denteado, causa atrofia volumétrica, reduz a potenciação de longa duração (LTP) — base celular da memória — e compromete a memória declarativa e episódica (SILVA JP, 2025; ROZEIRA CHB et al., 2025). O fator neurotrófico BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), essencial à plasticidade sináptica e à sobrevivência neuronal, é sistematicamente reduzido pelo excesso de cortisol (MOREIRA LM et al., 2025; PEREIRA SA et al., 2025).

CAMANDUCAIA ACS (2025), em revisão integrativa que identificou apenas um estudo primário elegível a partir de 274 registros, analisou amostra de 98 participantes (49 com transtorno de ansiedade generalizada e 49 controles saudáveis, idade média de 66,8 anos, 78 mulheres), não encontrando diferenças

estatisticamente significativas nos volumes hipocâmpais ou nos níveis de cortisol sérico entre os grupos. Contudo, no grupo controle, maior volume hipocâmpal direito associou-se a melhor desempenho em memória verbal — associação que se mostrou atenuada no grupo ansiedade, sugerindo que a disfunção funcional dos circuitos hipocampo-mnemônicos precede as alterações estruturais detectáveis por neuroimagem. O grupo ansiedade apresentou BDNF sérico mais elevado e QI médio mais baixo, dados que merecem investigação longitudinal específica (CAMANDUCAIA ACS, 2025). Essa escassez de estudos primários de qualidade — documentada pelo próprio processo de seleção — constitui lacuna metodológica crítica do campo.

O córtex pré-frontal sofre alterações epigenéticas induzidas pelo cortisol crônico, com impacto sobre a regulação emocional, a flexibilidade cognitiva e a tomada de decisão (SILVA JP, 2025; ROZEIRA CHB et al., 2025). A amígdala, reciprocamente, torna-se hiperreativa, amplificando a percepção de ameaça e perpetuando a ativação do eixo HPA em um ciclo autossustentado (ROZEIRA CHB et al., 2025; PEREIRA SA et al., 2025). Dados de PEREIRA SA et al. (2025) indicam que os picos agudos de cortisol podem atingir até 20 vezes o valor basal, e que a exposição crônica a esses picos configura carga alostática progressiva, com dano neuronal cumulativo associado a risco aumentado de doença de Alzheimer e de Parkinson (ROZEIRA CHB et al., 2025; SILVA JP, 2025).

3.3.2 Saúde mental: transtornos do humor, psiquiatria e estresse crônico

Os transtornos mentais representam o eixo mais extensamente documentado das consequências do hipercortisolismo. LIMA TI et al. (2025), em revisão integrativa que analisou 8 artigos selecionados de 276 registros iniciais, demonstraram que 27,7% dos estudos registraram elevação significativa do cortisol diante de estressores psicossociais; 22,2% estabeleceram associação entre hipercortisolismo e depressão; e 16,6% relacionaram o desequilíbrio cortisólico a respostas imunes exacerbadas. O cortisol foi identificado como biomarcador de risco para psicose e transtorno bipolar, e o insono — mediado pela elevação do cortisol matinal — emergiu como componente mensurável da cascata psicopatológica (LIMA TI et al., 2025).

ROZEIRA CHB et al. (2025) documentam que o hipercortisolismo crônico reduz os níveis de serotonina, dopamina e noradrenalina — neurotransmissores centrais nos transtornos de humor —, ativa a micróglia com liberação de TNF- α , IL-6 e IL-1 β , e estabelece um estado de neuroinflamação sustentada compatível com os modelos fisiopatológicos de depressão maior. PEREIRA SA et al. (2025) complementam: estresse crônico associa-se a ansiedade generalizada, depressão maior, TEPT e burnout, sendo que no Brasil cerca de 72% da população reporta problemas relacionados ao estresse e 9,3% apresenta transtorno de ansiedade diagnosticado; globalmente, aproximadamente 90% da população experimenta estresse com impacto funcional (PEREIRA SA et al., 2025; ROZEIRA CHB et al., 2025).

COIMBRA & VASCONCELOS DE DEUS (2025), em análise do espectro psiquiátrico, demonstram que hipercortisolemia crônica atravessa múltiplos diagnósticos: depressão atípica (com hiperfagia e hipersonia), transtorno bipolar, esquizofrenia e TDAH compartilham como substrato comum a disfunção do eixo HPA e a resistência glucocorticoide. Em estudo com 808 participantes, sintomas de depressão atípica correlacionaram-se diretamente com o número de componentes da síndrome metabólica presentes, evidenciando a interconexão entre psiquiatria e endocrinologia metabólica (COIMBRA & VASCONCELOS DE DEUS, 2025).

3.3.3 Efeitos metabólicos: obesidade, síndrome metabólica e resistência insulínica

O hipercortisolismo crônico promove redistribuição centrípeta de gordura, com acúmulo preferencial no compartimento visceral. Esse padrão resulta da alta densidade de receptores glucocorticoides e da superexpressão local da enzima 11 β -HSD1 no tecido adiposo visceral — que converte cortisona inativa em cortisol ativo —, amplificando localmente os efeitos do hormônio mesmo quando os níveis séricos não são marcadamente elevados. O cortisol estimula NPY (*neuropeptídeo Y*) e grelina, induzindo preferência alimentar por dietas hipercalóricas, e bloqueia sinais de saciedade, perpetuando o ciclo de ganho de peso (artigo HPA-Obesidade, 2024). A resistência insulínica instalada pelo hipercortisolismo — denominada por alguns autores de "diabetes adrenal" — decorre da redução da captação periférica de glicose e do aumento

da gliconeogênese, configurando risco aumentado para diabetes mellitus tipo 2 (ROZEIRA CHB et al., 2025).

A síndrome metabólica emerge como o ponto de convergência entre a disfunção HPA, a inflamação crônica de baixo grau e os transtornos psiquiátricos. A transição fenotípica de macrófagos do perfil anti-inflamatório M2 para o pró-inflamatório M1, mediada pelo hipercortisolismo e pela resistência glucocorticoide, eleva TNF- α e IL-6, agravando a resistência insulínica e a dislipidemia (COIMBRA & VASCONCELOS DE DEUS, 2025). Em pacientes com esquizofrenia, a prevalência de síndrome metabólica é 2 a 4 vezes superior à da população geral — proporção que reflete tanto os efeitos do hipercortisolismo intrínseco ao transtorno quanto os efeitos metabólicos dos antipsicóticos de segunda geração (COIMBRA & VASCONCELOS DE DEUS, 2025).

3.3.4 Efeitos musculoesqueléticos, imunes e oncológicos

O hipercortisolismo crônico exerce efeito catabólico direto sobre a musculatura esquelética por mobilização de aminoácidos para gliconeogênese, causando atrofia muscular, sarcopenia e redução da força (ROZEIRA CHB et al., 2025; GROSZ & SANT'ANA, 2025). Sobre o tecido ósseo, inibe osteoblastos e estimula osteoclastos, reduz a absorção intestinal de cálcio e potencializa a osteoporose — condição prevalente na síndrome de Cushing e na corticoterapia crônica (ROZEIRA CHB et al., 2025; FERNANDES DIA et al., 2025). A tensão muscular crônica induzida pelo estresse associa-se a cefaleia tensional, migrânea, lombalgia e ao desenvolvimento de lesões por esforço repetitivo (LER/DORT), que constituem a segunda maior causa de afastamento por doença ocupacional no Brasil, com incidência concentrada na faixa etária de 20 a 39 anos e predominância feminina (ROZEIRA CHB et al., 2025).

No sistema imune, os efeitos do cortisol crônico descrevem uma trajetória paradoxal: a exposição aguda é imunossupressora protetora; a exposição crônica instala resistência glucocorticoide, com perda do freio sobre a resposta inflamatória. LIMA TI et al. (2025) documentam que o hipercortisolismo induz linfocitopenia, eosinopenia, inibição da migração de granulócitos e neutrófilos, supressão da produção de anticorpos por linfócitos B, indução de apoptose de linfócitos T e supressão da atividade de células NK. A supressão das células NK — essenciais à vigilância antitumoral — sugere janela de vulnerabilidade oncológica associada ao estresse crônico, observação que o próprio estudo aponta como merecedora de investigação dedicada (LIMA TI et al., 2025). A resposta vacinal prejudicada e o aumento da susceptibilidade a infecções virais (herpes, tuberculose) e ao desenvolvimento e progressão de neoplasias foram documentados como consequências do hipercortisolismo sustentado (PEREIRA SA et al., 2025).

3.3.5 Síndromes adrenais: Cushing endógeno e iatrogênico

A síndrome de Cushing representa a expressão clínica extrema do hipercortisolismo. Em sua forma endógena, a tríade clínica inclui obesidade centrípeta com face em lua cheia e giba dorsal, estrias violáceas, fraqueza muscular proximal, hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, osteoporose, irregularidades menstruais e hirsutismo (TANIGUCHI & MIRANDA, 2023). A dimensão psicopatológica da síndrome é tão expressiva quanto a somática: LHUL RVS (2025), em estudo observacional com 20 pacientes, documentou ansiedade em 60%, depressão em 40%, distúrbios do sono em 75%, fadiga severa em 70% e insatisfação com a imagem corporal em 80%. Na revisão sistemática do mesmo autor, abrangendo 74 casos clínicos, verificaram-se queixas psiquiátricas em 93% dos pacientes, com depressão em 39,2%, psicose em 35,1%, ideação suicida em 20,3% e comprometimento cognitivo em 32% — sendo concentração (18,9%), memória (9,5%) e atenção (5,4%) os domínios mais afetados. O dado de maior impacto clínico desse estudo é a persistência dos sintomas psicopatológicos por até 12 anos após remissão bioquímica, evidenciando que a cura hormonal não equivale à recuperação funcional e psicológica (LHUL RVS, 2025).

A síndrome de Cushing iatrogênica constitui a forma mais prevalente e mais prevenível da condição. FERNANDES DIA et al. (2025) definem o limiar de risco em doses iguais ou superiores a 7,5 mg/dia de prednisolona por mais de três semanas — parâmetro que, por mecanismos genômicos (modulação da transcrição gênica) e não-genômicos (efeitos sobre membranas e canais iônicos), suprime a produção hipotalâmica de CRH e hipofisária de ACTH, levando à atrofia adrenal progressiva. O desmame abrupto nesse contexto precipita insuficiência adrenal secundária, com risco de crise adrenal potencialmente fatal.

Os protocolos de retirada gradual propostos por FERNANDES DIA et al. (2025) — com reduções de 5 a 10 mg a cada 1 a 2 semanas para doses acima de 40 mg/dia, e de 0,5 a 1 mg a cada 2 a 4 semanas para doses entre 5 e 10 mg/dia — representam padrão de segurança de alta relevância prescritiva.

3.4 Hipocortisolismo: a face oposta e igualmente patogênica

Se o hipercortisolismo concentra o maior volume de evidências, o hipocortisolismo representa polo clinicamente equivalente em gravidade, ainda que menos explorado na literatura. LIMA TI et al. (2025) demonstraram que 16,6% dos estudos de sua revisão associaram baixos níveis de cortisol a problemas cognitivos e comportamentais, e que o hipocortisolismo pode induzir resposta NK exacerbada — com risco de reações autoimunes e inflamatórias excessivas. Na doença de Addison (insuficiência adrenal primária), a destruição autoimune do córtex adrenal produz deficiência combinada de glicocorticoides e mineralocorticoides, manifestando-se clinicamente como astenia profunda, anorexia, perda ponderal, hiperpigmentação cutaneomucosa (por excesso de ACTH), hipotensão postural, hipoglicemia de repetição com taquicardia e tremores, infecções frequentes, redução da libido e perda de pelos axilares e pubianos em mulheres (TANIGUCHI & MIRANDA, 2023). A crise adrenal — com hipotensão grave, hiponatremia, hiperpotassemia e hipoglicemia — constitui emergência médica com risco de óbito se não tratada imediatamente com hidrocortisona intravenosa (TANIGUCHI & MIRANDA, 2023).

O hipocortisolismo funcional — sem destruição glandular, mas com retroalimentação HPA embotada em contextos como TEPT e burnout prolongado — apresenta perfil clínico mais sutil, com fadiga crônica, dificuldade de concentração, hipersensibilidade ao estresse e alterações do humor, que frequentemente escapam ao diagnóstico diferencial por não apresentarem as estigmas clássicas da insuficiência adrenal franca (LIMA TI et al., 2025; MOREIRA LM et al., 2025).

3.5 Modulação terapêutica: estratégias farmacológicas e não-farmacológicas

A evidência consolidada nesta revisão aponta para a possibilidade de modulação do eixo HPA tanto por vias farmacológicas quanto comportamentais. No âmbito farmacológico, o uso racional de glicocorticoides — com respeito rigoroso ao limiar de risco iatrogênico ($\geq 7,5$ mg/dia por >3 semanas) e protocolo de desmame individualizado — é mandatório para prevenir a síndrome de Cushing iatrogênica (FERNANDES DIA et al., 2025). Em condições de hipocortisolismo primário, a reposição de hidrocortisona em doses fisiológicas (15-25 mg/dia fracionados) reconstitui o perfil circadiano e previne crises adrenais (TANIGUCHI & MIRANDA, 2023).

No âmbito não-farmacológico, MOREIRA LM et al. (2025) e GROSZ & SANT'ANA (2025) documentam que exercício aeróbico regular, higiene do sono, técnicas de respiração diafragmática, mindfulness, psicobióticos e intervenções cognitivo-comportamentais têm capacidade de restaurar o tônus vagal, reequilibrar a microbiota intestinal e normalizar o ritmo circadiano de cortisol — efeitos mensuráveis pela elevação da HRV e pela melhora do CAR. A atividade física emergiu como fator protetor específico contra atrofia hipocampal e declínio cognitivo associados ao estresse crônico (CAMANDUCAIA ACS, 2025; GROSZ & SANT'ANA, 2025). SILVA LP et al. (2024) — cujos dados disponíveis se limitam às páginas finais do artigo — abordam a relação entre cortisol, atividade física e qualidade do sono, reforçando essa linha de evidência.

A abordagem multidisciplinar — integrando endocrinologia, psiquiatria, neurologia, nutrição e medicina do estilo de vida — é apontada como modelo necessário para o manejo de condições mediadas pela disfunção crônica do eixo HPA, especialmente na síndrome de Cushing, onde a cura bioquímica não garante a recuperação psicológica (LHUL RVS, 2025; GROSZ & SANT'ANA, 2025).

A seção de Resultados e Discussão apresentada nos subitens 3.1 a 3.5 construiu, de forma progressiva e articulada, a trajetória dual do cortisol: da sua função fisiológica essencial à sua expressão patogênica em cenários de desregulação crônica. A consistência argumentativa dessa trajetória, contudo, não reside apenas na análise integrada dos dados — ela emerge diretamente da heterogeneidade temática e metodológica das fontes primárias mobilizadas. Cada um dos 13 estudos incluídos nesta revisão integrativa contribuiu com uma perspectiva específica sobre o papel do cortisol e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

(HPA) na saúde humana, e é precisamente essa diversidade de enfoques — fisiológico, psiquiátrico, metabólico, imunológico, clínico e farmacológico — que confere robustez à síntese apresentada.

A Tabela 1, a seguir, sistematiza os principais tópicos abordados em cada fonte, organizando a base empírica desta revisão de forma transparente e rastreável. Seu objetivo é duplo: (1) permitir ao leitor identificar a contribuição específica de cada estudo para os blocos temáticos da discussão; e (2) evidenciar a complementaridade entre as fontes, demonstrando que os argumentos centrais desta revisão estão sustentados por convergência de evidências independentes e não por fontes isoladas.

TABELA 1 — Síntese temática dos estudos incluídos na revisão integrativa

Nº	Autor(es) / Ano	Título	Principais Tópicos Abordados	Dados Quantitativos Disponíveis
1	LIMA TI et al., 2025	Impactos dos níveis de cortisol sobre a saúde mental e o sistema imunológico	Eixo HPA; cortisol e depressão; cortisol e ansiedade; imunomodulação (linfocitopenia, eosinopenia, apoptose de linfócitos T, supressão de células NK); resistência glucocorticoide; hipocortisolismo; cortisol como biomarcador psiquiátrico	27,7% estudos: elevação cortisol anti estresse psicossocial; 22,2%: associação com depressão; 16,6%: baixo cortisol e déficits cognitivos; 16,6%: desequilíbrio e resposta imune exacerbada; seleção: 8/276 artigos
2	FERNANDES DIA et al., 2025	Do uso terapêutico ao efeito colateral: a relação entre corticoides e síndrome de Cushing iatrogênica	Uso terapêutico de glicocorticoides; mecanismos genômicos e não-genômicos; supressão do eixo HPA; atrofia adrenal; síndrome de Cushing iatrogênica; protocolos de desmame; manifestações clínicas sistêmicas	Limiar de risco: $\geq 7,5$ mg/dia de prednisolona por > 3 semanas; esquemas de retirada gradual por faixa de dose (>40 mg, 10-20 mg, 5-10 mg/dia)
3	ROZEIRA CHB et al., 2025	Estresse crônico e suas repercussões sistêmicas: alterações neuroquímicas, impactos psiquiátricos e prejuízos musculoesqueléticos	Estresse crônico e eixo HPA; alterações em serotonina, dopamina e noradrenalina; neuroinflamação (TNF- α , IL-6, IL-1 β); gliconeogênese hepática; catabolismo muscular; resistência insulínica; osteoporose; epidemiologia brasileira; risco de Alzheimer/Parkinson	Gliconeogênese \uparrow até 10x; 9,3% (ansiedade); 32% (transtornos de estresse/ansiedade); 70% da população ativa com estresse; distúrbios musculoesqueléticos = 2ª causa de afastamento no Brasil; faixa etária 20-39 anos mais afetada

Nº	Autor(es) / Ano	Título	Principais Tópicos Abordados	Dados Quantitativos Disponíveis
4	LIMA TI et al., 2025	A desregulação do eixo HPA e seu papel na obesidade	Hiper-cortisolismo funcional; adiposidade visceral; 11 β -HSD1 em tecido adiposo; resistência insulínica; NPY/grelina e apetite hipercalórico; privação de sono como amplificador do eixo; síndrome metabólica como desfecho	Sem dados quantitativos precisos extraídos; revisão qualitativa
5	MOREIRA LM et al., 2025	A fisiologia do estresse além do cortisol: o papel do eixo HPA na interface mente-corpo	Cascata HPA completa (CRH→AVP→ACTH→cortisol); zonas do córtex adrenal; receptores MR vs. GR; ritmo circadiano e ultradiano; CAR; eixo intestino-cérebro; microbiota; reflexo anti-inflamatório vagal; BDNF; diferenças sexuais e etárias; intervenções não-farmacológicas	CAR: elevação de 50-70% nos primeiros 30-45 min; pulsos ultradianos: 60-90 min; microbiota produz ~90% da serotonina corporal; redução de Lactobacillus/Bifidobacterium sob estresse crônico
6	CAMANDUCIA ACS, 2025	A interação do nível de cortisol sérico com o grau de atrofia hipocampal em pacientes idosos	Cortisol sérico e atrofia hipocampal; idosos com transtorno de ansiedade generalizada; memória verbal e volume hipocampal direito; BDNF sérico; lacunas de pesquisa longitudinal; atividade física como fator protetor	n=98 (49 TAG; 49 controles); idade média 66,8 anos; 78 mulheres; sem diferenças significativas em volumes hipocampais ou cortisol entre grupos; BDNF mais elevado no grupo ansiedade; 274 registros → 1 estudo elegível
7	SILVA LP et al., 2024	Efeito do cortisol e atividade física na qualidade do sono	Cortisol e qualidade do sono; atividade física como moduladora do cortisol; regulação do ciclo sono-vigília	Sem dados quantitativos precisos extraídos; revisão qualitativa

Nº	Autor(es) / Ano	Título	Principais Tópicos Abordados	Dados Quantitativos Disponíveis
8	GROSZ & SANT'ANA, 2025	O efeito do cortisol elevado: sintomas físicos e mentais na saúde humana	Cortisol elevado e hipocampo (atrofia, inibição da neurogênese); amígdala hiperreativa; alterações epigenéticas no córtex pré-frontal; imunossupressão; obesidade; hipertensão; atrofia muscular; imagem corporal; comprometimento cognitivo pós-UTI; intervenções: psicoterapia, mindfulness, exercício	Revisão de literatura 2015-2025; achados qualitativos; sem valores numéricos precisos
9	PEREIRA SA et al., 2025	O impacto do estresse no cérebro e a somatização dos efeitos psicológicos	Eixo HPA e estruturas cerebrais (hipocampo, CPF, amígdala); BDNF; ansiedade, depressão, TEPT, burnout; somatização; imunossupressão; prejuízo da resposta vacinal; progressão tumoral; epidemiologia mundial e brasileira	Cortisol pode atingir até 20× o valor basal; 72% dos brasileiros com problemas de estresse; ~90% da população mundial afetada (OMS); revisão de 20 anos de literatura
10	TANIGUCHI & MIRANDA, 2023	Síndromes adrenais	Síndrome de Cushing (hipercortisolismo): características clínicas; Doença de Addison (hipocortisolismo): características clínicas; Síndrome de Conn (hiperaldosteronismo primário): características clínicas; zonas do córtex adrenal e hormônios	Dados clínico-descritivos; sem dados epidemiológicos quantitativos
11	LHUL RVS, 2025	Química do estresse	Bioquímica do estresse; vias metabólicas associadas ao cortisol	12 anos sem remissão psicológica pós-cura bioquímica
12	COIMBRA & VASCONCEL	Síndrome metabólica,	Síndrome metabólica e eixo HPA; resistência	Esquizofrenia: SM 2-4× mais prevalente;

Nº	Autor(es) / Ano	Título	Principais Tópicos Abordados	Dados Quantitativos Disponíveis
	OS DE DEUS, 2025	estresse crônico e transtornos psiquiátricos	glucocorticoide; transição M2→M1 de macrófagos; TNF-α e IL-6 em tecido adiposo; depressão atípica; esquizofrenia; transtorno bipolar; TDAH; borderline; comprometimento cognitivo; relação bidirecional HPA-psiquiatria	estudo com 808 participantes: depressão atípica × componentes da SM
13	LHUL RVS, 2025	Síndrome de Cushing: aspectos psicológicos relacionados ao excesso de cortisol	Impacto psicopatológico da SC; ansiedade; depressão; distúrbios do sono; fadiga; imagem corporal; psicose; ideação suicida; comprometimento cognitivo; persistência de sintomas pós-remissão bioquímica; instrumentos de avaliação (HADS, PSQI, FSS, CushingQoL, WHOQOL-Bref); necessidade de cuidado multidisciplinar	Estudo empírico (n=20): ansiedade 60%, depressão 40%, sono 75%, fadiga 70%, imagem corporal 80%; revisão sistemática (n=74): queixas psiquiátricas 93%, depressão 39,2%, psicose 35,1%, ideação suicida 20,3%, comprometimento cognitivo 32%; persistência média de 12 anos pós-cura bioquímica

3.6 O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL COMO DETERMINANTE DO BEM-ESTAR: UMA ANÁLISE INTEGRATIVA

O bem-estar humano — em suas dimensões física, psíquica, cognitiva, metabólica e imunológica — não é produto de sistemas orgânicos isolados que funcionam em paralelo. É, antes, resultado de uma integração neuroendócrina de alta precisão, cuja arquitetura central é o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Compreender esse eixo não apenas como via regulatória do cortisol, mas como interface biológica entre o mundo interno e o ambiente externo, representa uma das mais relevantes contribuições da neuroendocrinologia contemporânea para a medicina clínica e preventiva. Os dados consolidados nos 13 estudos incluídos nesta revisão fundamentam, com rigor empírico, a tese de que o equilíbrio funcional do eixo HPA é condição necessária — embora não suficiente — para o bem-estar integral do ser humano.

A arquitetura do eixo e a lógica do equilíbrio. O eixo HPA opera segundo uma lógica de precisão dinâmica. O hipotálamo, estrutura que recebe aferências de praticamente todas as regiões do sistema nervoso central — incluindo o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo —, integra sinais internos e externos para liberar CRH (*corticotropin-releasing hormone*) e AVP (vasopressina), que atuam em conjunto na estimulação hipofisária (MOREIRA LM et al., 2025). A hipófise anterior responde com a secreção de ACTH a partir do precursor POMC, que por sua vez estimula o córtex adrenal — especialmente a zona fasciculada, correspondente a aproximadamente 75% do volume cortical — a produzir cortisol. Esse hormônio fecha o circuito por retroalimentação negativa sobre hipotálamo e hipófise, mediada pelos receptores MR (alta

afinidade, responsáveis pela modulação basal) e GR (baixa afinidade, ativados nos picos de estresse) (MOREIRA LM et al., 2025). Essa dualidade receptorial é fundamental: ela garante que o eixo possa responder com gradualidade, mobilizando recursos proporcionais à demanda, sem ativar respostas de emergência diante de estímulos cotidianos de baixa intensidade.

O ritmo circadiano como marcador de saúde. Um dos indicadores mais sensíveis do funcionamento saudável do eixo HPA é a integridade do seu ritmo circadiano. O *cortisol awakening response* (CAR) — que provoca uma elevação de 50 a 70% nos primeiros 30 a 45 minutos após o despertar — não é um epifenômeno fisiológico sem significado clínico (MOREIRA LM et al., 2025). Ele coordena a disponibilização de energia para os sistemas cognitivo, metabólico e imune no início da vigília, prepara o organismo para os desafios do dia e sincroniza os relógios periféricos dos órgãos com o marcapasso central hipotalâmico. Além do CAR, pulsos ultradianos de cortisol a cada 60 a 90 minutos ao longo do dia asseguram que os tecidos-alvo recebam estímulos glucocorticoides pulsáteis — padrão biológico essencialmente diferente da exposição contínua e isento do efeito paradoxal de down-regulation dos receptores GR (MOREIRA LM et al., 2025). O achatamento dessa ritmicidade — com perda da amplitude do CAR, elevação do nadir noturno e irregularidade dos pulsos ultradianos — é marcador estabelecido de estresse crônico e preditor de comprometimento cognitivo, metabólico e imune, com repercussões documentadas sobre o bem-estar subjetivo e objetivo.

O eixo HPA e a saúde neurológica: o hipocampo, o córtex e a amígdala. Nenhum outro tecido expressa com tanta eloquência a dependência do bem-estar em relação ao equilíbrio do eixo HPA quanto o sistema nervoso central. O hipocampo — estrutura crítica para a consolidação de memórias declarativas, orientação espacial e regulação negativa do próprio eixo HPA — é densamente provido de receptores GR e MR, tornando-o exquisitamente sensível a variações do cortisol (GROSZ & SANT'ANA, 2025; PEREIRA SA et al., 2025). Quando o eixo opera em equilíbrio, o cortisol facilita a potenciação de longa duração (LTP) e a consolidação de memórias — especialmente durante o sono, quando o cortisol atinge seu nadir e o hipocampo processa informações do dia anterior. Quando o eixo é cronicamente sobreativado, esse mesmo tecido torna-se vítima: a neurogênese na zona subgranular do giro denteado é inibida, o volume hipocampal reduz-se progressivamente e a memória declina. O estudo de CAMANDUCAIA ACS (2025), embora não tenha identificado diferenças estatisticamente significativas nos volumes hipocampais entre pacientes com transtorno de ansiedade generalizada e controles saudáveis (n=98; idade média 66,8 anos), documentou atenuação da associação entre volume hipocampal direito e memória verbal no grupo ansiedade — dado que sugere comprometimento funcional do circuito mnemônico anterior à deterioração estrutural detectável, com implicações diretas para o rastreamento precoce de declínio cognitivo.

O córtex pré-frontal, por sua vez, é a estrutura que confere ao eixo HPA sua interface com a consciência, a decisão e a regulação emocional. Alterações epigenéticas induzidas pelo cortisol crônico nessa região comprometem a capacidade de inibição da amígdala, reduzem a flexibilidade cognitiva e dificultam a modulação voluntária da resposta ao estresse — criando um ciclo de retroalimentação positiva em que o déficit regulatório amplifica a ativação HPA (GROSZ & SANT'ANA, 2025; ROZEIRA CHB et al., 2025). A amígdala hiperreativa, por sua vez, interpreta estímulos neutros como ameaças, eleva a vigilância, perturba o sono e mantém o eixo HPA em estado de alarme sustentado. Esse triângulo hipocampo-pré-frontal-amígdala constitui o substrato neuroanatômico central da relação entre disfunção HPA e psicopatologia — e sua preservação é condição necessária para qualquer definição operacional de bem-estar neurológico.

O eixo HPA, o eixo intestino-cérebro e a microbiota. Uma das descobertas mais relevantes da neuroendocrinologia dos últimos anos — e que MOREIRA LM et al. (2025) descrevem com densidade técnica — é que o eixo HPA não opera isoladamente: ele está em diálogo contínuo com o eixo intestino-cérebro, mediado pela microbiota, pelo nervo vago e pelos neuropeptídeos intestinais. A microbiota intestinal produz aproximadamente 90% da serotonina corporal total, além de GABA e dopamina; seus metabólitos — especialmente os ácidos graxos de cadeia curta — modulam diretamente a expressão de CRH no hipotálamo e a sensibilidade dos receptores GR nos neurônios hipocampais. O estresse crônico reduz as populações de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, compromete a integridade da barreira intestinal (*leaky gut*) e permite o influxo de lipopolissacarídeos e citocinas pró-inflamatórias para a circulação sistêmica — que retroalimentam a ativação do eixo HPA, criando um ciclo de cronicidade. O tônus vagal — mensurável pela variabilidade da frequência cardíaca (HRV) — emerge como indicador integrativo do

bem-estar neuroendócrino: maior tônus vagal associa-se a maior resiliência ao estresse, melhor regulação autonômica e capacidade de contenção da resposta inflamatória sistêmica (MOREIRA LM et al., 2025). Esse dado tem implicação clínica imediata: a HRV pode ser utilizada como biomarcador não-invasivo do estado funcional do eixo HPA em populações de risco.

Dimensão metabólica, imune e musculoesquelética do bem-estar HPA-dependente. A influência do eixo HPA sobre o bem-estar físico não se limita ao sistema nervoso central. A ativação aguda do eixo é essencial para a mobilização energética — com aumento da gliconeogênese hepática de até dez vezes —, para a resposta imune anti-inflamatória e para a manutenção da pressão arterial durante situações de demanda elevada (ROZEIRA CHB et al., 2025). O equilíbrio desse sistema garante que o organismo responda adequadamente sem destruir seus próprios tecidos. Quando esse equilíbrio é rompido pela cronicidade, o custo é sistêmico: resistência insulínica, dislipidemia, obesidade visceral mediada pela superexpressão de 11 β -HSD1, atrofia muscular, desmineralização óssea, imunossupressão paradoxal com resistência glucocorticoide e inflamação de baixo grau persistente (ROZEIRA CHB et al., 2025; COIMBRA & VASCONCELOS DE DEUS, 2025; artigo HPA-Obesidade, 2024). A supressão das células NK pelo cortisol crônico — documentada por LIMA TI et al. (2025) — sugere ainda uma janela de vulnerabilidade oncológica que até o momento permanece subinvestigada, mas que representa fronteira científica de alta relevância clínica e preventiva.

Vulnerabilidades específicas: gênero, envelhecimento e contexto socioeconômico. O eixo HPA não responde de forma uniforme em toda a população. Mulheres apresentam respostas HPA mais intensas, especialmente durante fases de alta estrogenização, o que pode explicar a maior prevalência de transtornos de humor, ansiedade e condições autoimunes nesse grupo (MOREIRA LM et al., 2025). Idosos exibem cortisol basal mais elevado e reatividade ao estresse mais lenta, configurando um estado de exposição crônica ao hormônio que contribui para atrofia hipocampal progressiva e declínio cognitivo (CAMANDUCAIA ACS, 2025; MOREIRA LM et al., 2025). No contexto brasileiro, onde 70% da população ativa convive com estresse crônico, 72% relata problemas de saúde relacionados ao estresse e 32% apresenta transtornos de ansiedade ou estresse diagnosticados (PEREIRA SA et al., 2025; ROZEIRA CHB et al., 2025), a disfunção HPA deixa de ser um diagnóstico individual para se tornar um problema de saúde coletiva que demanda resposta em nível de política pública. O bem-estar da população é, portanto, diretamente dependente das condições que permitem ao eixo HPA operar dentro de sua faixa funcional saudável — o que inclui não apenas intervenções clínicas individuais, mas estruturas sociais e laborais que limitem a exposição crônica ao estresse.

O eixo HPA é o regulador central do equilíbrio dinâmico entre adaptação e patologia. Sua integridade funcional — rítmica, gradual, proporcional e autorregulada — é condição necessária para o bem-estar neurológico, metabólico, imunológico e psíquico. Intervir sobre ele, seja clinicamente, seja por políticas de saúde preventiva, é intervir sobre uma das alavancas mais poderosas da medicina contemporânea.

Os dados apresentados ao longo desta revisão integrativa — organizados tematicamente desde a fisiologia do eixo HPA, passando pelos efeitos multissistêmicos do hipercortisolismo e do hipocortisolismo, e culminando na análise de sua centralidade para o bem-estar humano — convergem para um conjunto de conclusões que transcendem a dicotomia proposta no título. O cortisol não é, em essência, herói nem vilão: é o produto de um eixo regulatório cuja natureza é dinâmica, contextual e profundamente integrada com os demais sistemas orgânicos. A pergunta clínica e científica mais frutífera, portanto, não é "qual é o papel do cortisol?", mas sim "em que condições esse papel se torna protetor, e em que condições ele se converte em fonte de doença?". É com base nessa reformulação — e nos dados quantitativos e qualitativos mobilizados ao longo deste estudo — que a seção seguinte apresenta as conclusões desta revisão, as limitações identificadas na base empírica, o impacto clínico dos achados e as perspectivas para investigações futuras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A questão norteadora desta revisão — em quais condições o cortisol age como protetor fisiológico e em quais condições se converte em agente patogênico — encontrou resposta sustentada na evidência consolidada dos 13 estudos analisados: **o cortisol não é intrinsecamente herói nem vilão; sua natureza é determinada pela duração, magnitude e contexto de sua ação sobre tecidos-alvo**. Essa conclusão, embora formulada em linguagem dicotômica pelo título, encerra uma realidade biológica de alta

complexidade cujas repercussões clínicas, sociais e econômicas justificam plenamente sua investigação contínua.

No plano fisiológico, o cortisol cumpre funções essenciais e insubstituíveis. Sintetizado predominantemente na zona fasciculada do córtex adrenal — que representa aproximadamente 75% da glândula — e liberado em cascata a partir da ativação hipotalâmica (CRH → AVP → ACTH), o hormônio segue um padrão circadiano preciso: o *cortisol awakening response* (CAR) provoca elevação de 50 a 70% nos primeiros 30 a 45 minutos após o despertar, com pulsos ultradianos a cada 60 a 90 minutos. Essa ritmicidade não é um epifenômeno; ela coordena a transição metabólica do sono para a vigília, prepara o sistema imune para os estímulos diários e sustenta a homeostase glicêmica, pressórica e inflamatória. Em situações agudas, a elevação transitória do cortisol — que pode atingir até 20 vezes o valor basal — mobiliza reservas energéticas, eleva a gliconeogênese hepática em até dez vezes, suprime transitoriamente a resposta inflamatória e protege o organismo da autodestruição imunomediada. Esse papel adaptativo, quando temporalmente delimitado, constitui a face protetora do hormônio.

Os dados desta revisão demonstram inequivocamente que a ativação crônica do eixo HPA — especialmente em contextos de estresse psicossocial, privação de sono, dieta hipercalórica e sedentarismo — subverte esse mecanismo protetor em vetor de doença multissistêmica. No domínio neurológico, o hipocampo, estrutura densamente provida de receptores glucocorticoides, torna-se alvo primário do cortisol elevado: há redução da neurogênese, atrofia estrutural, prejuízo na potenciação de longa duração (LTP) e comprometimento da memória declarativa. A associação entre hipocampo direito e memória verbal, observada em controles saudáveis, encontra-se sistematicamente atenuada em indivíduos com transtorno de ansiedade generalizada, conforme demonstrado em amostra de 98 participantes com idade média de 66,8 anos, sendo 78 mulheres. Esse dado reforça a hipótese de que a desregulação do eixo HPA — mesmo sem diferenças estatisticamente significativas nos volumes hipocampais — altera funcionalmente os circuitos mnemônicos antes que as alterações estruturais se tornem detectáveis por neuroimagem, o que tem implicações diretas para o rastreamento precoce de declínio cognitivo leve e doença de Alzheimer. O córtex pré-frontal sofre alterações epigenéticas com impacto duradouro sobre a regulação emocional e a tomada de decisão, ao passo que a amígdala exibe hiperreatividade, perpetuando o estado de alerta e amplificando a resposta ao estresse subsequente.

No campo da saúde mental, os efeitos do hipercortisolismo crônico são quantitativamente expressivos. LIMA TI et al. (2025) demonstraram que 27,7% dos estudos analisados registraram elevação significativa do cortisol ante estressores psicossociais; que 22,2% estabeleceram associação entre hipercortisolismo e depressão; e que 16,6% documentaram o papel do desequilíbrio cortisólico como indutor de respostas imunes exacerbadas. A profundidade dessas associações torna-se ainda mais evidente nos dados de LHUL RVS (2025): em amostra de 20 pacientes com síndrome de Cushing, verificaram-se ansiedade em 60%, depressão em 40%, distúrbios do sono em 75%, fadiga severa em 70% e insatisfação com a imagem corporal em 80%. A revisão sistemática conduzida pelo mesmo autor, abrangendo 74 casos clínicos, revelou prevalência de queixas psiquiátricas em 93% dos pacientes, com depressão em 39,2%, psicose em 35,1%, ideação suicida em 20,3% e comprometimento cognitivo em 32%. Esses números configuram um espectro psicopatológico de alta gravidade, especialmente porque, em média, persistem por 12 anos sem remissão psicológica completa mesmo após cura bioquímica — dado que desafia paradigmas terapêuticos centrados exclusivamente na normalização hormonal. A hipercortisolemia foi igualmente documentada em transtornos do espectro esquizofrênico, transtorno bipolar, TDAH e depressão atípica, sendo que pacientes com esquizofrenia apresentam síndrome metabólica com prevalência 2 a 4 vezes superior à da população geral; em estudo com 808 participantes, sintomas de depressão atípica — hiperfagia e hipersonia — correlacionaram-se diretamente com o número de componentes da síndrome metabólica.

Os efeitos metabólicos e cardiometabólicos do hipercortisolismo representam outra dimensão de relevância epidemiológica significativa. A ativação crônica do eixo HPA promove acúmulo de gordura visceral — tecido particularmente sensível ao cortisol em razão da elevada densidade de receptores glucocorticoides e da superexpressão da 11β-HSD1 —, além de resistência insulínica, dislipidemia, hipertensão e síndrome metabólica. O eixo intestino-cérebro participa ativamente desse ciclo: o estresse crônico reduz populações de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, compromete a integridade da barreira intestinal, libera citocinas e lipopolissacarídeos na circulação sistêmica e ainda limita a produção de serotonina intestinal — que representa aproximadamente 90% do total corporal desse neurotransmissor. Esse circuito inflamatório

periférico retroalimenta a ativação do eixo HPA e potencializa a resistência glucocorticoide, mecanismo central na fisiopatologia tanto da obesidade quanto da síndrome metabólica e dos transtornos afetivos.

No sistema imune, o cortisol exerce efeitos temporalmente opostos: na fase aguda, suprime a migração de granulócitos e neutrófilos, induz apoptose de linfócitos T, inibe a produção de anticorpos por linfócitos B, reduz eosinófilos e linfócitos circulantes — ação protetora contra inflamação excessiva. Porém, na exposição crônica, instala-se resistência glucocorticoide, com perda do sinal inibitório sobre macrófagos que passam do fenótipo anti-inflamatório M2 para o pró-inflamatório M1, elevando TNF- α e IL-6, e perpetuando inflamação sistêmica de baixo grau. A supressão das células NK — cuja atividade é crucial na vigilância antitumoral — foi documentada como consequência do hipercortisolismo crônico, sugerindo uma janela imunológica de vulnerabilidade oncológica que permanece subinvestigada. Inversamente, o hipocortisolismo associa-se a respostas NK exacerbadas e a comprometimento cognitivo e comportamental, evidenciando que a insuficiência cortisólica é tão clinicamente relevante quanto o excesso.

A síndrome de Cushing endógena e iatrogênica materializa a patologia extrema do hipercortisolismo. FERNANDES DIA et al. (2025) estabelecem o limiar de risco iatrogênico em doses de prednisolona iguais ou superiores a 7,5 mg/dia por mais de três semanas, contexto em que a retroalimentação negativa do eixo HPA é suprimida e a atrofia adrenal se instala progressivamente. Clinicamente, o quadro envolve obesidade centrípeta, face de lua cheia, giba dorsal, estrias violáceas, fraqueza muscular, hiperglicemia, hipertensão, osteoporose, amenorreia e hirsutismo. A adição dos dados de GROSZ & SANT'ANA (2025) — que documentam ainda atrofia muscular, distúrbios do sono, hipertensão e impacto sobre a imagem corporal como consequências do cortisol elevado — completa o quadro multissistêmico. A insuficiência adrenal primária (doença de Addison), por sua vez, revela o polo oposto: astenia, hiperpigmentação, hipotensão postural, hipoglicemia de repetição, infecções frequentes e risco de crise adrenal com potencial letal. Entre os dois polos, a síndrome de Conn (hiperaldosteronismo primário) demonstra que alterações isoladas em hormônios adrenais não glucocorticoides podem igualmente produzir hipertensão resistente, hipocalcemia, alcalose metabólica e fraqueza muscular episódica.

Quanto à dimensão epidemiológica do problema, os dados consolidados desta revisão revelam uma crise de saúde pública silenciosa e multifacetada. Aproximadamente 90% da população mundial experimenta algum nível de estresse que afeta sua vida cotidiana. No Brasil, cerca de 72% da população reporta problemas relacionados ao estresse, 32% apresenta transtornos de ansiedade ou estresse e 70% da população economicamente ativa convive com estresse crônico ou agudo recorrente. As doenças musculoesqueléticas — diretamente agravadas pelo hipercortisolismo crônico via catabolismo proteico, desmineralização óssea e inflamação articular — representam a segunda maior causa de afastamento por doença ocupacional no Brasil, com incidência concentrada na faixa dos 20 a 39 anos e predominância no sexo feminino. Esse perfil epidemiológico, associado à elevada prevalência de transtornos mentais mediados pelo eixo HPA, configura um custo humano e econômico cuja magnitude permanece sistematicamente subestimada nos sistemas de saúde nacionais.

Sobre as limitações desta revisão, é necessário reconhecer honestamente os limites da evidência disponível. A heterogeneidade metodológica dos 13 estudos incluídos — que compreende dissertações de mestrado, revisões integrativas, revisões narrativas, revisões sistemáticas, capítulos de livro e um estudo empírico observacional — impede a síntese quantitativa por metanálise formal, com cálculo de tamanho de efeito pooled, estatística I^2 de heterogeneidade ou forest plots. O único estudo empírico com desfecho primário mensurável (CAMANDUCAIA ACS, 2025) apresentou $n=98$ e não evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre grupos, o que, por si só, não refuta a hipótese de dano cortisólico hipocampal — apenas sinaliza que a sensibilidade dos instrumentos de neuroimagem e dosagem sérica pode ser insuficiente para capturar alterações funcionais precoces em populações não-clínicas. A ausência de estudos longitudinais de longa duração com medidas repetidas de cortisol sérico e salivar, neuroimagem volumétrica e avaliação cognitiva padronizada constitui a principal lacuna da base empírica atual.

No que concerne ao impacto clínico, os achados desta revisão têm implicações diretas e imediatas para múltiplas especialidades médicas. Em endocrinologia, a definição precisa do limiar iatrogênico ($\geq 7,5$ mg/dia de prednisolona por mais de três semanas) deve orientar protocolos de prescrição e desmame glucocorticoide em todos os serviços que utilizam corticoterapia de médio e longo prazo. Em neurologia e psiquiatria, a persistência de comprometimento cognitivo e psicopatológico após remissão bioquímica do

hipercortisolismo — documentada em média por 12 anos - exige a incorporação de protocolos de rastreamento neuropsicológico sistemático e suporte psicoterápico de longa duração em todos os pacientes com histórico de síndrome de Cushing. Em medicina interna e cardiologia, o reconhecimento da síndrome metabólica como elo entre hipercortisolismo, inflamação crônica e transtornos psiquiátricos — com risco 2 a 4 vezes superior em esquizofrenia— reforça a necessidade de abordagem metabólica integrada ao tratamento psiquiátrico. Em medicina do trabalho e saúde coletiva, o padrão brasileiro de 70% da população ativa exposta ao estresse crônico exige políticas de saúde ocupacional que incluam rastreamento de hipercortisolismo funcional, não apenas de patologias declaradas. Por fim, a supressão das células NK mediada pelo cortisol crônico abre uma interface com oncologia preventiva que merece investigação específica, particularmente em populações de alto estresse ocupacional.

As perspectivas futuras de **investigação** delineadas por esta revisão integram necessariamente três eixos: metodológico, biomarcador e terapêutico. No eixo metodológico, são prioritários ensaios clínicos randomizados e coortes longitudinais com medidas seriadas de cortisol livre urinário de 24 horas, cortisol salivar (CAR e perfil diurno), cortisol capilar — marcador de exposição crônica de três meses — associadas a neuroimagem estrutural e funcional e avaliação cognitiva e psiquiátrica padronizada. O estudo de ao incluir apenas um estudo primário elegível em revisão de 274 registros, documenta de forma eloquente a escassez alarmante de pesquisa longitudinal de qualidade nesse campo. No eixo biomarcador, a razão MR/GR, os polimorfismos do gene FKBP5 — envolvido na sensibilidade dos receptores glucocorticoides — e a variabilidade da frequência cardíaca como índice de tônus vagal e resiliência ao estresse emergem como candidatos promissores para estratificação de risco individual e personalização. No eixo terapêutico, a modulação não-farmacológica do eixo HPA merece investigação rigorosa: exercício aeróbico, higiene do sono, técnicas de respiração, mindfulness, psicobióticos e intervenções cognitivo-comportamentais demonstraram em diferentes estudos capacidade de restaurar o tônus vagal, reequilibrar o perfil da microbiota e normalizar o ritmo circadiano do cortisol. A padronização metodológica dessas intervenções em ensaios clínicos multicêntricos com desfechos bioquímicos e funcionais rigorosos é etapa indispensável para tradução em diretrizes clínicas.

O conjunto dos achados desta revisão integrativa evidencia que o cortisol não pode ser compreendido fora de seu contexto cinético, temporal e sistêmico. Tratá-lo como variável isolada — seja na clínica, seja na pesquisa — é uma simplificação que gera lacunas diagnósticas e terapêuticas com consequências mensuráveis sobre a qualidade de vida, a cognição, o metabolismo, a imunidade e a saúde mental de populações inteiras. A resposta à pergunta "herói ou vilão?" é, portanto, necessariamente: ambos, e nenhum dos dois de forma permanente. O que define sua face clínica não é a molécula em si, mas a duração e o contexto de sua ação — e é precisamente esse dinamismo que torna o cortisol um dos hormônios mais clinicamente relevantes e mais insuficientemente compreendidos em toda a medicina contemporânea.

REFERÊNCIAS

1. BERNARDI, T. C.; SILVA, M. L. C.; BELLO, G. O.; ROQUE, L. S.; SOUZA, C. M. D. A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e seu papel na obesidade. *Revista Cognitus*, v.1, n.1, p. 58-67, 2024. DOI: 10.5281/zenodo.14402244.
2. CAMANDUCAIA, L. H. S. M.; HERRERA, C. M.; SOUSA, A. S. A interação do nível de cortisol sérico com o grau de atrofia hipocampal em pacientes idosos: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 14, n. 10, e96141049691, 2025. DOI: 10.33448/rsd-v14i10.49691.
3. COIMBRA, C. C. G. R.; DEUS, D. M. V. Síndrome metabólica, estresse crônico e transtornos psiquiátricos. *Hum@nae*, v. 19, n. 2, 2025.
4. FERNANDES, D. I. A.; SILVA, A. A.; FERREIRA, C. F. M. Do uso terapêutico ao efeito colateral: a relação entre corticoides e síndrome de Cushing. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 11, n. 11, p. 5108-5122, 2025. DOI: 10.51891/rease.v11i11.22301.

5. GROSZ, E. F. V.; SANT'ANA, D. O efeito do cortisol elevado: sintomas físicos e mentais na saúde humana. *Reviva – Revista de Ciências da Saúde*, Frederico Westphalen, v.4, n.2. 2025.
6. LHUL, R. V. S. *Síndrome de Cushing: aspectos psicológicos relacionados ao excesso de cortisol*. 2025. Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Instituto de Psicologia, Serviço Social, Saúde e Comunicação Humana, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2025. <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/299414>
7. LIMA, T. I.; GALVÃO, J. G. F. M.; LINS, F. S. V.; MOREIRA, C. I. H. Impactos dos níveis de cortisol sobre a saúde mental e o sistema imunológico. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 11, n. 5, p. 4523-4534, 2025. DOI: 10.51891/rease.v11i5.19213.
8. MOREIRA, L. M.; SOUZA, R. L. F.; TOLEDO, L. P.; FERREIRA, L. F.; FONSECA, J. P. S. M.; RODRIGUES, T. C. C.; ALMEIDA, R. R.; RIBEIRO, A. N. P.; FREITAS, G. H. N.; MANCINI, E. S.; MOREIRA, H. P.; NUNES, B. S. A fisiologia do estresse além do cortisol: o papel do eixo HPA na interface mente-corpo. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 12, p. 1535-1550, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n12p1535-1550.
9. PEREIRA, S. A.; DINIZ, G. L.; ARAÚJO, V. G.; SANTOS, W. A.; AZEVEDO, B. K. G. O impacto do estresse no cérebro e a somatização dos efeitos psicológicos. *REC – Revista de Estudos Científicos*, v. 5, n. 1, p. 262-273, 2025.
10. ROZEIRA, C. H. B.; SILVA, M. F.; MARTINS, D. A.; NEVES, D. P. S.; CACEMIRO, B. R.; D'ANGELIS, T. A.; HERINGER, A. G.; OLIVEIRA, C. H. G.; OLIVEIRA, H. T. P.; RIBEIRO, G. S. C.; PIMENTEL, M. G. L.; SÁ, L. F. R.; MATOS, A. A. L.; SOUZA, D. A. P. Estresse crônico e suas repercussões sistêmicas: alterações neuroquímicas, impactos psiquiátricos e comprometimentos musculoesqueléticos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 4, p. 803-832, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n4p803-832.
11. SILVA, L. P.; LIMA, G. S. O.; CUNHA, T. S.; CASALLI, K. R.; NASCIMENTO, M. A. Efeito do cortisol e atividade física na qualidade do sono: uma revisão integrativa. *Saúde (Santa Maria)*, v. 50, n. 1, e85825, 2024. DOI: 10.5902/2236583485825.
12. TANIGUCHI, A. L. P.; MIRANDA, F. A. S. Síndromes adrenais. In: MORAES, L. U.; FRANCESCANTONIO, P. L. C.; PEREIRA, M. S. et al. (org.). *As bases do diagnóstico sindrômico*. Guarujá: Científica Digital, 2023. p. 207-212. DOI: 10.37885/230312427. ISBN: 978-65-5360-277-9.
13. Silva VAR, Pereira ASM, Carmo SC do, Silva GS, Silva GC da, Silva NSR, Sena LS, Costa JD, Machado IS de N, Souza VR, Santos IS, Santana SBS, Souza RB de. **Química do estresse** produção do cortisol e seus efeitos no cérebro – uma revisão de literatura. SHS [Internet]. 2025 Nov. 5 [cited 2026 Mar. 22];6(4):e21275. Available from: <https://ojs.studiespublicacoes.com.br/ojs/index.php/shs/article/view/21275>