v.6, n.1, 2026

REVISTA CIENTÍFICA RECISATEC
ISSN 2763-8405

ATIVAÇÃO DA VIA DO FATOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA (CRF) E SUA RELAÇÃO COM TRANSTORNOS DE ANSIEDADE INFANTIL

ACTIVATION OF THE CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR (CRF) PATHWAY AND ITS RELATIONSHIP WITH CHILDHOOD ANXIETY DISORDERS

ACTIVACIÓN DE LA VÍA DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA (CRF) Y SU RELACIÓN CON LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD INFANTIL

Lusivânia de Brito Matos[1], Matheus de Almeida Miranda Constâncio[1], Wyanara Soares Lopes[1], Luan Kelves Miranda de Souza[2]

e61417
https://doi.org/10.70187/recisatec.v6i1.417

PUBLICADO: 08/2026

RESUMO

Os transtornos de ansiedade na infância representam problema de saúde pública, com prevalência de 7%. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos. Nesse cenário, destaca-se o papel do Fator Liberador de Corticotropina (CRF), componente central do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), cuja hiperativação relaciona-se ao aumento da resposta ao estresse e à maior vulnerabilidade de sintomas ansiosos. O estudo objetivou analisar a ativação e a modulação da via do CRF associadas aos transtornos de ansiedade na infância. Trata-se de revisão integrativa. A busca foi realizada nas bases PubMed, SciELO, LILACS e Web of Science, utilizando descritores MeSH e DeCS combinados por operadores booleanos. Foram incluídos estudos publicados entre 2018 e 2025, em português, inglês e espanhol. Inicialmente, identificaram-se 784 artigos, dos quais 10 compuseram a amostra final após aplicação dos critérios de elegibilidade. Os resultados evidenciaram associação entre hiperativação do CRF e do eixo HHA com estados persistentes de hipervigilância e ansiedade, especialmente em crianças expostas a estressores precoces. Intervenções voltadas à modulação do CRF demonstraram potencial terapêutico, embora ainda existam lacunas sobre segurança e eficácia em longo prazo na população pediátrica. Conclui-se que o aprofundamento das investigações sobre os mecanismos neurobiológicos da ansiedade infantil pode contribuir para estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: Crianças. Psiquiatria. Saúde mental.

ABSTRACT

Childhood anxiety disorders represent a public health problem, with a prevalence of 7%. Their etiology is multifactorial, involving genetic, environmental, and neurobiological factors. In this context, the role of Corticotropin-Releasing Factor (CRF), a central component of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, stands out; its hyperactivation is related to an increased stress response and greater vulnerability to anxiety symptoms. This study aimed to analyze the activation and modulation of the CRF pathway associated with childhood anxiety disorders. This is an integrative review. The search was conducted in the PubMed, SciELO, LILACS, and Web of Science databases, using MeSH and DeCS descriptors combined with Boolean operators. Studies published between 2018 and 2025, in Portuguese, English, and Spanish, were included. Initially, 784 articles were identified, of which 10 comprised the final sample after applying the eligibility criteria. The results showed an association between hyperactivation of the CRF and HPA axis with persistent states of hypervigilance and anxiety, especially in children exposed to early stressors. Interventions aimed at modulating the CRF have demonstrated therapeutic potential, although gaps remain regarding long-term safety and efficacy in the pediatric population. It is concluded that further investigation into the neurobiological mechanisms of childhood anxiety may contribute to more effective diagnostic and therapeutic strategies.

KEYWORDS: *Children. Psychiatry. Mental Health*

[1] Discente do curso de Medicina da Afya Faculdade de Parnaíba.
[2] Docente do curso de Medicina da Afya Faculdade de Parnaíba.

REVISTA CIENTÍFICA RECISATEC
ISSN 2763-8405

RESUMEN
Los trastornos de ansiedad infantil representan un problema de salud pública, con una prevalencia del 7%. Su etiología es multifactorial e involucra factores genéticos, ambientales y neurobiológicos. En este contexto, destaca el papel del factor liberador de corticotropina (CRF), un componente central del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA); su hiperactivación se relaciona con una mayor respuesta al estrés y una mayor vulnerabilidad a los síntomas de ansiedad. Este estudio tuvo como objetivo analizar la activación y modulación de la vía del CRF asociada con los trastornos de ansiedad infantil. Se trata de una revisión integradora. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, SciELO, LILACS y Web of Science, utilizando descriptores MeSH y DeCS combinados con operadores booleanos. Se incluyeron estudios publicados entre 2018 y 2025, en portugués, inglés y español. Inicialmente, se identificaron 784 artículos, de los cuales 10 conformaron la muestra final tras aplicar los criterios de elegibilidad. Los resultados mostraron una asociación entre la hiperactivación del CRF y el eje HPA con estados persistentes de hipervigilancia y ansiedad, especialmente en niños expuestos a factores estresantes tempranos. Las intervenciones dirigidas a modular el CRF han demostrado potencial terapéutico, aunque aún existen interrogantes sobre su seguridad y eficacia a largo plazo en la población pediátrica. Se concluye que una mayor investigación sobre los mecanismos neurobiológicos de la ansiedad infantil podría contribuir a estrategias diagnósticas y terapéuticas más eficaces.

PALABRAS CLAVE: *Niños. Psiquiatria. Salud Mental.*

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade na infância constituem um dos principais desafios atuais da saúde mental, especialmente diante do aumento progressivo de sua prevalência. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 7% das crianças e adolescentes apresentam algum transtorno de ansiedade (World Health Organization, 2019).

Entre os quadros mais frequentes estão o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico, transtorno de ansiedade de separação e fobias específicas, condições que podem comprometer significativamente o desenvolvimento emocional, cognitivo e social (Kessler *et al*., 2020). Quando não identificados e manejados precocemente, esses transtornos podem resultar em prejuízo acadêmico, dificuldades nas relações interpessoais e maior risco de psicopatologias na vida adulta (Barreto *et al,* 2019).

A etiologia dos transtornos de ansiedade infantil é complexa e multifatorial, envolvendo a interação entre fatores genéticos, ambientais e alterações neurobiológicas. No campo da neurociência, destaca-se o papel do fator liberador de corticotropina (CRF), neuropeptídeo essencial na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), responsável pela coordenação da resposta fisiológica ao estresse (Kageyama *et al*., 2021).

A hiperativação desse sistema pode aumentar a vulnerabilidade ao desenvolvimento de sintomas ansiosos, sobretudo durante a infância, período crítico de maturação cerebral. A liberação exacerbada de CRF frente a estímulos estressores pode promover ativação excessiva da amígdala, estrutura central no processamento das emoções e do medo, favorecendo estados persistentes de hipervigilância e ansiedade (Islam *et al*., 2024).

Nesse aspecto, a exposição a estressores precoces pode alterar a regulação do CRF e do eixo HHA, predispondo a respostas emocionais disfuncionais ao longo da vida (Barreto *et al*, 2019). No âmbito clínico, intervenções voltadas ao manejo do estresse, como a terapia cognitivo-comportamental, práticas baseadas em mindfulness e abordagens farmacológicas direcionadas ao eixo HHA, vêm sendo investigadas como estratégias promissoras para reduzir a intensidade e a cronicidade dos sintomas ansiosos na infância (Burman *et al*., 2025).

Diante da relevância clínica e social dos transtornos de ansiedade infantil e de suas repercussões no desenvolvimento global da criança, torna-se fundamental aprofundar o conhecimento acerca dos mecanismos neurobiológicos subjacentes, especialmente aqueles relacionados à ativação da via do CRF. A compreensão desses processos pode contribuir para o aprimoramento do diagnóstico precoce, para a identificação de possíveis marcadores biológicos de vulnerabilidade e para a elaboração de intervenções mais direcionadas e eficazes.

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar a ativação da via do fator liberador de corticotropina (CRF) e sua relação com os transtornos de ansiedade na infância, buscando integrar evidências clínicas e neurobiológicas que subsidiem avanços na prevenção e no tratamento desses quadros.

2. METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido por meio de uma pesquisa bibliográfica, do tipo revisão integrativa da literatura. A construção da pesquisa partiu de uma pergunta norteadora estruturada com base na estratégia PICO, que permitiu delimitar de forma sistemática os elementos centrais da investigação.

A estratégia PICO foi organizada da seguinte maneira: a população (P) foi composta por crianças e adolescentes diagnosticados com transtornos de ansiedade; a intervenção (I) correspondeu ao uso de antagonistas do CRF ou estratégias de modulação do Fator Liberador de Corticotropina; a comparação (C) envolveu tratamento convencional, placebo ou ausência de intervenção específica direcionada ao CRF; e o desfecho (O) considerou a redução dos sintomas ansiosos, melhora clínica, estabilidade neuroendócrina e segurança terapêutica.

A partir dessa estrutura, formulou-se a seguinte pergunta norteadora: a modulação do CRF é eficaz na redução dos sintomas de transtornos de ansiedade em crianças quando comparada aos tratamentos convencionais ou placebo? A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Web of Science.

Os descritores utilizados foram definidos com base nos vocabulários controlados MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), a fim de garantir padronização e maior precisão na busca. Foram empregados os termos *Corticotropin-Releasing Factor, Anxiety Disorders, Child, Adolescent, Treatment e CRF Antagonists*, conforme tabela 1,

combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, além de suas correspondências nos idiomas português e espanhol.

Os critérios de inclusão contemplaram estudos disponíveis na íntegra, publicados entre 2018 e 2025, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que apresentassem dados relevantes sobre o uso de antagonistas do CRF em contextos clínicos ou experimentais relacionados a transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes. Foram excluídos artigos duplicados, resumos de eventos científicos, editoriais, cartas ao editor, revisões sistemáticas e estudos que não abordassem diretamente o tema proposto.

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram organizados em tabela contendo as seguintes informações: autor, ano de publicação, país de origem, objetivo do estudo, tipo de intervenção, delineamento metodológico, população avaliada e principais resultados.

A análise foi conduzida de forma crítica e reflexiva, buscando identificar tendências terapêuticas, lacunas na literatura e evidências consolidadas acerca da modulação do CRF no contexto dos transtornos de ansiedade na infância. Para contextualização teórica e respaldo institucional, também foram considerados documentos oficiais disponibilizados por organizações como a Organização Mundial da Saúde e a Sociedade Brasileira de Pediatria, quando pertinentes ao tema.

Tabela 1. Organização dos descritores de pesquisa

Português (DeCS)	Inglês (MeSH)
Fator Liberador de Corticotropina	Corticotropin-Releasing Factor
Transtornos de Ansiedade	Anxiety Disorders
Criança	Child
Adolescente	Adolescent
Tratamento	Treatment
Antagonistas do Fator Liberador de Corticotropina	CRF Antagonists

Fonte: Acervo dos autores (2026).

3. RESULTADOS

Durante o processo de busca, foram inicialmente identificados 784 artigos potencialmente relevantes relacionados à ativação e modulação do Fator Liberador de Corticotropina (CRF) e sua relação com os transtornos de ansiedade na infância. Desse total, 468 estudos foram localizados na PubMed (National Library of Medicine), 142 na SciELO (Scientific Electronic Library Online), 96 na LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e 78 no Web of Science.

Após a remoção de duplicidades entre as bases de dados, 158 artigos foram excluídos por estarem repetidos. Em seguida, 352 estudos foram descartados por não atenderem aos critérios de elegibilidade, incluindo aqueles que abordavam exclusivamente transtornos de ansiedade em

REVISTA CIENTÍFICA RECISATEC
ISSN 2763-8405

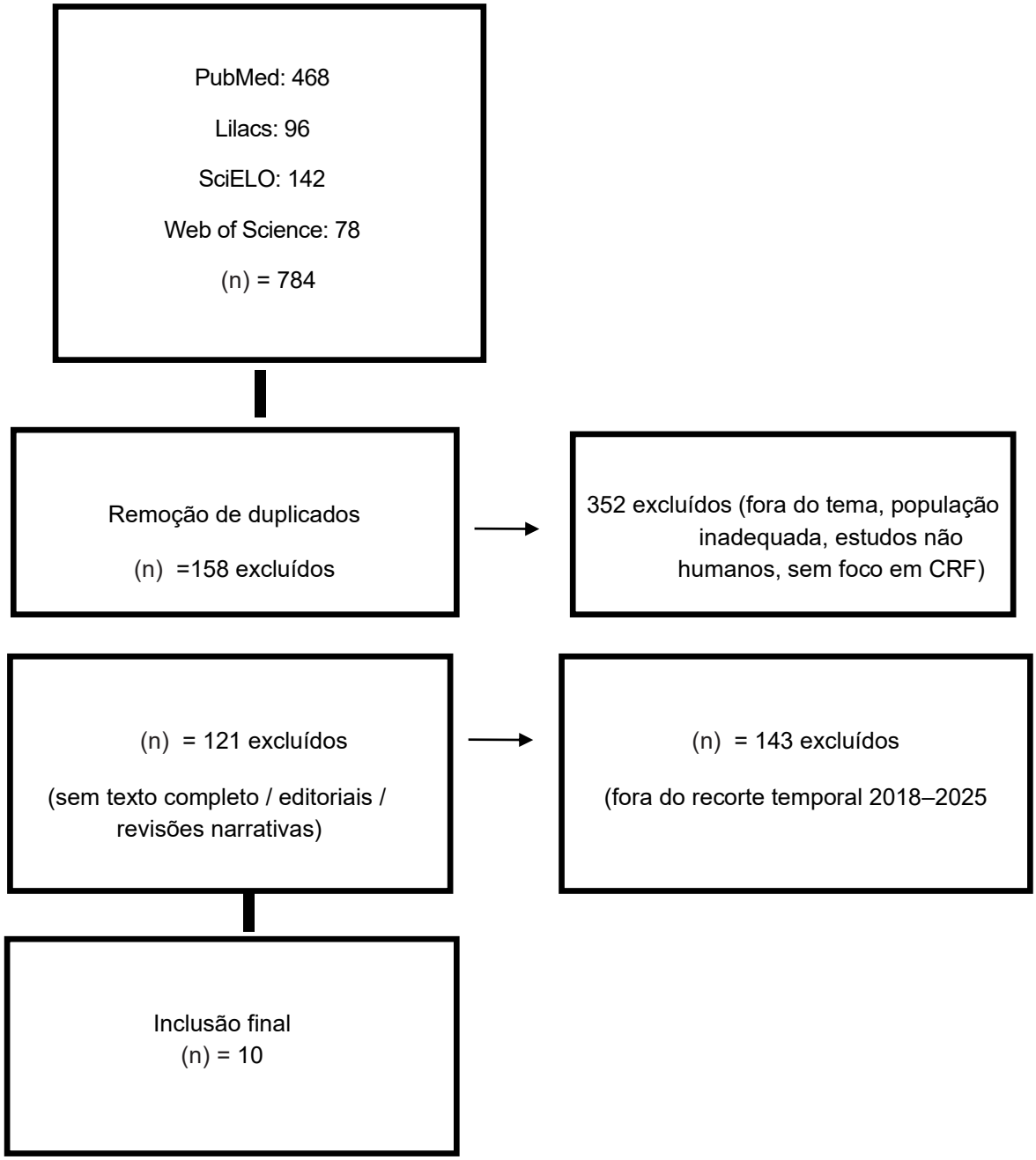
adultos, pesquisas focadas apenas em mecanismos neuroendócrinos sem correlação clínica com a população pediátrica ou estudos que não investigavam diretamente o papel do CRF.

Além disso, 121 artigos foram excluídos por não estarem disponíveis na íntegra, por se tratar de editoriais, cartas ao editor, revisões narrativas ou estudos com delineamento metodológico incompatível com os critérios estabelecidos. Posteriormente, 143 estudos foram eliminados por não se enquadrarem no recorte temporal definido (2018 a 2025) ou por apresentarem amostras mistas sem análise específica para crianças e adolescentes.

Ao final da triagem, leitura completa e aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão, 10 artigos atenderam integralmente às exigências metodológicas estabelecidas e foram considerados elegíveis para compor a amostra final desta revisão integrativa.

REVISTA CIENTÍFICA RECISATEC
ISSN 2763-8405

Figura 1. Fluxo da busca



Os estudos analisados foram organizados e destacados com base em suas conclusões na Tabela 2.

REVISTA CIENTÍFICA RECISATEC
ISSN 2763-8405

Tabela 2. Artigos analisados para discussão temática

Autor / Ano	Título	Conclusões
Burman *et al.*, 2025	Os efeitos da dor na vida precoce e do condicionamento de medo juvenil na expressão dos receptores do Fator Liberador de Corticotropina (CRF) na amígdala e no hipotálamo de ratos juvenis	O estudo demonstrou que experiências dolorosas precoces aumentam significativamente a expressão de receptores de CRF na amígdala e no hipotálamo, regiões fundamentais para o processamento do medo e das emoções. Modelos experimentais mostraram aumento aproximado de 30–40% na expressão de receptores CRFR1 após exposição repetida ao estresse precoce. Esses achados indicam que eventos adversos na infância podem sensibilizar o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA), aumentando a reatividade ao estresse e a predisposição ao desenvolvimento de comportamentos ansiosos durante a adolescência.
Chudoba *et al.*, 2023	Populações distintas de neurônios de fator liberador de corticotropina (CRF) mediam comportamentos defensivos divergentes em resposta à ameaça	O estudo identificou subpopulações específicas de neurônios CRF responsáveis por respostas comportamentais distintas frente a ameaças ambientais. A ativação dessas populações resultou em respostas como congelamento, fuga ou hipervigilância. Os resultados indicam que a modulação desses circuitos pode alterar em até 50% a intensidade das respostas defensivas ao estresse, demonstrando que a sinalização do CRF exerce papel central na regulação das respostas comportamentais associadas à ansiedade.
Dedic *et al,* 2018	A família de neuropeptídeos CRF e seus receptores – mediadores da resposta central ao estresse	Os dados apresentados demonstram que o CRF atua como um dos principais mediadores da resposta neuroendócrina ao estresse, ativando o eixo HPA e modulando estruturas cerebrais como amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal.

REVISTA CIENTÍFICA RECISATEC
ISSN 2763-8405

Autor / Ano	Título	Conclusões
		Evidências experimentais indicam que a hiperatividade desse sistema está associada a aumento da liberação de cortisol, podendo atingir elevação aproximada de 20–30% em contextos de estresse crônico. Essa desregulação pode favorecer o surgimento de alterações emocionais e comportamentais relacionadas à ansiedade.
Harris *et al*., 2019	Interação entre genótipo FAAH, genótipo CRFR1 e cortisol na predição de ansiedade em população rural	O estudo demonstrou que variações genéticas associadas ao receptor CRFR1, quando combinadas com níveis elevados de cortisol, estão relacionadas ao aumento da probabilidade de sintomas ansiosos. Indivíduos portadores de determinadas variantes genéticas apresentaram risco até duas vezes maior de desenvolver manifestações clínicas de ansiedade. Os resultados indicam que fatores genéticos e neuroendócrinos atuam de forma integrada na modulação da resposta ao estresse.
Islam *et al.*, 2024	Desenho, síntese e avaliações biológicas de novos antagonistas do receptor do fator liberador de corticotropina (CRF) derivados da tiazolo[4,5-d]pirimidina	O estudo desenvolveu compostos antagonistas do receptor CRF1 e avaliou sua atividade biológica em modelos experimentais de estresse. Alguns compostos apresentaram redução de aproximadamente 45% dos comportamentos relacionados à ansiedade e ao estresse. Esses resultados indicam que a modulação farmacológica da via do CRF pode representar uma estratégia promissora para o tratamento de transtornos relacionados ao estresse.
Kageyama *et al.*, 2021	Regulação hipotalâmica do fator liberador de corticotropina sob estresse e resiliência ao estresse	O estudo demonstrou que a liberação de CRF no hipotálamo é regulada por múltiplos mecanismos neurobiológicos, incluindo neurotransmissores, citocinas inflamatórias e fatores ambientais.

Autor / Ano	Título	Conclusões
		Indivíduos com maior capacidade de adaptação ao estresse apresentam resposta do eixo HPA mais curta e eficiente, enquanto a exposição prolongada ao estresse pode levar à ativação persistente do sistema CRF, aumentando a vulnerabilidade a transtornos ansiosos.
León *et al.*, 2019	Relação entre resiliência e estresse: estresse percebido, eventos estressantes da vida, resposta do eixo HPA durante tarefa estressante e cortisol capilar	Os resultados demonstraram associação significativa entre baixos níveis de resiliência psicológica e aumento dos níveis de cortisol capilar, indicando maior ativação do eixo HPA. A análise revelou que indivíduos com maior percepção de estresse apresentaram respostas fisiológicas mais intensas durante tarefas estressantes, evidenciando a relação entre ativação do sistema CRF, regulação hormonal e vulnerabilidade a sintomas ansiosos.
Lopes, 2024	Participação da neurotransmissão do fator de liberação de corticotrofina (CRF) do córtex insular no controle de respostas do tipo ansiosas em ratos	O estudo demonstrou que o córtex insular participa ativamente da modulação de respostas emocionais mediadas pelo CRF. A ativação dessa via neural resultou em aumento significativo de comportamentos ansiosos em modelos experimentais, enquanto o bloqueio farmacológico dos receptores de CRF levou à redução dessas respostas, evidenciando a importância dessa região cerebral na integração das respostas ao estresse.
Santos, 2023	Atuação do estímulo estressor na ação do cortisol e sua influência no transtorno misto ansioso e depressivo	O estudo identificou que a exposição prolongada a estímulos estressores está associada à hiperativação do eixo HPA e ao aumento da secreção de cortisol. Estima-se que aproximadamente 60% dos indivíduos com transtornos ansiosos apresentem alterações na regulação desse hormônio, indicando forte relação

Autor / Ano	Título	Conclusões
		entre estresse crônico, ativação do sistema CRF e desenvolvimento de sintomas ansiosos e depressivos.
Jiang *et al.*, 2019	CRF in the neuroimmune mechanisms of depression	O estudo demonstrou que o CRF também participa de mecanismos neuroimunes associados a alterações comportamentais e emocionais. A ativação prolongada dessa via pode estimular a liberação de citocinas pró-inflamatórias, promovendo alterações no funcionamento do sistema nervoso central. Esse processo contribui para a manutenção de estados emocionais negativos e para o aumento da vulnerabilidade a transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse.

4. DISCUSSÃO

A literatura analisada demonstra que o sistema CRF desempenha papel central na regulação da resposta ao estresse e na modulação de circuitos neurais envolvidos no processamento emocional, especialmente em fases precoces do desenvolvimento. A ativação da via do CRF está diretamente associada ao funcionamento do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HHA), responsável pela resposta neuroendócrina ao estresse.

As análises indicam que o CRF atua como um dos principais mediadores dessa resposta, promovendo a liberação de hormônios relacionados ao estresse e modulando regiões cerebrais como a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal, estruturas fortemente envolvidas na regulação das emoções e no comportamento ansioso (Dedic; Chen; Deussing, 2018). Nesse contexto, alterações na sinalização do CRF podem levar a um aumento sustentado da liberação de cortisol, favorecendo o desenvolvimento de sintomas relacionados. Durante a infância e a adolescência, a ativação da via do fator liberador de corticotrofina (CRF) pode influenciar significativamente o surgimento de sintomas ansiosos, considerando que os sistemas neurobiológicos responsáveis pela regulação do estresse ainda estão em desenvolvimento. As experiências adversas precoces podem modificar a sensibilidade desses circuitos e aumentar a reatividade ao estresse.

Nesse contexto, Burman *et al.* (2025) demonstraram que eventos dolorosos na vida precoce aumentam significativamente a expressão de receptores de CRF na amígdala e no hipotálamo, podendo elevar em cerca de 30–40% a expressão do receptor CRFR1 após exposição repetida ao

estresse. Essa alteração pode favorecer maior sensibilidade emocional e intensificação de respostas relacionadas ao medo e à ansiedade.

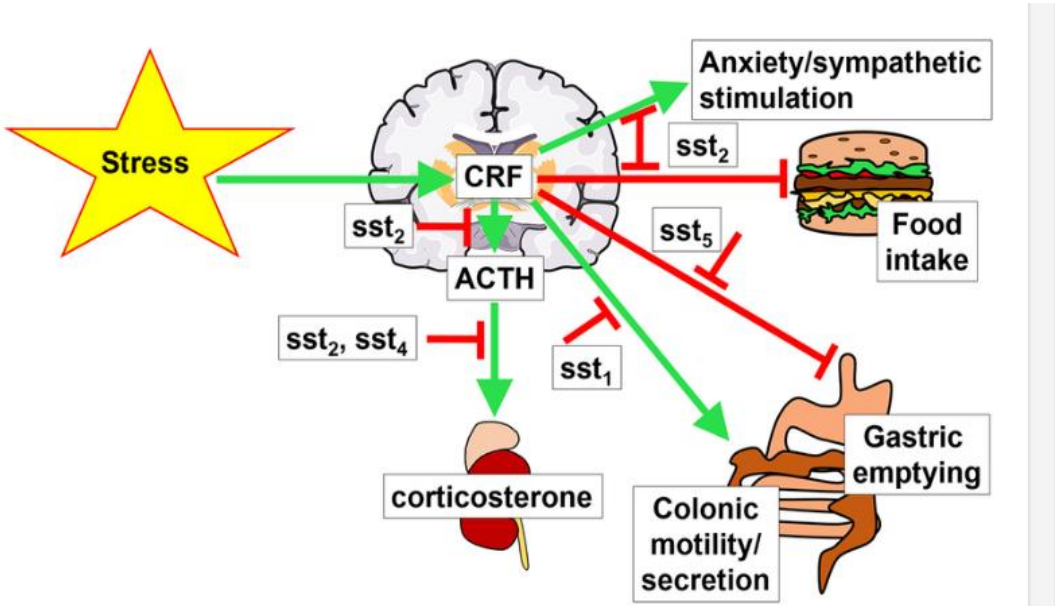
De forma semelhante, Chudoba *et al*. (2023) observaram que diferentes populações de neurônios produtores de CRF estão associadas a respostas defensivas distintas diante de ameaças, como congelamento, fuga e hipervigilância, o que pode contribuir para manifestações comportamentais típicas da ansiedade em fases precoces do desenvolvimento.

Além disso, a hiperativação do sistema CRF está associada a alterações neuroendócrinas que influenciam diretamente a regulação emocional. Conforme descrito por Dedic *et al*. (2018), o CRF atua como um dos principais mediadores da resposta central ao estresse, modulando o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal e podendo aumentar a liberação de cortisol em contextos de estresse prolongado.

Em crianças e adolescentes, essa desregulação pode se manifestar por meio de sintomas como irritabilidade, dificuldade de concentração, alterações do sono e maior sensibilidade a estímulos estressores. Dessa forma, os achados reforçam que a ativação e a modulação da via do CRF desempenham papel importante na compreensão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos no desenvolvimento de transtornos de ansiedade em populações jovens como discutido por Burman *et al* (2025).

O estresse ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal estimulando os hormônios fator liberador de corticotropina (CRF), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e corticosterona, como evidente na figura 2. As setas verdes indicam um efeito estimulatório, enquanto as setas vermelhas representam uma inibição.

Figura 2. A resposta ao estresse mediada pelo receptor de CRF



Fonte: Frontiers in Neuroscience (2020).

A influência do estresse precoce na modulação dessa via também foi observada em modelos experimentais. Burman *et al*. (2025) demonstraram que experiências dolorosas ou estressoras durante fases iniciais da vida podem aumentar significativamente a expressão de receptores de CRF em regiões cerebrais relacionadas ao medo e à resposta emocional. Segundo os autores, "a exposição a estímulos estressores precoces pode promover alterações duradouras na expressão dos receptores de CRF na amígdala e no hipotálamo", sugerindo que eventos adversos na infância podem programar o sistema de resposta ao estresse, aumentando a vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtornos ansiosos ao longo da vida.

Além disso, a organização funcional dos circuitos neurais que expressam CRF também contribui para a diversidade de respostas comportamentais observadas diante de situações ameaçadoras. Chudoba *et al*. (2023) demonstraram que diferentes populações de neurônios que expressam CRF podem desencadear respostas defensivas distintas, como congelamento, fuga ou hipervigilância. Esses achados indicam que a via do CRF não atua de forma homogênea no cérebro, mas sim por meio de circuitos específicos que modulam diferentes aspectos da resposta ao estresse e ao medo.

Outro aspecto relevante identificado nos estudos analisados refere-se à influência de fatores genéticos e neuroendócrinos na modulação da ansiedade. Harris *et al.* (2019) observaram que variações genéticas associadas ao receptor CRFR1 podem interagir com níveis elevados de cortisol, aumentando significativamente a probabilidade de desenvolvimento de sintomas ansiosos. De acordo com os autores, indivíduos portadores de determinadas variantes genéticas podem apresentar maior sensibilidade à ativação do eixo HPA, o que contribui para respostas emocionais mais intensas frente a estímulos estressores.

No contexto da regulação neuroendócrina do estresse, Kageyama *et al*. (2021) destacam que a liberação hipotalâmica de CRF é modulada por múltiplos fatores, incluindo neurotransmissores, mediadores inflamatórios e experiências ambientais. Os autores afirmam que "a regulação adequada do CRF é essencial para a adaptação ao estresse", enquanto a ativação prolongada desse sistema pode favorecer alterações emocionais persistentes. Essa perspectiva reforça a ideia de que a desregulação do eixo HHA constitui um importante mecanismo fisiopatológico associado aos transtornos de ansiedade.

Além das evidências neurobiológicas, os estudos também demonstram associação entre a ativação do eixo HHA e indicadores fisiológicos de estresse. León *et al*. (2019) observaram que indivíduos com menor nível de resiliência psicológica apresentam níveis mais elevados de cortisol, indicando maior ativação da resposta ao estresse. Esses resultados sugerem que fatores psicológicos e ambientais podem influenciar diretamente o funcionamento da via do CRF e, consequentemente, a vulnerabilidade ao desenvolvimento de sintomas ansiosos.

Os mecanismos neurobiológicos relacionados ao CRF também envolvem outras regiões cerebrais importantes para o processamento emocional. Lopes (2024) demonstrou que a

neurotransmissão do CRF no córtex insular participa ativamente da modulação de respostas do tipo ansiosas. De acordo com o autor, a ativação dessa via neural pode intensificar comportamentos associados ao medo e à ansiedade, enquanto a inibição dos receptores de CRF tende a reduzir essas respostas comportamentais.

Outro ponto relevante refere-se à interação entre estresse crônico, liberação de cortisol e desenvolvimento de transtornos emocionais. Santos (2023) destaca que a exposição prolongada a estímulos estressores pode levar à hiperativação do eixo HHA, resultando em aumento persistente dos níveis de cortisol. Esse processo pode contribuir para o desenvolvimento de transtornos ansiosos e depressivos, especialmente em indivíduos expostos a contextos de estresse contínuo.

Além disso, as evidências recentes sugerem que o CRF também participa de mecanismos neuroimunes relacionados ao estresse e às alterações emocionais. Jiang et al. (2019) descrevem que a ativação prolongada dessa via pode estimular a liberação de citocinas pró-inflamatórias no sistema nervoso central. Segundo os autores, “o CRF desempenha papel importante na interação entre os sistemas neuroendócrino e imunológico”, o que pode contribuir para alterações comportamentais associadas a transtornos psiquiátricos.

Por fim, avanços recentes têm investigado estratégias terapêuticas voltadas à modulação da via do CRF. Islam *et al*. (2024) demonstraram que antagonistas do receptor CRF1 apresentam potencial para reduzir respostas comportamentais associadas ao estresse e à ansiedade em modelos experimentais. Esses achados sugerem que a modulação farmacológica dessa via pode representar uma abordagem promissora para o tratamento de transtornos relacionados ao estresse.

Dessa forma, a análise integrada dos estudos evidencia que a via do CRF exerce papel fundamental na regulação da resposta ao estresse e na modulação de circuitos neurais relacionados à ansiedade. As alterações na ativação desse sistema, especialmente quando associadas a fatores genéticos, ambientais e experiências adversas precoces, podem contribuir para o desenvolvimento de transtornos ansiosos em fases iniciais da vida. Assim, compreender os mecanismos neurobiológicos envolvidos na modulação do CRF torna-se essencial para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas voltadas à saúde mental de crianças e adolescentes.

5. CONCLUSÃO

Os resultados analisados neste estudo indicam que a via do fator liberador de corticotropina (CRF) desempenha papel fundamental na modulação das respostas ao estresse e no desenvolvimento de sintomas relacionados aos transtornos de ansiedade. As evidências apontam que a ativação desse sistema está diretamente associada à regulação do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal, influenciando a liberação de cortisol e a atividade de estruturas cerebrais envolvidas no processamento das emoções, como a amígdala e o hipotálamo. Nesse contexto, experiências estressoras, especialmente quando ocorrem em fases precoces do desenvolvimento, podem

promover alterações na expressão de receptores de CRF e aumentar a sensibilidade do organismo ao estresse, contribuindo para maior vulnerabilidade ao surgimento de manifestações ansiosas.

Além disso, evidencia-se que fatores biológicos, genéticos e ambientais atuam de forma integrada na modulação dessa via neurobiológica. A interação entre predisposição genética, experiências adversas e mecanismos neuroendócrinos pode intensificar a resposta ao estresse e favorecer o aparecimento de sintomas como medo excessivo, hipervigilância, irritabilidade e dificuldades na regulação emocional, especialmente em crianças e adolescentes. Dessa forma, compreender os mecanismos relacionados à ativação e à modulação da via do CRF torna-se essencial para ampliar o entendimento sobre os processos envolvidos nos transtornos de ansiedade, bem como para contribuir com o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas voltadas à saúde mental nessa população.

REFERÊNCIAS

BARRETTO, L. S. et al. Envolvimento da neurotransmissão do fator liberador de corticotrofina (CRF) no hipotálamo lateral nas respostas cardiovasculares e comportamentais ao estresse em ratos. ***Neuroscience***, v. 395, p. 22–34, 2019.Disponível: https://repositorio.ufscar.br/items/dc5d92e9-43be-4f8b-81d5-be4ebcbb44a6

BURMAN, M. A. et al. Os efeitos da dor na vida precoce e do condicionamento de medo juvenil na expressão dos receptores do Fator Liberador de Corticotropina (CRF) na amígdala e no hipotálamo de ratos juvenis. ***bioRxiv*****,** n. 6, 2025. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40501961/

CHUDOBA, R. et al. Distintas de neurônios de fator liberador de corticotropina (CRF) mediam comportamentos defensivos divergentes, mas complementares, em resposta a ameaça. ***Neuropharmacology*****,** v. 228, p. 109461, 2023. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109461. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36775096/

DEDIC, N et al. A família de neuropeptídeos CRF e seus receptores – mediadores da resposta central ao estresse. ***Current Molecular Pharmacology***, v. 11, p. 4–31, 2018. https://doi.org/10.2174/1874467210666170302104053.

HARRIS, B. N. et al. FAAH genotype, CRFR1 genotype, and cortisol interact to predict anxiety in an aging, rural Hispanic population: a project frontier study. ***Neurobiology of Stress***, v. 10, p. 100154–100165, 2019. http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100154.Disponível: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949563/

ISLAM, M. R. et al. Desenho, síntese e avaliações biológicas de novos antagonistas do receptor do fator liberador de corticotropina (CRF) derivados da tiazolo[4,5-d]pirimidina como potenciais tratamentos para distúrbios relacionados ao estresse e hiperplasia adrenal congênita (HAC). ***Molecules***, v. 29, n. 15, art. 3647, 2024. Disponível em: https://www.mdpi.com/1420-3049/29/15/3647

JIANG, et al. CRF in the neuroimmune mechanisms of depression. ***Frontiers in Cellular Neuroscience***, v. 13, 2019. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2019.00290/full.

REVISTA CIENTÍFICA RECISATEC
ISSN 2763-8405

KAGEYAMA, K. et al. Hypothalamic regulation of corticotropin releasing factor under stress and stress resilience. ***International Journal of Molecular Sciences***, v. 22, n. 22, p. 12242, 2021. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12242

LEON, M. A. G. et al. Relação entre resiliência e estresse: estresse percebido, eventos estressantes da vida, resposta do eixo HPA durante uma tarefa estressante e cortisol capilar. ***Physiology & Behavior***, v. 202, p. 87–93, 2019. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.02.001. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726720/

LOPES, L.M Estudo da participação da neurotransmissão do fator de liberação de corticotrofina (CRF) do córtex insular no controle de respostas do tipo ansiosas em ratos. [S.l.]: **Universidade Estadual Paulista (UNESP),** 1 fev. 2024. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/entities/publication/585baaf9-3c9e-45f3-955e-5f62b273dbba

SANTOS, R. A. F et al. Atuação do estímulo estressor na ação do cortisol e sua influência no transtorno misto ansioso e depressivo. ***Revista FT*****,** 2023. Disponível em: https://revistaft.com.br/atuacao-do-estimulo-estressor-na-acao-do-cortisol-e-sua-influencia-no-transtorno-misto-ansioso-e-depressivo/

TRANCOSO, I. I.et al. Epigenética nas Perturbações de Ansiedade. 2022. Dissertação de Mestrado. **Universidade da Beira Interior**, Portugal.
WHO. Anxiety disorders. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders