



A DESREGULAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL (HPA) E SEU PAPEL NA OBESIDADE

Dysregulation Of The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (Hpa) Axis And Its Role In Obesity

RESUMO

A obesidade é uma condição complexa caracterizada por disfunções metabólicas, inflamação crônica de baixo grau e maior risco de doenças cardiovasculares, frequentemente associada à hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Este artigo revisa o papel da desregulação desse eixo no desenvolvimento e manutenção da obesidade, com foco na obesidade abdominal. A ativação crônica do eixo HPA, comum em indivíduos obesos, resulta em hipercortisolismo, promovendo maior armazenamento de gordura visceral, resistência à insulina e disfunção metabólica. A falha no feedback negativo do eixo HPA contribui para níveis elevados e sustentados de cortisol, intensificando as complicações metabólicas. Diferenças fenotípicas na distribuição de gordura corporal, além de fatores externos como dieta, sono e estresse psicossocial, também influenciam a atividade do eixo HPA, afetando o apetite e o balanço energético. Esses fatores agravam a hiperatividade do eixo e promovem o ganho de peso. Estratégias terapêuticas que incluem o controle do estresse, a regulação da atividade do eixo HPA e mudanças no estilo de vida são destacadas como essenciais para o manejo eficaz da obesidade e suas comorbidades. Conclui-se que intervenções voltadas à normalização do eixo HPA e ao controle do cortisol podem ser eficazes na prevenção e tratamento da obesidade e dos riscos associados.

Tuany Caroline Bernardi

Biomédica, Universidade Estadual de Maringá
<https://orcid.org/0000-0001-7084-6878>

Marcela Loureiro Custodio da Silva

Pós-Graduanda em Nutrição Clínica, Universidade do Estado do Rio de Janeiro
<https://orcid.org/0009-0005-7635-8062>

Gustavo de Oliveira Bello

Graduando em Medicina, Universidad Central del Paraguay
<https://orcid.org/0009-0009-4791-8859>

Ludymila dos Santos Roque

Graduanda em Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina
<https://orcid.org/0009-0003-0043-6787>

Carolina Montes Durões de Souza

Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

PALAVRAS-CHAVES: Cortisol; Metabolismo Lipídico; Obesidade Abdominal; Resistência à Insulina



ABSTRACT

***Autor correspondente:**

Tuany Caroline Bernardi
tuany.bernardi@edu.unipar.br

DOI:
10.5281/zenodo.14402244

Recebido em: [06/12/2024]
Publicado em: [12/12/2024]

Obesity is a complex condition characterized by metabolic dysfunctions, chronic low-grade inflammation and an increased risk of cardiovascular disease, often associated with hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. This article reviews the role of dysregulation of this axis in the development and maintenance of obesity, with a focus on abdominal obesity. Chronic activation of the HPA axis, common in obese individuals, results in hypercortisolism, promoting increased visceral fat storage, insulin resistance and metabolic dysfunction. Failure in the negative feedback of the HPA axis contributes to sustained high levels of cortisol, intensifying metabolic complications. Phenotypic differences in body fat distribution, as well as external factors such as diet, sleep and psychosocial stress, also influence HPA axis activity, affecting appetite and energy balance. These factors aggravate the hyperactivity of the axis and promote weight gain. Therapeutic strategies that include stress control, regulation of HPA axis activity and lifestyle changes are highlighted as essential for the effective management of obesity and its comorbidities. It is concluded that interventions aimed at normalizing the HPA axis and controlling cortisol can be effective in preventing and treating obesity and its associated risks.

KEYWORDS: Cortisol; Lipid Metabolismo; Obesity, Abdominal; Insulin Resistance

INTRODUÇÃO

A obesidade é um dos principais problemas de saúde pública mundial, com prevalência crescente em todas as faixas etárias e regiões geográficas. Ela é associada a uma ampla gama de comorbidades, como diabetes tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares e diversas formas de câncer, o que reforça a urgência de compreender os mecanismos fisiológicos



subjacentes ao seu desenvolvimento e manutenção. Entre esses mecanismos, um elemento de destaque é a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), uma das principais vias reguladoras da resposta ao estresse, com efeitos sobre o metabolismo energético, comportamento alimentar e armazenamento de gordura corporal (Lin *et al.*, 2020).

O eixo HPA é um sistema neuroendócrino complexo que coordena a liberação de cortisol em resposta a estímulos estressores. Esse hormônio desempenha funções essenciais no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios, sendo, portanto, um modulador importante do balanço energético. Em condições normais, o eixo HPA opera em uma dinâmica cíclica, com níveis de cortisol variando ao longo do dia. Esse ciclo inclui um pico matinal e uma redução progressiva durante o período noturno, o que permite ao organismo adaptar-se tanto a desafios externos quanto às necessidades metabólicas internas. No entanto, o estresse crônico, comum em sociedades modernas, parece afetar a função desse eixo, gerando uma liberação excessiva e prolongada de cortisol, fenômeno conhecido como hipercortisolismo funcional (Mbiydzennyuy; Qulu, 2024).

A interação entre o eixo HPA e o desenvolvimento da obesidade é multifacetada. Em particular, o cortisol produzido em resposta à ativação do eixo HPA tem efeitos significativos sobre o tecido adiposo, promovendo a expansão do tecido adiposo visceral, o qual é metabolicamente mais ativo e relacionado a um risco maior de complicações metabólicas. Essa associação sugere que indivíduos com maior acúmulo de gordura visceral podem apresentar uma hiperatividade crônica do eixo HPA, o que agrava a produção local de cortisol no tecido adiposo por meio da enzima 11β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11β -HSD1). Essa enzima converte cortisona em cortisol ativo, ampliando os efeitos do cortisol no tecido adiposo e exacerbando as alterações metabólicas associadas à obesidade, incluindo resistência à insulina e inflamação crônica (Lee *et al.*, 2023).

Obesos com distribuição de gordura periférica parecem ter uma resposta menos pronunciada do eixo HPA, o que sugere que o tipo de obesidade é um fator relevante na análise da relação entre o eixo HPA e o metabolismo. Além da questão da distribuição da gordura corporal, fatores como dieta, sono, predisposição genética e estresse psicossocial interagem com o eixo HPA, modulando sua atividade de maneira que favorece o ganho de peso e o acúmulo de gordura abdominal. Esse conjunto de evidências aponta para a necessidade de compreender, em profundidade, como as interações entre o eixo HPA, o estresse crônico e



fatores ambientais e comportamentais contribuem para o aumento de peso e para a obesidade central, características marcantes da síndrome metabólica (Salukhov; Aisaeva, 2024).

Assim, o presente artigo visa explorar a complexa relação entre a desregulação do eixo HPA e o desenvolvimento da obesidade. Para isso, será analisado o papel do eixo HPA no controle do metabolismo energético, no comportamento alimentar e na distribuição da gordura corporal. Além disso, o artigo abordará como fatores externos e internos, como dieta, padrão de sono e estresse psicossocial, modulam o eixo HPA, contribuindo para o estabelecimento e a manutenção do fenótipo obeso, especialmente da obesidade abdominal.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão narrativa tem por objetivo de compilar e analisar a literatura científica sobre a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e seu impacto no desenvolvimento da obesidade. Para a elaboração deste trabalho, foram seguidas as etapas de seleção, análise e síntese de estudos em inglês e português publicados nos últimos dez anos em bases de dados científicas renomadas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. Utilizaram-se descritores específicos, como “*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis dysregulation*,” “*HPA axis and obesity*,” “*cortisol*,” “*obesity phenotypes*” e “*stress and metabolic syndrome*,” de modo a capturar as diferentes nuances e abordagens investigativas relacionadas ao eixo HPA e sua função na obesidade.

Foram considerados estudos empíricos e revisões que explorassem, com métodos qualitativos e quantitativos, as interações entre o eixo HPA, os mecanismos hormonais e neuroendócrinos, e os fatores ambientais e comportamentais associados ao desenvolvimento da obesidade. A seleção dos artigos seguiu critérios de inclusão voltados para a relevância e a qualidade metodológica dos estudos. Foram priorizados trabalhos que utilizassem metodologias robustas para mensurar a atividade do eixo HPA e avaliar variáveis como níveis de cortisol, resposta ao estresse e distribuição de gordura corporal. Além disso, foram selecionadas revisões sistemáticas e metanálises que abordassem a função do eixo HPA em diferentes contextos de obesidade, visando sintetizar achados relevantes e identificar padrões consistentes na literatura.

Na análise dos estudos, os dados foram organizados e comparados com base nos métodos de avaliação do eixo HPA, nas características populacionais dos participantes (como idade, sexo e índice de massa corporal), e nos aspectos relacionados à distribuição de gordura



corporal. Esta estrutura de análise permitiu uma visão detalhada das associações entre a hiperatividade do eixo HPA e as diferentes manifestações da obesidade, com destaque para a obesidade abdominal. Foram também consideradas as implicações da disfunção do eixo HPA em condições metabólicas relacionadas, como a resistência à insulina e a síndrome metabólica.

Para sintetizar os dados e construir uma narrativa coesa, foram seguidas diretrizes de integridade científica e rigor acadêmico, garantindo que os resultados apresentados refletissem fielmente o conteúdo das fontes originais. Cada estudo incluído foi avaliado quanto à sua contribuição específica para a compreensão da relação entre o eixo HPA e a obesidade, sendo que os resultados e interpretações foram sistematizados para apresentar uma análise crítica sobre o estado atual do conhecimento e identificar lacunas e perspectivas para futuras pesquisas. Dessa forma, esta revisão narrativa oferece uma visão abrangente e fundamentada sobre a importância do eixo HPA na obesidade, buscando contribuir para o avanço do entendimento científico e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas baseadas em mecanismos endócrinos e neurofisiológicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ativação Crônica Do Eixo Hpa E Ingestão Energética

A ativação crônica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da obesidade, particularmente ao influenciar a ingestão energética e o armazenamento de gordura corporal. Em resposta ao estresse, o eixo HPA é ativado, levando à liberação de corticotropina (ACTH) pela hipófise e, conseqüentemente, de cortisol pelo córtex adrenal. Embora o cortisol seja essencial para o metabolismo energético e para a homeostase em condições normais, sua secreção prolongada e elevada devido ao estresse crônico induz uma série de adaptações metabólicas que podem favorecer o ganho de peso e o desenvolvimento de obesidade, especialmente em depósitos de gordura visceral (Tsigos *et al.*, 2020).

Evidências indicam que o cortisol estimula preferencialmente a lipogênese e o acúmulo de gordura em regiões abdominais, onde o tecido adiposo é metabolicamente mais ativo. Esse acúmulo resulta de uma sensibilidade aumentada dos adipócitos viscerais ao cortisol, que, ao se ligar aos receptores glucocorticoides, promove o armazenamento de ácidos graxos e a expansão do tecido adiposo. Esse efeito é exacerbado pela presença da enzima 11 β -



hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11β -HSD1), que converte cortisona inativa em cortisol ativo nos tecidos periféricos, amplificando os efeitos locais do cortisol e favorecendo a deposição de gordura abdominal. Esse aumento localizado do cortisol pode ainda contribuir para a resistência à insulina, promovendo um estado pró-inflamatório que dificulta a utilização de glicose pelas células e aumenta os níveis circulantes de glicose e insulina. Esse quadro, característico da obesidade visceral, está fortemente associado à síndrome metabólica e a outras condições cardiometabólicas (Marcondes-De *et al.* 2020).

A hiperatividade do eixo HPA também influencia diretamente o comportamento alimentar. O cortisol, em níveis elevados e sustentados, é conhecido por aumentar a preferência por alimentos hipercalóricos, ricos em gordura e açúcar, uma resposta compensatória do organismo frente ao estresse. Esse comportamento alimentar não-homeostático tem sido explicado pelo efeito do cortisol em áreas do sistema nervoso central, como o núcleo paraventricular do hipotálamo e o sistema límbico, que modulam o apetite e a recompensa alimentar. Esses efeitos são potencializados pela interação do cortisol com neuropeptídeos orexigênicos, como o neuropeptídeo Y (NPY) e a grelina, que intensificam o desejo por alimentos palatáveis e calóricos, resultando em um ciclo de retroalimentação que perpetua tanto a ativação do eixo HPA quanto o consumo energético elevado (GUPTA; Osadchiy; Mayer, 2020).

Em indivíduos submetidos a estresse prolongado, observa-se não apenas um aumento nos níveis de cortisol, mas também uma resposta alterada a estímulos de saciedade, o que contribui para o consumo excessivo de calorias. Este quadro se traduz em um acúmulo progressivo de gordura corporal, especialmente visceral, reforçando a obesidade e seus efeitos deletérios. A ativação crônica do eixo HPA, portanto, não apenas altera o metabolismo lipídico, mas também influencia comportamentos alimentares que ampliam o risco de obesidade e suas comorbidades associadas (Fritz; Singewald; De Bundel, 2020).

Hiperatividade Do Eixo Hpa E Obesidade Abdominal

A hiperatividade do eixo HPA tem sido amplamente associada ao desenvolvimento e à manutenção da obesidade abdominal, caracterizada pelo acúmulo de gordura visceral, uma forma de tecido adiposo metabolicamente ativa e fortemente associada a riscos elevados de doenças cardiovasculares e metabólicas. Estudos indicam que a ativação exacerbada do eixo HPA pode ser uma via determinante na promoção do fenótipo abdominal da obesidade, em



grande parte devido à ação do cortisol nos depósitos de gordura visceral. Em indivíduos com hiperatividade do eixo HPA, há um aumento sistemático na produção de cortisol, o qual, ao se ligar aos receptores glucocorticoides dos adipócitos viscerais, induz a lipogênese e o armazenamento de gordura de maneira mais intensificada na região abdominal (Martinez. *et al.* (2024).

Essa especificidade da obesidade abdominal em resposta à hiperatividade do eixo HPA é, em parte, mediada pela distribuição e pela atividade aumentada da enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1) no tecido adiposo visceral. A 11 β -HSD1 é responsável por converter cortisona inativa em cortisol ativo, potencializando localmente a ação desse hormônio. Este processo cria um ambiente endócrino no qual os efeitos lipogênicos e anti-lipolíticos do cortisol no tecido adiposo visceral tornam-se mais pronunciados, promovendo a expansão dos depósitos de gordura abdominal. Tal expansão é particularmente relevante, pois a gordura visceral, em contraste com a gordura subcutânea, possui uma drenagem venosa que direciona os ácidos graxos livres e outras substâncias bioativas diretamente ao fígado, facilitando o desenvolvimento de resistência à insulina e dislipidemias, características marcantes da síndrome metabólica (Gianotti *et al.*, 2021).

Adicionalmente, a hiperatividade do eixo HPA em pessoas com obesidade abdominal parece também estar associada a uma resposta amplificada a estressores físicos e psicológicos. Observa-se nesses indivíduos uma maior reatividade do eixo HPA a estímulos de estresse, que inclui tanto uma resposta exacerbada de corticotropina (ACTH) pela hipófise quanto uma liberação aumentada de cortisol pela glândula adrenal. Este padrão hiperresponsivo implica que o eixo HPA em indivíduos com obesidade abdominal mantém-se em um estado de alerta elevado, o que não apenas perpetua níveis cronicamente altos de cortisol, mas também favorece o comportamento alimentar desregulado, como o aumento da ingestão de alimentos calóricos em resposta ao estresse. Esse estado de hiperativação contínua intensifica o acúmulo de gordura abdominal e, ao longo do tempo, contribui para o agravamento do perfil metabólico desses indivíduos (Alberti *et al.*, 2024).

A obesidade abdominal tem sido relacionada não só ao aumento de cortisol plasmático em resposta ao estresse, mas também a alterações nos padrões circadianos de liberação de cortisol, com elevações persistentes durante o período noturno, o que indica uma regulação inadequada do ritmo diurno desse hormônio. Esses achados sugerem que a obesidade abdominal, ao ser sustentada por um eixo HPA hiperativo, representa não apenas um



desequilíbrio energético, mas uma condição endócrina disfuncional que exacerba os riscos metabólicos e cardiovasculares associados (Steptoe; Frank, 2023).

CONCLUSÃO

A compreensão do papel do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) na obesidade revela uma rede complexa de interações entre fatores hormonais, metabólicos e ambientais que contribuem para o desenvolvimento e manutenção dessa condição multifacetada. A hiperatividade do eixo HPA, frequentemente observada em indivíduos com obesidade, especialmente do tipo abdominal, gera um ambiente endócrino caracterizado por níveis elevados de cortisol. Esse estado hipercortisolêmico influencia diretamente a lipogênese no tecido adiposo visceral, favorecendo a expansão desse depósito de gordura, cuja localização está intimamente associada a riscos cardiovasculares e metabólicos.

A desregulação do feedback negativo do eixo HPA, típica em obesos, agrava ainda mais o quadro, perpetuando o ciclo de hipercortisolismo e resistência ao controle hormonal que caracteriza o perfil endócrino de indivíduos com obesidade abdominal. Esse comprometimento na autorregulação do eixo HPA implica uma resposta prolongada e exacerbada ao estresse, intensificando a deposição de gordura visceral e contribuindo para o desenvolvimento de condições associadas, como a resistência à insulina, a inflamação crônica de baixo grau e a síndrome metabólica. A distribuição de gordura, portanto, emerge como um fator fenotípico relevante, que modula a resposta do eixo HPA e influencia o risco metabólico.

A interação do eixo HPA com fatores externos, como dieta, sono e estresse psicossocial, evidencia que a obesidade é também influenciada por variáveis ambientais que afetam diretamente a atividade neuroendócrina. Há evidências robustas de que o estresse crônico e a privação de sono, combinados com padrões alimentares inadequados, promovem uma ativação contínua do eixo HPA, aumentando a ingestão calórica e favorecendo o acúmulo de gordura visceral. Essas interações demonstram que a obesidade não pode ser entendida apenas como um desequilíbrio energético, mas como um distúrbio endócrino-metabólico sensível a estímulos ambientais e comportamentais.

Esse conjunto de evidências reforça a necessidade de abordagens terapêuticas integradas que não apenas considerem o controle calórico e o gasto energético, mas também abordem a regulação do eixo HPA e a gestão do estresse. Estratégias que promovam a normalização da



atividade do eixo HPA e a modulação dos efeitos do cortisol sobre o tecido adiposo podem potencialmente reduzir o risco metabólico associado à obesidade e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados. A pesquisa contínua sobre os mecanismos de desregulação do eixo HPA, aliada ao desenvolvimento de intervenções que contemplem tanto aspectos endócrinos quanto comportamentais, pode oferecer novas perspectivas para o tratamento e a prevenção da obesidade e de suas comorbidades.

REFERÊNCIAS

- ALBERTI, Adriano *et al.* Factors Associated with the Development of Depression and the Influence of Obesity on Depressive Disorders: A Narrative Review. **Biomedicines**, v. 12, n. 9, p. 1994, 2024.
- FRITZ, Eva Maria; SINGEWALD, Nicolas; DE BUNDEL, Dimitri. The good, the bad and the unknown aspects of ghrelin in stress coping and stress-related psychiatric disorders. **Frontiers in synaptic neuroscience**, v. 12, p. 594484, 2020.
- GIANOTTI, Laura *et al.* The stress axis in obesity and diabetes mellitus: an update. **Endocrines**, v. 2, n. 3, p. 334-347, 2021.
- GUPTA, Arpana; OSADCHIY, Vadim; MAYER, Emeran A. Brain–gut–microbiome interactions in obesity and food addiction. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 11, p. 655-672, 2020.
- MARCONDES-DE, Mariana Lima-de-Freitas *et al.* Effect of glucocorticoids on glyceroneogenesis in adipose tissue: A systematic review. **Biochimie**, v. 168, p. 210-219, 2020.
- MARTINEZ, Genesee J. *et al.* Glucocorticoids, their uses, sexual dimorphisms, and diseases: new concepts, mechanisms, and discoveries. **Physiological Reviews**, v. 104, n. 1, p. 473-532, 2024.
- LEE, Young Bin *et al.* Hyperglycemia-activated 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 increases endoplasmic reticulum stress and skin barrier dysfunction. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p. 9206, 2023.



LIN, Yanduan *et al.* Hypothalamus-pituitary-adrenal Axis in Glucolipid metabolic disorders. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 21, p. 421-429, 2020.

MBIYDZENYUY, Ngala Elvis; QULU, Lihle-Appiah. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. **Metabolic brain disease**, p. 1-24, 2024.

SALUKHOV, Vladimir V.; AISAEVA, Svetlana V. Functional hypogonadism in men: key causes and neuroendocrine mechanisms of its development. 2024.

STEPTOE, Andrew; FRANK, Philipp. Obesity and psychological distress. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**, v. 378, n. 1888, p. 20220225, 2023.

TSIGOS, Constantine *et al.* Stress: endocrine physiology and pathophysiology. **Endotext [Internet]**, 2020.