XXIX SEPE Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão Teaching, Research and Extension Symposium
Presente e futuro: uso consciente da Inteligência Artificial
Today and tomorrow: the conscious use of Artificial Intelligence
E-book
ISBN 978-65-5852-415-1
20 A 22 DE OUTUBRO DE 2025
OCTOBER 20th to 22nd, 2025
UFN Universidade Franciscana Franciscan University
DOI: https://doi.org/10.48195/sepe2025.29591

ENTRE O ESTRESSE E O ESQUECIMENTO: A INFLUÊNCIA DO CORTISOL NA NEUROBIOLOGIA DA MEMÓRIA

Alice Santos Luiz[1]*, Maria Helissa Stefanello Rossato[2], Victória Bogado Pozzobom[3], Kelly de Oliveira Harada[4]

RESUMO

O estresse constitui uma resposta fisiológica fundamental para a preservação da integridade do organismo diante de situações de ameaça ou desafio. Essa resposta é mediada por uma complexa interação neuroendócrina, cuja culminância leva à liberação do hormônio esteróide cortisol, sintetizado nas glândulas suprarrenais. Em condições normais, o cortisol desempenha funções indispensáveis à manutenção da homeostase, incluindo a regulação do metabolismo energético, a modulação do sistema imunológico, a manutenção da pressão arterial e a influência sobre os processos cognitivos. Contudo, a exposição prolongada a agentes estressores promove uma produção cronicamente elevada de cortisol, cujos efeitos deletérios sobre o sistema nervoso central vêm sendo amplamente documentados. Estruturas cerebrais como o hipocampo, o córtex pré-frontal e a amígdala cerebral, altamente sensíveis à ação dos glicocorticóides, são particularmente vulneráveis ao impacto do estresse persistente. O hipocampo, região imprescindível para a consolidação e recuperação de memórias declarativas, apresenta alterações morfológicas e funcionais significativas frente à ação prolongada do cortisol, incluindo a atrofia de neurônios, a inibição da neurogênese e o comprometimento da plasticidade sináptica. Tais disfunções repercutem negativamente sobre os processos de aprendizagem e memória, além de contribuírem para o surgimento ou agravamento de transtornos psiquiátricos, como a depressão, os transtornos de ansiedade e o transtorno de estresse pós-traumático. Neste contexto, torna-se imprescindível compreender os mecanismos neurobiológicos por meio dos quais o cortisol influencia os circuitos neurais relacionados à memória, ao processamento emocional e à cognição. O presente trabalho tem como finalidade analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre os efeitos do cortisol em estados de estresse prolongado, com foco nas alterações neuroplásticas, funcionais e comportamentais associadas ao fenômeno do esquecimento.

Palavras-chave: **Circuitos neurais; Declínio cognitivo; Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; Hipocampo, Neuroplasticidade.**

INTRODUÇÃO

O estresse é definido como um conjunto de respostas fisiológicas e comportamentais que visam preservar a homeostase do organismo diante de desafios internos ou externos. Entre os

[1] *Alice Santos Luiz, Acadêmico de Medicina, Universidade Franciscana (UFN) - Santa Maria, RS, Brasil. alice.sluiz@ufn.edu.br ORCID: 0009-0006-1458-3173
[2] Victória Bogado Pozzobom, Acadêmico de Medicina, Universidade Franciscana (UFN)- Santa Maria, RS, Brasil. pozzobom.victoria@ufn.edu.br ORCID: 0009-0008-8998-3184
[3] Maria Helissa Stefanello Rossato, Acadêmico de Medicina, Universidade Franciscana (UFN) - Santa Maria, RS, Brasil. maria.helissa@ufn.edu.br ORCID: 0009-0008-4139-1569
[4] Kelly de Oliveira Harada, Especialista em Neurobiologia, Universidade Federal do Pará (UFPA)- Santa Maria, RS, Brasil. harada.kelly@ufn.edu.br ORCID: 0000-0002-2622-2328

principais sistemas ativados durante esse processo, destaca-se o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que desempenha papel central na coordenação neuroendócrina da resposta ao estressor. O estímulo inicial, seja físico, psicológico ou emocional, ativa o hipotálamo a liberar o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que por sua vez estimula a hipófise anterior a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Este, ao alcançar as glândulas adrenais, induz a liberação de cortisol, o principal glicocorticóide humano. Este hormônio modula diversas funções fisiológicas, incluindo metabolismo energético, pressão arterial, vigilância atencional e resposta imune (Chu *et al*., 2024; Dragoș; Tănăsescu, 2010).

Em situações agudas, a liberação moderada de cortisol exerce efeitos benéficos e adaptativos, como a facilitação da consolidação de memórias emocionais, aumento do foco e da vigilância, além da mobilização de reservas energéticas. Entretanto, a ativação prolongada do eixo HHA e a hipersecreção sustentada de cortisol, como observado em quadros de estresse crônico, têm sido amplamente associadas a prejuízos estruturais e funcionais em áreas cerebrais críticas para a cognição, especialmente o hipocampo. Esta estrutura, fundamental na consolidação de memórias declarativas e no aprendizado, apresenta elevada densidade de receptores de glicocorticóides, o que a torna particularmente suscetível aos efeitos neurotóxicos do cortisol. Alterações como atrofia dendrítica, redução da neurogênese e comprometimento da plasticidade sináptica têm sido descritas como consequências diretas da exposição prolongada ao hormônio, culminando em déficits cognitivos, incluindo falhas de memória, prejuízo na atenção e maior vulnerabilidade a transtornos neuropsiquiátricos, como depressão e demências (Joels *et al.*, 2012; Lupien *et al.*, 2009; Liston *et al*., 2006; Sousa, 2016).

Paralelamente, o sistema nervoso autônomo (SNA), por meio de suas divisões simpática e parassimpática, atua de forma coordenada com o eixo HHA na mediação das respostas ao estresse. Estudos em neuroimagem funcional indicam que diferentes tipos de estressores — cognitivos, emocionais ou físicos — desencadeiam padrões específicos de ativação autonômica, afetando direta e indiretamente os circuitos neurais associados ao processamento emocional e à regulação cognitiva (Atrooz *et al.*, 2021; Berretz *et al*., 2021).

Diante desse cenário, compreender as complexas interações entre o estresse crônico, a secreção de cortisol e as funções cognitivas superiores é essencial para ampliar o entendimento dos mecanismos neurobiológicos envolvidos no declínio da memória e no surgimento de transtornos psiquiátricos. Portanto, o presente estudo tem como objetivo investigar, à luz das evidências neurocientíficas recentes, como a exposição prolongada ao cortisol interfere na integridade funcional e estrutural do hipocampo e de outras regiões cerebrais, destacando as implicações clínicas e terapêuticas decorrentes dessa disfunção e os potenciais alvos de intervenção no contexto da neuropsiquiatria contemporânea.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, de caráter exploratório e descritivo, cujo objetivo consistiu em reunir e analisar criticamente a produção científica recente acerca dos efeitos do estresse crônico e da exposição prolongada ao cortisol sobre a memória e a neuroplasticidade. A coleta dos dados foi realizada por meio de uma busca sistematizada na base de dados MEDLINE, acessada via PubMed, utilizando-se a seguinte estratégia de busca combinada com operadores booleanos: *(Cortisol OR elevated cortisol) AND (chronic stress) AND (neuroplasticity OR synaptic plasticity) AND (Cognition OR Memory OR cognitive impairment OR memory decline)*. Foram incluídos na análise apenas artigos originais, revisões sistemáticas ou narrativas publicadas entre os anos de 2015 e 2025, disponíveis integralmente em inglês ou português. Os critérios de inclusão também contemplaram a relevância metodológica e teórica dos estudos para o propósito da presente investigação. Referências adicionais foram incorporadas a partir da análise das listas bibliográficas dos

artigos inicialmente selecionados, com o intuito de ampliar a revisão e contemplar achados relevantes não recuperados na busca inicial. A seleção dos artigos foi realizada de forma independente por três revisores, e os dados extraídos foram organizados de maneira a permitir a identificação de padrões recorrentes, lacunas no conhecimento e implicações clínicas relacionadas ao impacto do cortisol sobre as funções cognitivas e a plasticidade sináptica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca realizada nas bases de dados resultou em um total de 40 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, 35 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Adicionalmente, 32 artigos foram incluídos a partir da análise das referências bibliográficas dos estudos previamente selecionados.

Os resultados obtidos a partir da análise da literatura indicam que o hormônio glicocorticóide cortisol desempenha um papel multifacetado na regulação de sistemas fisiológicos e neurobiológicos, sendo particularmente relevante nas respostas adaptativas ao estresse. Sua secreção, mediada pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), constitui um mecanismo essencial para a manutenção da homeostase frente a estímulos estressores agudos. Contudo, a ativação prolongada ou exacerbada deste eixo, com consequente hipersecreção de cortisol, pode induzir alterações neuroplásticas significativas e, frequentemente, deletérias, sobretudo em estruturas cerebrais altamente sensíveis, como o hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal (Guo *et al.,* 2022; Chu *et al.*, 2024).

Apesar da ampla concordância sobre os efeitos deletérios do cortisol crônico, há divergências quanto à magnitude e reversibilidade dessas alterações. Alguns estudos sugerem que a plasticidade sináptica pode ser parcialmente recuperada mediante intervenções comportamentais ou farmacológicas, enquanto outros relatam efeitos permanentes em populações vulneráveis, como idosos ou indivíduos com predisposição genética (Lupien et al., 2009; McEwen; Nasca; Grace, 2016). Além disso, a variabilidade individual nos níveis basais de cortisol e na sensibilidade aos glicocorticóides torna difícil generalizar os efeitos observados, indicando a necessidade de análises mais detalhadas que considerem fatores epigenéticos, ambientais e de gênero.

O hipocampo, em particular, destaca-se como uma das regiões mais vulneráveis à ação crônica do cortisol, dada a elevada densidade de receptores glicocorticóides em seus neurônios. A exposição prolongada a níveis elevados de cortisol compromete processos fundamentais à plasticidade sináptica, como a neurogênese, a ramificação dendrítica e a expressão de proteínas sinápticas envolvidas na consolidação da memória e no aprendizado. Tais alterações estruturais e funcionais são acompanhadas de déficits cognitivos progressivos, como comprometimento da memória declarativa, dificuldade de concentração e prejuízo na memória de trabalho, além de maior susceptibilidade ao desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos, como depressão, transtornos de ansiedade e doenças neurodegenerativas (Atrooz *et al.,* 2021). Todavia, estudos recentes indicam que nem todas as sub-regiões do hipocampo respondem de maneira uniforme ao estresse crônico. O hipocampo dorsal parece mais vulnerável a déficits cognitivos, enquanto o ventral está mais relacionado à regulação emocional (Fanselow; Dong, 2010; Khirbet; Hen, 2011). Essa dissociação funcional ainda é debatida, uma vez que alguns modelos experimentais mostram efeitos semelhantes em ambas as regiões, dependendo da duração e intensidade do estressor.

Sob a perspectiva neuroendócrina, observa-se que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) atua em estreita interconexão com o sistema nervoso autônomo (SNA) e o sistema imunológico, compondo um arcabouço regulatório complexo responsável pela resposta adaptativa ao estresse. A literatura contemporânea, especialmente no campo da psiconeuroimunologia, tem demonstrado que o estresse crônico rompe a homeostase entre esses sistemas, promovendo estados de inflamação persistente, desregulação neuroendócrina e

alterações comportamentais (Dragoş e Tănăsescu, 2010; Berretz *et al.,* 2021). Tais alterações são refletidas na chamada "carga alostática", termo que designa o desgaste cumulativo do organismo em decorrência da exposição contínua a estressores. (McEwen; Stellar, 1993).

Neste contexto, ganham destaque os microRNAs (miRNAs), pequenas moléculas de RNA não codificante com importante função na regulação pós-transcricional da expressão gênica. Em particular, o *cluster miR-132/212* tem se mostrado essencial na mediação da plasticidade sináptica, da excitabilidade neuronal e da consolidação de memórias, sobretudo no hipocampo. O miR-132, regulado pelo fator de transcrição CREB (*cAMP response element-binding protein*), atua reprimindo a expressão de genes inibitórios da arborização dendrítica, como o p250GAP, promovendo, assim, o fortalecimento das conexões sinápticas (Atrooz *et al.*, 2021; Berretz *et al.*, 2021).

Entretanto, evidências derivadas de modelos experimentais indicam que a exposição crônica ao cortisol resulta na desregulação da expressão do *cluster miR-132/212*, com impacto direto sobre mecanismos moleculares associados à plasticidade de longo prazo (*long-term potentiation – LTP*), à memória espacial e aos comportamentos emocionais. Tal desregulação está fortemente correlacionada à fisiopatologia de transtornos psiquiátricos como esquizofrenia, depressão maior e transtorno de ansiedade generalizada, reforçando a hipótese de que os miRNAs representam elementos-chave na mediação dos efeitos neurotóxicos do estresse crônico (Chu *et al.*, 2024). Dessa forma, considerando essas evidências, estudos futuros devem investigar a possibilidade de manipulação terapêutica da expressão de miRNAs específicos como estratégia para prevenir ou reverter os efeitos deletérios do estresse crônico. Além disso, é necessário explorar como a variabilidade individual na resposta ao cortisol pode modular a expressão de miRNAs e a plasticidade sináptica, contribuindo para intervenções mais personalizadas.

Assim, os dados discutidos convergem para a compreensão de que o estresse crônico, por meio da hiperativação do eixo HHA e da desregulação de circuitos moleculares modulados por miRNAs, compromete a integridade estrutural e funcional de regiões cerebrais cruciais para a cognição e o comportamento emocional (Lei *et al.*, 2025; March *et al*., 2025; Nature, 2024). O entendimento dessas vias moleculares e celulares é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais precisas, que visem à modulação do eixo HHA, à normalização da expressão de miRNAs (como miR-186-5p), e à prevenção dos efeitos deletérios do estresse crônico sobre o cérebro humano.

ÁREAS DO CÉREBRO AFETADAS

O estresse crônico representa um importante fator de risco para alterações neurobiológicas profundas e duradouras, afetando diretamente estruturas cerebrais envolvidas na regulação cognitiva, emocional e comportamental. Entre as regiões mais vulneráveis à ação prolongada do cortisol — hormônio central na resposta ao estresse — destacam-se o hipocampo, a amígdala, o córtex pré-frontal e as conexões sinápticas, as quais desempenham papéis essenciais nos processos de aprendizagem, memória, tomada de decisão e controle emocional (Mcewen; Stellar, 1993; Lei *et al.*, 2025; Marchi *et al*., 2025).

Hipocampo

O hipocampo, estrutura situada no lobo temporal medial, destaca-se por sua elevada sensibilidade ao estresse, atribuída à abundante expressão de receptores de glicocorticóides (GR) em seus neurônios (Mcewen; Morrison, 2013). Sob condições de estresse crônico, essa região sofre alterações morfológicas e funcionais substanciais, dentre as quais se destacam a redução volumétrica, a perda de plasticidade sináptica e a inibição da neurogênese, especialmente no giro denteado (Lupien *et al.*, 2009; Schoenfeld; Campeau; Watson, 2017). Tais alterações estruturais comprometem de forma significativa os processos cognitivos

mediados pelo hipocampo, como a consolidação de memórias episódicas e o aprendizado espacial (Kheirbek; Hen, 2011).

Há um corpo crescente de evidências indicando que a atrofia hipocampal induzida pela exposição prolongada ao cortisol está intimamente relacionada ao surgimento e à progressão de quadros clínicos como a depressão maior e o declínio cognitivo progressivo, incluindo a fisiopatologia da doença de Alzheimer (Sapiolla e*t al.*, 2014; Lupien *et al*., 2009). Embora grande parte dos estudos concentre-se nas alterações observadas no hipocampo dorsal, dados recentes sugerem que o hipocampo ventral responde de maneira diferenciada ao estresse e à sinalização hormonal (Fanselow; Dong, 2010). Essa porção ventral parece exercer um papel mais pronunciado na regulação emocional, sendo particularmente relevante na modulação de estados ansiosos e depressivos (Kheirbek; Hen, 2011). Desse modo, os estudos futuros devem avaliar como as intervenções direcionadas podem modular a plasticidade sináptica em sub-regiões hipocampais específicas e determinar fatores moduladores, como idade, sexo e predisposição genética.

Modelos experimentais em animais demonstram que a exposição sustentada a níveis elevados de corticosterona — análogo do cortisol em roedores — resulta em alterações comportamentais compatíveis com sintomas depressivos, além de promover mudanças estruturais regionais, como a diminuição do volume do hipocampo ventral (Joels *et al.,* 2011). Essas modificações morfológicas estão frequentemente associadas à desregulação de genes envolvidos na plasticidade sináptica, incluindo aqueles responsáveis pela expressão de receptores de glutamato, neurotrofinas e proteínas relacionadas à dinâmica do citoesqueleto neuronal (Blaze; Sharma; Sauvage, 2017).

Adicionalmente, observa-se que a distribuição dos receptores de glicocorticóides e mineralocorticóides não é homogênea ao longo das sub-regiões hipocampais, fator que modula a forma como o cortisol exerce seus efeitos locais (De kloet *et al*., 2005). O hipocampo dorsal apresenta uma maior densidade de receptores de glicocorticóides, o que o torna particularmente vulnerável aos efeitos neurotóxicos do cortisol em concentrações elevadas, enquanto o hipocampo ventral exibe uma distribuição mais equilibrada entre receptores de glicocorticoides e mineralocorticoides, favorecendo respostas diferenciadas ao estresse. A exposição prolongada ao estresse tem sido amplamente correlacionada à redução do volume hipocampal — fenômeno conhecido como atrofia hipocampal — considerado uma das alterações neurobiológicas mais consistentes em indivíduos submetidos a sofrimento psíquico crônico e em portadores de transtornos neuropsiquiátricos (Lupien *et al*., 2009; Sapiolla *et al*., 2014).

Amígdala

A amígdala cerebral, estrutura integrante do sistema límbico, desempenha papel central na avaliação de estímulos emocionais e na consolidação de memórias relacionadas ao medo. Em situações de estresse crônico, observa-se uma série de alterações morfofuncionais, destacando-se o aumento da atividade basal e da reatividade emocional, elementos que contribuem para o surgimento de respostas comportamentais desadaptativas, como a hipervigilância e a intensificação da ansiedade (McEwen *et al.,* 2015). Estudos de neuroimagem estrutural e funcional demonstram que indivíduos expostos a estressores intensos apresentam hipertrofia da amígdala, especialmente nos núcleos basolaterais, associada à codificação exacerbada de memórias emocionais negativas, perpetuando a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e favorecendo o desenvolvimento de quadros psicopatológicos como o transtorno de ansiedade generalizada e o transtorno de estresse pós-traumático (Tottenham; Galván, 2016). Essas evidências reforçam o papel da amígdala como um dos principais substratos neurais afetados pelo estresse persistente, cuja plasticidade mal adaptativa contribui para o agravamento de disfunções emocionais em longo prazo, embora ainda não seja claro se esta alteração é uniformemente patológica ou se, em alguns

contextos, representa uma adaptação funcional a ambientes altamente estressantes. Ademais, é válido ressaltar que há debate sobre a reversibilidade dessa plasticidade mal adaptativa e seu impacto a longo prazo em circuitos fronto-límbicos.

Córtex Pré-Frontal

O córtex pré-frontal, especialmente suas regiões dorso lateral e ventromedial, é responsável por funções executivas superiores, como atenção seletiva, memória de trabalho, planejamento, tomada de decisões e inibição de impulsos (Arnsten, 2009). A exposição crônica ao estresse compromete a integridade estrutural e funcional dessa região, reduzindo sua espessura cortical, a densidade sináptica e a conectividade funcional com outras áreas cerebrais, como a amígdala e hipocampo (McEwen; Morrison, 2013; Lupien *et al.*, 2009). Tais alterações resultam em dificuldades na concentração, prejuízo na regulação emocional e tomada de decisões impulsivas, o que pode favorecer o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, como ansiedade generalizada e transtornos afetivos (Joels et al., 2011; Holmes; Weller; Kim-Spohn, 2018).

Conectividade Sináptica e Neuroplasticidade

Além das alterações regionais, o estresse crônico exerce efeitos deletérios sobre as conexões sinápticas e a capacidade do cérebro de adaptar-se funcionalmente (Sappiola *et al.,* 2014). Verifica-se uma redução na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), essencial para o crescimento e a manutenção das sinapses (Duan *et al.*, 2021). Esse comprometimento da neuroplasticidade manifesta-se na forma de atrofia dendrítica, diminuição das espinhas dendríticas e redução da eficiência sináptica, particularmente nas regiões hipocampal e pré-frontal (Blaze; Sharma; Sauvage, 2017; McEwen; Nasca; Grace, 2016). Com isso, a capacidade de formar novas memórias e consolidar o aprendizado torna-se substancialmente reduzida.

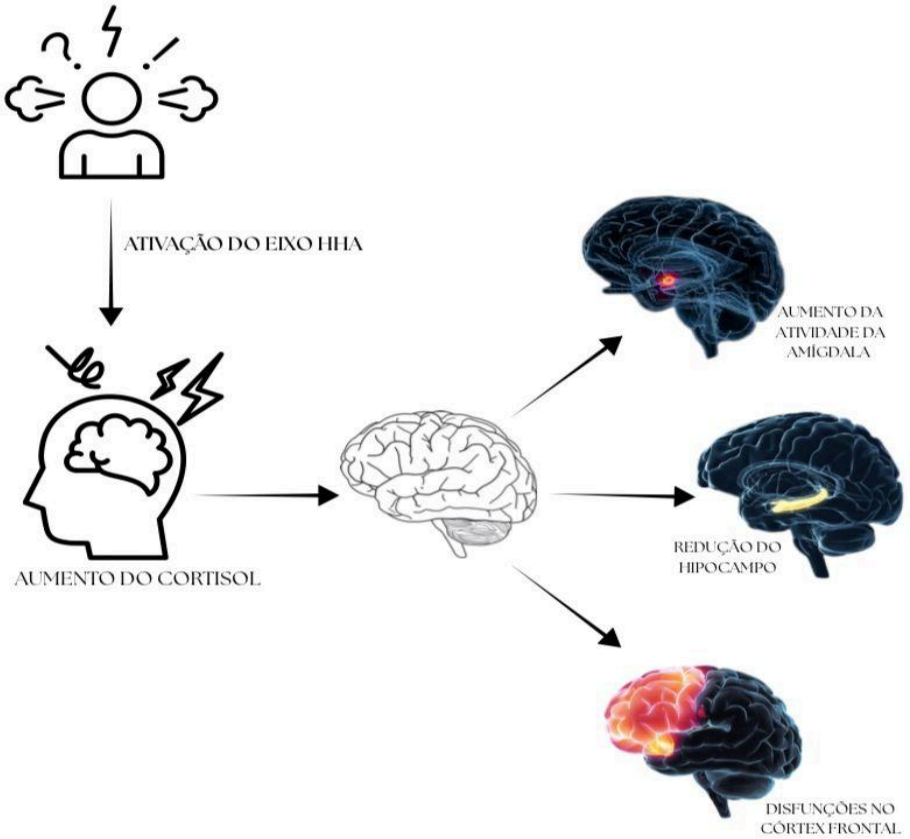


Figura 1 – Representação esquemática dos processos neurobiológicos associados ao estresse crônico nas regiões cerebrais: amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal.

REPERCUSSÕES CLÍNICAS

As alterações neurobiológicas previamente descritas transcendem os prejuízos cognitivos isolados e devem ser compreendidas como marcadores estruturais e funcionais relevantes na etiopatogenia de diversas condições neuropsiquiátricas. Há um corpo robusto de evidências demonstrando que o estresse crônico está intimamente relacionado ao desenvolvimento de transtornos mentais, tais como transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), depressão maior, transtornos de ansiedade generalizada, bem como ao surgimento precoce de comprometimento cognitivo leve e demências neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (McEwen; Nasca; Grace, 2016; Juster; McEwen Lupien, 2010; Lupien *et al*., 2009). As estruturas que sofrem os maiores efeitos neurotóxicos cumulativos do cortisol como o hipocampo, o córtex pré-frontal e a amígdala cerebral, promovendo atrofia neuronal, diminuição da plasticidade sináptica e desregulação dos circuitos de controle emocional e cognitivo (McEwen, 2007). Tais alterações não apenas reduzem a eficiência neurocognitiva ao longo da vida, como também aceleram o envelhecimento cerebral e estão associadas à deterioração progressiva da qualidade de vida, sobretudo em populações vulneráveis, como idosos e indivíduos expostos a traumas repetidos (Lopes *et al.*, 2016; Shields; Sladek; Aldwin, 2020).

Epilepsia, Estresse Crônico e Memória

Um estudo recente investigou como a ativação dos receptores de glicocorticóide (GR) no córtex temporal humano contribui para essa falha de memória. Em amostras de tecido cortical de pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, foi utilizado um protocolo de estimulação em rajadas no ritmo theta para induzir a potenciação de longa duração (LTP), um marcador de plasticidade sináptica fundamental para a formação de memórias. Os resultados demonstraram que a LTP encontrava-se prejudicada nesses tecidos, e que esse déficit era revertido quando os receptores GR eram bloqueados com mifepristone (RU486), o que indica uma ativação basal excessiva dos GR. Além disso, a aplicação de dexametasona — um agonista dos receptores GR — após a indução da LTP reduziu ainda mais a força sináptica, sugerindo um mecanismo de *downscaling* sináptico. Esse processo possivelmente representa uma resposta adaptativa do tecido cerebral a níveis elevados de cortisol após crises epilépticas, como forma de conter a plasticidade exacerbada. Esses achados reforçam a hipótese de que a ativação crônica dos receptores de glicocorticóide contribui diretamente para o déficit de memória observado em pacientes com epilepsia do lobo temporal (Brandner *et al.,* 2022).

Transtorno de Estresse Pós Traumático (TEPT).

Estudos mostram que o abuso infantil pode gerar disfunções duradouras no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), resultando em níveis elevados de cortisol e alterações epigenéticas em regiões como o hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal — áreas envolvidas na regulação emocional e memória. Essas mudanças estruturais e moleculares estão associadas ao surgimento de transtornos como depressão, ansiedade e, especialmente, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Entre os efeitos observados estão a hiperatividade da amígdala, redução do volume hipocampal e alterações na metilação de genes ligados à resposta ao estresse. Tais alterações podem atuar como biomarcadores clínicos e genéticos, contribuindo para o diagnóstico precoce e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais individualizadas e eficazes, o que é fundamental para a formulação de políticas públicas voltadas à proteção à infância (Parano *et al,* 2025).

EVIDÊNCIAS EMPÍRICAS

Estudos experimentais conduzidos em modelos animais têm demonstrado, de forma consistente, que a exposição contínua a estressores físicos ou psicológicos, como o estresse por imobilização ou o estresse imprevisível leve, pode resultar em reduções significativas no

volume do hipocampo, atingindo aproximadamente 15% de perda volumétrica em períodos tão curtos quanto oito semanas (Luo *et al*., 2021; Sapolsky, 2000). Esses achados sugerem que o hipocampo é uma das estruturas cerebrais mais suscetíveis à ação deletéria dos glicocorticóides, especialmente quando sua liberação ocorre de forma sustentada.

Em seres humanos, evidências provenientes de estudos com técnicas de neuroimagem estrutural, como a ressonância magnética, corroboram tais observações. Pacientes acometidos pela síndrome de Cushing, uma condição endógena caracterizada pelo hipercortisolismo crônico, frequentemente apresentam atrofia hipocampal bilateral, com implicações funcionais sobre a memória declarativa e o aprendizado (Tulson *et al.*, 1994). De maneira análoga, indivíduos diagnosticados com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) ou com transtorno depressivo maior recorrente exibem reduções acentuadas no volume hipocampal, com predominância no hemisfério esquerdo, o que sugere um padrão lateralizado de vulnerabilidade estrutural (Gilbertson *et al.*, 2002; Sheline *et al.*, 1996)

Notavelmente, mesmo na ausência de diagnósticos clínicos formais, níveis elevados de estresse percebido têm sido associados a alterações morfológicas mensuráveis, incluindo reduções volumétricas no hipocampo variando entre 5% e 10%, evidenciando a elevada sensibilidade neuroanatômica dessa estrutura à sobrecarga emocional prolongada (Lupien *et al.,* 1998). Tais dados reforçam a hipótese de que o hipocampo atua como um marcador neural importante na avaliação do impacto do estresse crônico sobre o cérebro humano.

RELAÇÃO CORTISOL-DESEMPENHO COGNITIVO

A relação entre os níveis de cortisol e o desempenho do hipocampo apresenta um padrão em curva U invertida, segundo o qual concentrações agudas e moderadas do hormônio podem exercer efeitos benéficos sobre a consolidação de memórias, sobretudo aquelas com carga emocional significativa. No entanto, a exposição prolongada a concentrações elevadas de cortisol — como ocorre em situações de estresse crônico — induz alterações estruturais e funcionais deletérias ao hipocampo, culminando em sua atrofia e em déficits cognitivos significativos (Lupien et al., 1998; Sapolsky, 2000). Sob estresse crônico, há ativação sustentada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), levando à liberação contínua de cortisol na circulação. Esse excesso hormonal exerce efeitos neurotóxicos sobre o tecido hipocampal por diferentes vias. Dentre elas, destaca-se a inibição da neurogênese no giro denteado, estrutura reconhecida por manter capacidade proliferativa neuronal mesmo na vida adulta. A supressão desse processo compromete a plasticidade sináptica e a capacidade de adaptação do sistema nervoso central frente a experiências novas ou estressoras (Sapolsky, 2000; Mcewen; Morrison, 2013). Paralelamente, observam-se alterações morfológicas relevantes, como a retração da arborização dendrítica nos neurônios hipocampais, com diminuição do número e da complexidade dos dendritos, o que resulta em conectividade sináptica reduzida e menor eficiência de transmissão de informações (McEwen, 1999; Luo *et al.*, 2021). A perda de sinapses funcionais é outro marcador característico, agravando os prejuízos na codificação e recuperação de memórias, além de dificultar a integração entre circuitos neurais (Pittenger; Duman, 2008).

Outro mecanismo amplamente descrito envolve a excitotoxicidade induzida por glutamato, principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. O acúmulo exacerbado de glutamato, sob ação do cortisol em níveis elevados, promove a sobrecarga dos receptores N-metil-D-aspartato, acarretando danos neuronais especialmente nas regiões CA1 e CA3 do hipocampo — áreas críticas para a consolidação da memória episódica (McEwen; Sapolsky, 1995). Contudo, apesar do consenso quanto ao impacto deletério do cortisol crônico, o ponto exato em que níveis hormonais transitam de benéficos a prejudiciais ainda é debatido, sendo variável entre indivíduos, e a interação com fatores ambientais, genéticos e de estilo de vida pode modular significativamente essa relação.

Assim, conforme os os processos descritos, a exposição prolongada ao estresse e à hipersecreção de cortisol desencadeia uma cascata de processos neurobiológicos que comprometem a integridade do hipocampo, prejudicando sua neuroplasticidade e contribuindo para a manifestação de sintomas cognitivos e emocionais. Tais alterações constituem substrato fisiopatológico comum a diversos transtornos relacionados ao estresse, como a depressão maior, o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e as demências (Gilbertson *et al.*, 2002; Sheline *et al*., 1996).

CONCLUSÃO

O presente trabalho evidenciou que o estresse crônico, ao promover uma ativação sustentada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e consequente liberação excessiva de cortisol, exerce profundos efeitos deletérios sobre a estrutura e a funcionalidade do cérebro, em especial nas regiões hipocampal, amígdala cerebral e pré-frontal. A vulnerabilidade do hipocampo à ação dos glicocorticóides, em função da alta densidade de receptores, torna essa estrutura particularmente sensível à exposição prolongada ao hormônio, resultando em atrofia volumétrica, disfunção sináptica, inibição da neurogênese e prejuízo da memória e do aprendizado.

Além disso, a conectividade funcional entre regiões cerebrais essenciais para cognição e à regulação emocional, como o córtex pré-frontal e a amígdala, é comprometida em cenários de estresse persistente, o que favorece a ocorrência de respostas emocionais desadaptativas e maior suscetibilidade a transtornos neuropsiquiátricos, como depressão, transtorno de estresse pós-traumático e ansiedade generalizada. O modelo da curva em U invertida sobre o efeito do cortisol reforça a ideia de que, embora níveis moderados possam facilitar a consolidação de memórias emocionalmente relevantes, a exposição crônica leva a alterações irreversíveis na neuroarquitetura cerebral.

A literatura científica demonstra, de forma consistente, que essas alterações não apenas refletem adaptações neurobiológicas frente ao estresse, mas também funcionam como marcadores estruturais de vulnerabilidade para uma ampla gama de condições clínicas. A compreensão aprofundada desses mecanismos, incluindo os papéis de mediadores moleculares como o fator neurotrófico derivado do cérebro e os microRNAs regulatórios, é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento que visem preservar a integridade neurofuncional em contextos adversos.

Dessa forma, conclui-se que a exposição prolongada ao estresse não apenas compromete funções cognitivas superiores, mas também representa um importante fator de risco para o envelhecimento cerebral precoce e para o surgimento de transtornos mentais, reforçando a necessidade de intervenções precoces e multidisciplinares que visem à promoção da saúde mental e à resiliência neurobiológica.

REFERÊNCIAS

ATROOZ, F.; ALKADHI, K. A.; SALIM, S. Understanding stress: insights from rodent models. *Current Research in Neurobiology*, v. 2, art. 100013, 2021. DOI: 10.1016/j.crneur.2021.100013.

BERRETZ, G.; PACKHEISER, J.; WOLF, O. T.; OCKENBURG, S. The brain under stress — a systematic review and activation-likelihood estimation meta-analysis of changes in BOLD signal associated with acute stress exposure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 124, p. 89–99, 2021. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.011.

BLAZE, J.; SHARMA, A.; SAUVAGE, M. M. Neuroepigenetic mechanisms of memory formation and reconsolidation in the hippocampus. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 72, p. 1–16, 2017. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.018.

BRANDNER, S. et al. Glucocorticoid modulation of synaptic plasticity in the human temporal cortex of epilepsy patients: Does chronic stress contribute to memory impairment? *Epilepsia*, v. 63, n. 1, p. 209–221, 2022. DOI: 10.1111/epi.17107.

BUTLER, M. P.; KARATSOREOS, I. N.; LEIBENLUFT, E. Circadian and stress-related regulation of the hippocampus: implications for mood disorders. *Neurobiology of Learning and Memory*, v. 110, p. 3–12, 2014. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.01.003.

CENTER ON THE DEVELOPING CHILD – HARVARD UNIVERSITY. *Toxic Stress: The Facts.* Disponível em: https://developingchild.harvard.edu/science/key-concepts/toxic-stress/. Acesso em: 5 jul. 2025.

CHU, Y.; CHEN, Z.; CHENG, J. et al. Effects of stress on brain and mental health: from mechanisms to therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, n. 1, p. 1–25, 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01781-9.

CONRAD, C. D. Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Reviews in the Neurosciences*, v. 19, n. 6, p. 395–411, 2008. DOI: 10.1515/REVNEURO.2008.19.6.395.

DRAGOS, D.; TĂNĂSESCU, M. D. The effect of stress on the defense systems. *Journal of Medicine and Life*, v. 3, n. 1, p. 10–18, jan./mar. 2010. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20302192/.

DUAN, J. et al. The role of BDNF in depression and antidepressant action: a meta-analysis and systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 131, p. 96–107, 2021. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.019.

FANSELOW, M. S.; DONG, H.-W. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, v. 65, n. 1, p. 7–19, 2010. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.11.031.

GILBERTSON, M. W. et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, v. 5, n. 11, p. 1242–1247, 2002. DOI: 10.1038/nn958.

HOLMES, A.; WELLER, A.; KIM-SPOHN, S. The neurobiology of impulsivity: relevance to mental illness. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 19, n. 6, p. 307–319, 2018. DOI: 10.1038/s41583-018-0003-9.

JOËLS, M. Corticosteroids and the brain. *Journal of Endocrinology*, v. 238, n. 3, p. R121–R130, 2018. DOI: 10.1530/JOE-18-0226.

JOËLS, M. et al. The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends in Neurosciences*, v. 31, n. 1, p. 1–7, 2011. DOI: 10.1016/j.tins.2007.10.005.

KHEIRBEK, M. A.; HEN, R. Dorsal vs ventral hippocampal neurogenesis: implications for cognition and mood. *Neuropsychopharmacology*, v. 36, n. 1, p. 373–374, 2011. DOI: 10.1038/npp.2010.151.

KOUHNAVARDI, S. et al. miRNA-132/212 deficiency disrupts selective corticosterone regulation of hippocampal synaptic functions. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 9, art. 9565, 2023. DOI: 10.3390/ijms24099565.

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, art. 2940, 2025. DOI: 10.3390/ijms26072940.

LEVY, B. J.; WAGNER, A. D. Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1224, p. 40–62, 2011. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.05958.x.

LISTON, C. et al. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in attentional set-shifting. *The Journal of Neuroscience*, v. 26, n. 30, p. 7870–7874, 2006. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1184-06.2006.

LUPIEN, S. J. et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 10, n. 6, p. 434–445, 2009. DOI: 10.1038/nrn2639.

MCEWEN, B. S.; MORRISON, J. H. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron*, v. 79, n. 1, p. 16–29, 2013. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.06.028.

MCEWEN, B. S.; NASCA, C.; GRACE, A. A. Stress-related disorders, pathophysiology, and implications for treatment. *Nature Neuroscience*, v. 19, n. 10, p. 1391–1399, 2016. DOI: 10.1038/nn.4419.

MEMUDU, A. E. et al. Models developed to explain the effects of stress on the brain and behavior. *Progress in Brain Research*, v. 291, p. 339–361, 2025. DOI: 10.1016/bs.pbr.2025.01.018.

PARANO, E. et al. The many faces of child abuse: how clinical, genetic and epigenetic correlates help us see the full picture. *Children (Basel)*, v. 12, n. 6, art. 797, 2025. DOI: 10.3390/children12060797.

PITTENGER, C.; DUMAN, R. S. Stress, depression and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, v. 33, p. 88–109, 2008. DOI: 10.1038/sj.npp.1301574.

RAI, R. et al. Cushing's syndrome and hippocampal volume: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroscience*, v. 15, art. 704981, 2021. DOI: 10.3389/fnins.2021.704981.

SCHOENFELD, T. J.; CAMPEAU, S.; WATSON, S. J. Stress and structural plasticity in the adult brain. *Neuropharmacology*, v. 112, p. 206–213, 2017. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.019.

SHELINE, YI. I. et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, v. 93, n. 9, p. 3908–3913, 1996. DOI: 10.1073/pnas.93.9.3908.

SOUSA, N. The dynamics of the stress neuromatrix. *Molecular Psychiatry*, v. 21, p. 302–312, 2016. DOI: 10.1038/mp.2015.246.

TOTTENHAM, A.; GALVÁN, A. The developing brain: implications for adolescent development. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, v. 10, p. 50–56, 2016.

VEENING, J. G.; BARENDREGT, H. P. The regulation of brain states by neuroactive substances distributed via the cerebrospinal fluid: a review. *Cerebrospinal Fluid Research*, v. 7, n. 1, p. 1–22, 2010. DOI: 10.1186/1743-8454-7-1.

Este trabalho de acesso aberto está licenciado sob Creative Commons - Atribuição (CC BY 4.0).