

SÍNDROME METABÓLICA, ESTRESSE CRÔNICO E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

A influência do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal na
neuroinflamação e disfunção cognitiva

Cristina Cardoso Gonçalves da Rocha COIMBRA¹

Dayse Maria VASCONCELOS DE DEUS²

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é uma condição complexa e multifatorial, cuja ocorrência tem sido associada à desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e a diversas condições psiquiátricas, como transtorno depressivo maior, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, esquizofrenia, transtorno borderline e transtorno bipolar. Esses fatores podem impactar negativamente funções cognitivas essenciais, como a memória e a capacidade de tomar decisões. Apesar da crescente evidência científica sobre essa correlação, ainda há lacunas no conhecimento entre profissionais da saúde e estudantes de psicologia quanto à influência da SM sobre o funcionamento cerebral e sua relação com o HPA. Diante disso, torna-se essencial investigar os mecanismos neuroendócrinos e inflamatórios envolvidos, visando ampliar a compreensão sobre os impactos da SM nas habilidades cognitivas e contribuir para estratégias diagnósticas eficazes. A pesquisa destacou o papel do estresse crônico na desregulação neuroendócrina. Em situações prolongadas de estresse, há resistência aos efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides, como o cortisol, resultando em inflamação persistente no sistema nervoso central. A obesidade, componente central da SM, induz respostas imunológicas inflamatórias, elevando o risco para diabetes tipo 2 e agravando a resistência à insulina. Evidências sugerem que essa disfunção pode prever piora clínica, resistência terapêutica e agravamento da SM. A pesquisa foi desenvolvida por meio de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem hipotético-dedutiva, baseada em artigos internacionais dos últimos dez anos, com foco em estudos quantitativos disponíveis na base PubMed, utilizando termos como

¹ Graduanda do Curso de Psicologia da Faculdade de Ciências Humanas ESUDA/ Pós-graduada em Neuropsicologia Clínica do INAP. E-mail: cristinacardosopsicologia@gmail.com

² Docente dos cursos: Psicologia, Enfermagem e Fisioterapia da Faculdade de Ciências Humanas ESUDA / Doutorado em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. E-mail: dayvasconcelos@gmail.com

“Síndrome Metabólica”, “Depressão Atípica”, “Transtornos Psiquiátricos”, “Alterações Cognitivas” e “Eixo HPA”. A análise dos dados buscou identificar padrões, mediadores biológicos e implicações clínicas relevantes para o campo da saúde mental.

Palavras-chave: transtornos psiquiátricos; síndrome metabólica; depressão atípica; inflamação crônica.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM), também chamada de síndrome X ou “síndrome de resistência à insulina”, caracteriza-se pela associação de diversos fatores clínicos, como obesidade abdominal, hipertensão, resistência à insulina e dislipidemia (Hu et al., 2019). Além disso, estudos realizados em diversas partes do mundo demonstram uma relação consistente entre a SM e doenças psiquiátricas, incluindo transtorno bipolar, depressão e esquizofrenia (Gil et al., 2006; Kahl et al., 2012; Malhotra et al., 2013; Groover et al., 2014), as disfunções neurocognitivas em pacientes com síndrome metabólica são uma questão importante associadas aos transtornos.

A SM é diagnosticada quando um indivíduo apresenta ao menos três dos seguintes fatores de risco: glicose sanguínea elevada, redução dos níveis de colesterol HDL, aumento dos triglicerídeos, circunferência abdominal maior e pressão arterial elevada (Saklayen, 2018). Segundo os dados apresentados no Quadro 01, a SM apresenta maior prevalência entre mulheres e indivíduos com baixo *status* socioeconômico. Já no Quadro 02, observa-se que, no contexto brasileiro, a condição é frequente entre mulheres com baixa escolaridade. A identificação de indicadores clínicos e biomarcadores essenciais para o diagnóstico da síndrome metabólica (SM) desempenha um papel crucial na redução de seus impactos na população. Estudos indicam que a SM está associada a alterações cognitivas, incluindo dificuldades no processamento do pensamento, no foco seletivo e na memória, fatores que podem comprometer a eficácia dos tratamentos e a qualidade de vida dos indivíduos afetados (Bora; Akdede; Alptekin, 2017; Bosia, 2018).

Quadro 01: prevalência da SM referente a *status* socioeconômico e sexo.

Perfil	Título resumido	Autores (Ano)	Link
Baixo status	SM associada ao estresse social e à condição	Tamashiro, K.L.	

socioeconômico	socioeconômica, New York	(2011)	
Baixo status socioeconômico	Comportamentos de saúde em mulheres afro-americanas com SM, Oxford	Malayala, S.V.; Raza, A. (2016)	
Países de baixa/média renda	SM e características sociodemográficas em Medellín, Colômbia	Higuaita-Gutiérrez, L.F. et al. (2020)	
Mulheres > 20 anos	Comportamentos de saúde moderam efeito do status socioeconômico na SM, Coreia do Sul	Kyung-Won, P. et al. (2006)	
Mulheres 5x mais afetadas	SM associada ao estresse crônico no trabalho, Estados Unidos	Tamashiro, K.L. (2011)	
Mulheres (18–65 anos)	Prevalência de SM na América Latina	Márquez-Sandoval, F. et al. (2011)	
Mulheres (18–29 anos)	Padrões combinados de SM em população rural brasileira	Pimenta, A.M. et al. (2013)	
Mulheres > 18 anos	SM em adultos na China	Lu, J. et al. (2017)	

Quadro 02: Tabela sociodemográfica do Brasil

Idade	Sexo	Escolaridade	Localização	Título resumido	Autores	Link
45–54	F	Até ensino médio	Brasil	Padrões de SM em mulheres do ELSA-Brasil	Galvão et al., 2023	
60+	F	Baixa	Brasil	Prevalência da SM na população adulta	Oliveira et al., 2020	
37–39	F	Baixa	Ribeirão Preto/SP	Fatores sociodemográficos e SM em mulheres	Damaso É et al., 2024	
60+	F	Baixa	Sudeste, Sul, Centro-Oeste	SM na Pesquisa Nacional de Saúde	Ramires et al., 2018	
17–91	F	Baixa	Amazonas	Preditores de SM em adultos e idosos	Gouveia et al., 2021	
49	F	Superior completo	Brasil	Ultraprocessados e risco de SM	Canhada et al., 2023	
50+	F	-	Natal/RN	SM em idosos institucionalizados	Sales et al., 2018	
20+	F	Baixa	Pindoretama/NE	SM e risco de DCV, diabetes e pré-diabetes	Moreira et al., 2020	
45–65	M	Baixa	Florianópolis/SC	Atividade física e SM	Santos et	

					al., 2020	
40+	F	Baixa	Sul do Brasil	SM em trabalhadores de turnos fixos	Canuto et al., 2015	
60–79	F	>1 salário mínimo	Rio Branco/Acre	SM e fragilidade em idosos	de Souza et al., 2024	

Os mediadores inflamatórios desencadeados pela SM comprometem o metabolismo cerebral. Esses mediadores, ativados pela inflamação metabólica e por distúrbios microvasculares, podem danificar a substância branca e prejudicar a função cognitiva favorecendo o seu declínio (Kordestani-Moghadam et al., 2020). De acordo com Alfaro e colaboradores (2018) e Joo et al. (2018), os impactos da síndrome metabólica nas habilidades cognitivas envolveram uma redução na capacidade de tomada de decisão, comprometimento da função de memória e declínio no sistema de recompensa. Além disso, a diminuição da eficiência cognitiva pode afetar o indivíduo nas habilidades específicas.

Alguns profissionais da área de saúde e estudantes de psicologia ainda não têm conhecimento sobre a SM e sua relação com alguns transtornos psiquiátricos. Este estudo busca examinar a relação entre o eixo Hipotálamo-hipófise(pituitária)-adrenal (HPA) e a síndrome metabólica, investigando se sua desregulação está associada a alguns transtornos e quais os impactos mais significativos nas habilidades cognitivas.

A pesquisa foi conduzida com base em artigos internacionais de revisão da literatura, centrados em estudos quantitativos que seguem o método hipotético-dedutivo. Foram selecionados trabalhos publicados nos últimos dez anos, a partir de uma busca na base de dados da plataforma PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), utilizando “Síndrome Metabólica” como termo principal e os seguintes descritores: Depressão Atípica, Transtornos Psiquiátricos, Alterações Cognitivas e Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal, considerando suas respectivas associações.

2. A atividade aumentada do eixo HPA favorecendo a maior produção de cortisol e surgimento da Síndrome metabólica

O estresse crônico estimula, de forma intensa, o eixo HPA, resultando em aumento persistente do cortisol e favorecendo o desenvolvimento da síndrome metabólica. A regulação da inflamação depende da interação entre o sistema nervoso simpático, o eixo HPA e os receptores cerebrais, mas esse equilíbrio pode ser comprometido. Na obesidade, o estado inflamatório contínuo modifica o perfil dos macrófagos no tecido adiposo, o que contribui diretamente para a instalação da resistência à insulina.

2.1. Glicocorticoides e o Desenvolvimento da Resistência em Condições de Estresse Crônico

Os glicocorticoides exercem um papel fundamental na regulação da inflamação, sendo seus efeitos anti-inflamatórios amplamente reconhecidos e utilizados em aplicações clínicas há décadas (Barnes, 1998). Esses hormônios esteroides atuam como potentes supressores da resposta inflamatória, modulando a atividade de células imunes e a produção de citocinas próinflamatórias. No entanto, a exposição prolongada ao estresse crônico pode alterar significativamente essa dinâmica, promovendo um estado inflamatório sustentado e não resolvido dentro do Sistema Nervoso Central (SNC), (Rosada et al, 2024).

O mecanismo subjacente a esse fenômeno envolve o desenvolvimento gradual de resistência aos glicocorticoides, que ocorre quando as células imunes apresentam sensibilidade diminuída a esses hormônios. Como consequência, mesmo com níveis elevados de cortisol circulante, os efeitos anti-inflamatórios esperados não são alcançados, resultando na perpetuação do estado pró-inflamatório (Lightman; Conway-Campbell, 2010).

Conflitos sociais e situações de estresse promovem a ativação simultânea do Sistema Nervoso Simpático (SNS) e do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA). Esses dois sistemas atuam de forma coordenada para liberar norepinefrina (NE), que por sua vez regula positivamente a transcrição dos genes responsáveis pela resposta

imune pró-inflamatória, especificamente IL-1, IL-6 e TNF (Cohen et al., 2012; Kempter et al., 2021).

Em condições normais, o cortisol liberado durante a resposta ao estresse seria capaz de contrabalançar esses efeitos pró-inflamatórios, mantendo a homeostase do sistema.

No entanto, sob condições de estresse crônico, desenvolve-se um estado de resistência aos glicocorticoides que altera fundamentalmente a resposta de "luta ou fuga" frente a ameaças sociais. Como resultado, observa-se uma inflamação exagerada que contribui para a manutenção do estado pró-inflamatório. Este ciclo vicioso pode ter consequências significativas para a saúde mental e física, estando potencialmente associado ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, doenças neurodegenerativas e condições metabólicas como obesidade e diabetes tipo 2 (Rosada et al, 2024).

2.2. Interação entre SNS, Eixo HPA e Receptores Cerebrais no Controle da Inflamação

O Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o eixo Hipotálamo-Hipófise- Adrenal (HPA) desempenham papéis cruciais na regulação da homeostase da resposta imune inflamatória, particularmente no controle das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF α . O eixo HPA, especificamente, é responsável pela liberação de cortisol, um hormônio produzido em intensidades variadas ao longo do dia, seguindo um ritmo circadiano bem definido. Durante o período matutino, o cortisol promove o estado de alerta, regula o metabolismo, controla processos inflamatórios, mantém a pressão arterial e favorece o fornecimento de energia para o cérebro e músculos (Lightman; Conway-Campbell, 2010). No cérebro, o cortisol interage com dois tipos principais de receptores: os receptores de glicocorticoides (GRs) e os receptores mineralocorticoides (MRs). Essa interação é fundamental para a mediação dos efeitos do cortisol sobre a inflamação e outros processos fisiológicos (Groeneweg et al., 2012; Herman et al., 2016).

Receptores Mineralocorticoides (MRs). Localizados principalmente no sistema límbico; Alta afinidade por glicocorticoides (cortisol); Ocupados mesmo em situações não estressantes; Cruciais para efeitos não genômicos rápidos.

Receptores Glicocorticoides (GRs). Distribuídos por todo o cérebro; Menor afinidade por glicocorticoides; Ocupados apenas quando níveis de cortisol estão altos; Responsáveis pelos efeitos genômicos mais lentos.

Norepinefrina (NE) liberada pelo SNS atua rapidamente (em questão de minutos) para influenciar respostas fisiológicas e comportamentais, como a promoção do estado de alerta, vigilância e mobilização de recursos energéticos (Joëls; Baram, 2009). De forma similar, o cortisol possui efeitos não genômicos igualmente rápidos, expressos principalmente através da ativação dos receptores mineralocorticoides no hipocampo. Esses efeitos sinérgicos iniciais da NE e do cortisol são fundamentais para as respostas imediatas de luta ou fuga e para a rápida consolidação de memórias emocionais durante situações de estresse (Figura 01).

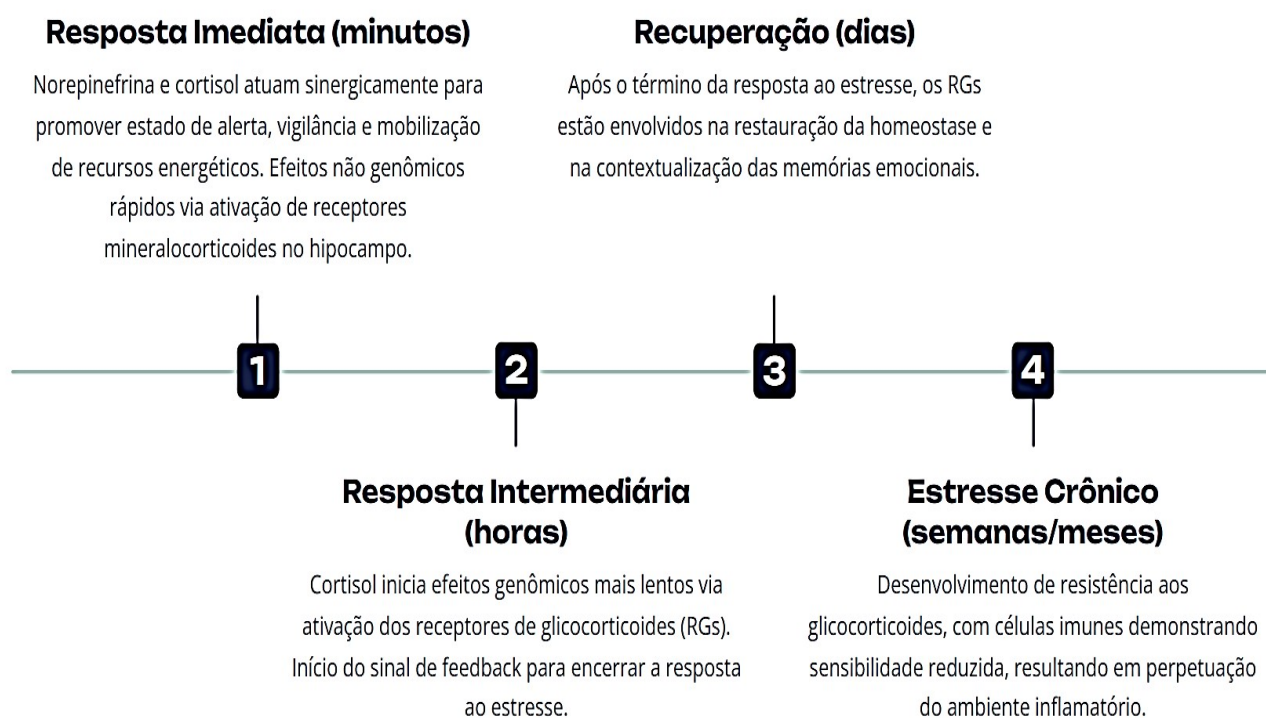


Figura 01. Resposta do corpo em relação aos níveis de Norepinefrina e cortisol em minutos, horas, dias e semanas.

O hipocampo e a amígdala, estruturas ricas em receptores de norepinefrina e receptores mineralocorticoides, são cruciais para esses processos.

Além dos efeitos rápidos, o cortisol exerce efeitos genômicos mais lentos, principalmente por meio da ativação dos receptores de glicocorticoides (RGs), conforme descrito por Joëls (2018). Os RGs iniciam um sinal de *feedback* que tem como função encerrar a resposta ao estresse. Após o término da resposta estressora, os RGs estão envolvidos na restauração da homeostase e na contextualização das memórias emocionais.

Em situações de estresse crônico, entretanto, as células imunes demonstram sensibilidade reduzida aos glicocorticoides, o que impede os efeitos anti-inflamatórios normalmente esperados, perpetuando assim um ambiente inflamatório constante (Cohen et al., 2012; Kempter et al., 2021). Esta resistência aos glicocorticoides representa um componente fundamental na compreensão da relação entre estresse crônico e diversas condições inflamatórias, incluindo aquelas associadas à obesidade e distúrbios metabólicos.

2.3. Obesidade, Inflamação e Alterações nos Macrófagos: Implicações para a Resistência à Insulina

Nas últimas duas décadas, pesquisas intensivas têm buscado elucidar os mecanismos que conectam a patogênese da obesidade à resistência à insulina e ao diabetes. Esses estudos revelaram uma estreita relação entre o excesso de nutrientes e a ativação do sistema imunológico inato nos principais órgãos relacionados à homeostase energética (Hotamisligil, 2006; Lumeng; Saltiel, 2011; Lackey; Olefsky, 2016). Evidências numerosas indicam que a inflamação ocorre como consequência da obesidade, e descobertas recentes sugerem que ela pode desempenhar um papel causal na geração de resistência à insulina, secreção defeituosa de insulina e interrupção de outros aspectos fundamentais da homeostase energética. A inflamação

induzida pela obesidade é única por envolver múltiplos órgãos simultaneamente, incluindo tecido adiposo, pâncreas, fígado, músculo esquelético, coração e cérebro, representando um desafio significativo para a compreensão dos mecanismos subjacentes e seus impactos no metabolismo (Hotamisligil, 2006; Lumeng; Saltiel, 2011).

A natureza da inflamação induzida pela obesidade difere substancialmente de outros paradigmas inflamatórios tradicionais, pois envolve a ativação tônica do sistema imunológico inato que impacta a homeostase metabólica, em alguns casos ao longo de toda a vida do indivíduo. Este processo inflamatório crônico também pode desencadear respostas mal-adaptativas, como fibrose e necrose tecidual, causando danos significativos aos tecidos afetados. Os depósitos adiposos em indivíduos magros contêm múltiplas células imunes que, conjuntamente, monitoram e mantêm a integridade e a sensibilidade hormonal dos adipócitos. Nestas condições, as células imunes operam em um estado geral Th2 ou tipo 2, controlando coordenadamente a integridade do tecido e o metabolismo através da regulação da atividade de subconjuntos específicos de linfócitos T. Estas células liberam uma cascata de citocinas que regulam outras células imunes, incluindo eosinófilos, mastócitos e outras células que mantêm os macrófagos residentes em um estado polarizado M2 ou alternadamente ativado (Lumeng et al., 2017). Por sua vez, os macrófagos polarizados M2 secretam IL-10 e possivelmente outras citocinas que contribuem para a manutenção da sensibilidade à insulina nos adipócitos (Figura 02).

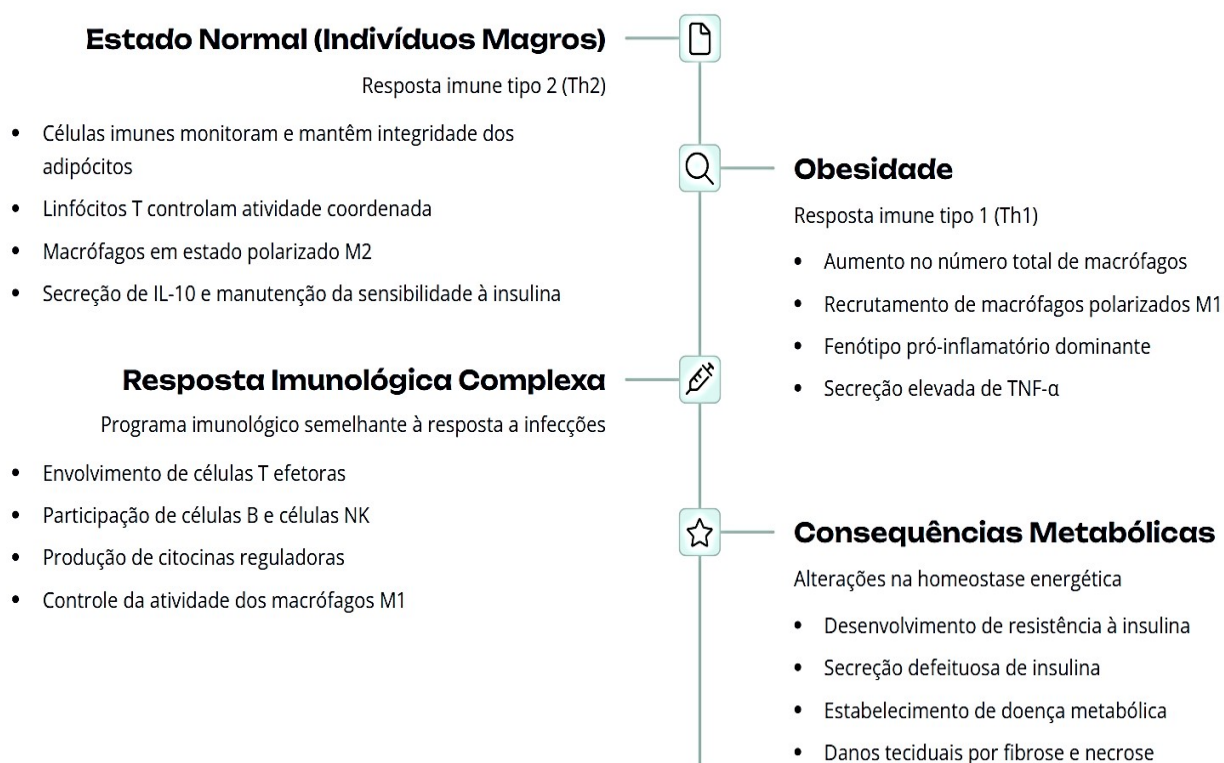


Figura 02. Resposta inflamatória de acordo com os diferentes estados corporais (Indivíduos magros e obesos).

Durante a obesidade, os macrófagos sofrem alterações drásticas, caracterizadas por um aumento significativo no seu número total, em grande parte devido ao recrutamento de macrófagos polarizados M1, que apresentam um fenótipo predominantemente pró-inflamatório e secretam citocinas como o TNF α . Este aumento no número de macrófagos, bem como a elevação da proporção de macrófagos M1 em relação aos M2, representa uma característica distintiva da inflamação do tecido adiposo associada à obesidade, estando diretamente relacionada ao desenvolvimento de resistência à insulina e doença metabólica (Lumeng et al., 2017). Os macrófagos atuam como efetores de um programa imunológico complexo desencadeado pela obesidade, caracterizado por uma resposta imune global Th1 ou tipo 1, que normalmente é ativada em resposta a infecções. No contexto da obesidade, entretanto, essa reação imune inicia uma resposta crônica no tecido adiposo, envolvendo diversas células T efectoras, células B, células NK e outras, que produzem citocinas reguladoras da atividade e acúmulo dos macrófagos M1 pró-inflamatórios (Lackey; Olefsky, 2016).

3. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal na síndrome metabólica e em alguns transtornos mentais

O estresse psicológico também pode desencadear uma resposta imune inata por meio da ativação do eixo HPA, levando ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Em pacientes psicóticos, a desregulação do eixo HPA relacionada à hipercortisolemia foi documentada, sugerindo que essa alteração pode estar envolvida no mecanismo fisiológico subjacente aos transtornos psicóticos (Bartolomeis et al., 2022).

O sistema neuroendócrino desempenha um papel essencial na manutenção da homeostase fisiológica e na adaptação ao estresse. Alterações nesse sistema podem resultar em graves desequilíbrios hormonais, frequentemente acompanhados por comprometimentos comportamentais. Diversos transtornos mentais apresentam disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, frequentemente acompanhadas por déficits de memória. Compreender o funcionamento do eixo HPA a partir do modelo biopsicossocial dos transtornos mentais é fundamental para analisar sua relação com a saúde mental e os impactos que pode causar na vida dos indivíduos (Carrasco; Van de Kar, 2003). Além disso, a desregulação do eixo HPA está fortemente associada ao desenvolvimento do transtorno depressivo maior (Du; Pang, 2015). Segundo Dostal (2017), o estresse pode ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), desencadeando mudanças na cognição e nas emoções. A interrupção do eixo HPA é a principal hipótese para o desenvolvimento da SM (Bouillon-Minois; Dutheil, 2022). Contudo, os estressores estimulam tanto o eixo HPA quanto o sistema imunológico, resultando em impactos na função cognitiva, no humor e na ansiedade. De fato, uma disfunção no eixo HPA aumenta os níveis de cortisol no sangue, aumentando os níveis de glicose e insulina, causando o aparecimento de resistência à insulina, a promoção de dislipidemia, pressão alta e adiposidade visceral (Bouillon-Minois; Dutheil, 2022). A disfunção do eixo HPA tem impacto nos ossos, doenças cardiovasculares e transtornos psiquiátricos. Além disso, o aumento da atividade desse eixo é uma das alterações

neurobiológicas mais frequentemente observadas em indivíduos com depressão (Dostal, 2017).

Após a exposição ao estresse, o fator liberador de corticotropina (CRF) é secretado pelo hipotálamo e transportado para a hipófise anterior, onde estimula a produção de adrenocorticotropina (ACTH). Esse hormônio, por sua vez, induz a síntese e liberação de glicocorticoides (GCs) pelo córtex adrenal. A desregulação do eixo HPA não apenas está associada a transtornos mentais, mas também pode prever o desenvolvimento de sintomas (Mannie; Harmer; Cowen, 2007; Goodyer; Herbert; Tamplin, 2003), a resistência ao tratamento (Juruena et al., 2009) e o risco de suicídio (Markianos et al., 2009), destacando a importância da regulação do estresse hormonal na psicopatologia. Essa desregulação é um achado comum no transtorno depressivo maior (TDM), com estudos apontando associações entre os níveis de cortisol e o comprometimento cognitivo em pacientes deprimidos (Vythilingam, et al., 2004; Gomes, et al., 2009; Hinkelmann et al. 2009), especialmente aqueles com sintomas psicóticos (Gomes, et al., 2006). Além disso, há evidências preliminares de que a disfunção do eixo HPA em pacientes com TDM pode ser modulada por meio de intervenções psicoterapêuticas, destacando a relevância do tratamento psicológico na regulação desse sistema (Yang et. al., 2009).

Segundo Bertollo e colegas (2025), os transtornos do neurodesenvolvimento, como o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e o Transtorno do Espectro Autista (TEA), compartilham mecanismos neurobiológicos com transtornos do humor, incluindo o Transtorno Depressivo Maior (TDM) e o Transtorno Bipolar (TB). Esses mecanismos envolvem suscetibilidades genéticas comuns, desregulação de neurotransmissores, neuroinflamação e disfunção do eixo HPA. Além disso, fatores ambientais, especialmente adversidades vividas na infância, agravam essas vulnerabilidades, contribuindo para a complexidade dos quadros clínicos e suas comorbidades.

Um estudo sobre o eixo HPA em pacientes com Transtorno de personalidade borderline (TPB) sugere que há pelo menos dois subgrupos distintos, com diferentes padrões endócrinos: um associado a traumas, com sensibilidade ao *feedback*

preservada ou aumentada e liberação reduzida de cortisol, e outro caracterizado por disfunção do eixo HPA, com aumento da liberação de cortisol e sensibilidade ao *feedback* diminuída (Wingenfeld et al., 2010).

A intensificação da atividade do eixo HPA tem sido associado também a esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos (Sheng et al., 2021). Mayo et al. (2017) sugerem que a exposição repetida ao estresse pode levar à sensibilização ao estresse e, conseqüentemente, à desregulação desse eixo. Os glicocorticoides, como o cortisol, desempenham um papel central na regulação do eixo HPA e são considerados potenciais marcadores biológicos do estresse. Em pacientes com psicose, níveis elevados de cortisol foram identificados, indicando que a exposição prolongada ao estresse pode tanto sensibilizar o eixo HPA quanto aumentar o risco de desenvolvimento de psicose (Maio et al., 2017). A hipersecreção de cortisol relacionada ao estresse pode contribuir diretamente para os sintomas psicóticos. Kazi e Hoque (2021) relataram que a administração de corticosteroides em indivíduos sem histórico psiquiátrico prévio pode induzir efeitos neuropsiquiátricos, como psicose aguda. Além disso, o aumento na liberação de glicocorticoides pode afetar diretamente a neurotransmissão dopaminérgica na via mesolímbica. Estudos conduzidos por Mikulska et al. (2021) indicam uma relação causal entre níveis elevados de cortisol e maior liberação de dopamina. Segundo Chaumette e colaboradores (2016), a exposição prolongada a níveis elevados de cortisol no sangue exerce um impacto significativo sobre a neurotransmissão dopaminérgica. A hiperatividade da via dopaminérgica mesolímbica está diretamente associada ao surgimento de sintomas positivos, como psicoses (Chaumette et al 2016). Além disso, na esquizofrenia, observa-se uma redução da atividade dopaminérgica na via mesocortical, especialmente no córtex pré-frontal, o que compromete funções cognitivas e contribui para a manifestação de sintomas negativos e cognitivos (Sapolsky, 2000; Chaumette et al 2016). O estresse psicológico também pode desencadear uma resposta imune inata por meio da ativação do eixo HPA, levando ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Em pacientes psicóticos, a desregulação do eixo HPA relacionada à hipercortisolemia foi documentada, sugerindo que essa alteração pode estar envolvida

no mecanismo fisiológico subjacente aos transtornos psicóticos (Bartolomeis et al., 2022).

Segundo Preessner e colegas (2017), indivíduos com transtorno bipolar (TB), frequentemente, apresentam uma disfunção na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, caracterizada por níveis elevados de cortisol ao longo do dia, redução da resposta ao despertar e maior reatividade ao estresse. O cortisol, liberado pelas glândulas suprarrenais em situações de estresse, atua como um potente agente anti-inflamatório (Vinson, 2009). Entretanto, o estresse crônico compromete os efeitos anti-inflamatórios hormonais (Cohen et al., 2012), enquanto processos inflamatórios podem intensificar a atividade do eixo HPA (Suarez; Sundry, 2017). Mondelli et al. (2015) sugerem que níveis elevados de cortisol e inflamação de baixo grau pode estar relacionados a uma pior resposta ao tratamento, quadros clínicos mais graves e desfechos negativos na saúde somática de pacientes com transtornos mentais severos.

4. Relação entre síndrome metabólica e depressão atípica

A ligação entre a síndrome metabólica e a depressão pode estar relacionada ao estilo de vida pouco saudável, frequentemente, adotado por indivíduos depressivos (Kinder et al., 2004), além da desregulação dos sistemas nervoso adrenocortical e autônomo (Chan; Cathomas; Russo, 2019). Ambos compartilham mecanismos fisiopatológicos, como níveis elevados de citocina pró-inflamatória e glicocorticoides (McIntyre et al., 2009).

A depressão apresenta manifestações clínicas distintas (Parker; Brotchie, 2009). Enquanto a depressão melancólica se caracteriza por perda de peso, redução do apetite, insônia e sentimento de culpa excessiva, a depressão atípica se manifesta com hipersonia, aumento do apetite, ganho de peso e reatividade do humor (*American Psychiatric Association*, 2022). Essa diferenciação entre subtipos ajuda a compreender melhor a relação entre SM e depressão.

De acordo com um estudo realizado por Onofre, Alves e Viana (2022), a SM está especificamente associada à depressão atípica, mas não à depressão melancólica nem a outros subtipos. O mesmo estudo enfatiza a importância de identificar essas características clínicas distintas para ampliar a compreensão da comorbidade entre SM e depressão, permitindo a elucidação de suas vias fisiopatológicas e contribuindo para estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento. Algumas evidências sugerem que características atípicas podem estar associadas a vulnerabilidades psicossociais, como adversidade precoce e neuroticismo (Lux; Kendler, 2010; Fried; Nesse, 2015), além de vulnerabilidades biológicas, incluindo a presença da SM. Compreender os múltiplos fatores que influenciam a saúde mental permite novas abordagens mais eficazes de prevenção e tratamento (Lamers, 2010).

Nos estudos de Lamers et al (2018), foi analisado se a síndrome metabólica e os indicadores de inflamações estavam relacionados a sintomas depressivos específicos dos perfis clínicos da depressão atípica e não atípica. A pesquisa com 808 participantes indicou que o aumento do apetite (associado à depressão atípica) e a insônia (ligada à depressão não atípica) estavam, de forma direta, conectados ao número de componentes da síndrome metabólica. Porém, somente o aumento do apetite, durante um episódio depressivo, foi diretamente associado a marcadores metabólicos e inflamatórios, sugerindo que esse sintoma pode ser um fator essencial de uma forma imunometabólica de depressão, visto que é o elemento central que atua como o principal aspecto que une a relação entre síndrome metabólica, depressão, inflamação e índice de massa corporal.

Os sintomas da depressão atípica ocorrem com maior frequência em mulheres do que em homens e são mais comuns durante o curso da depressão bipolar em comparação com outros tipos de depressão. Além disso, entre os pacientes com excesso de peso corporal, todos os sintomas de depressão atípica foram significativamente mais prevalentes naqueles que apresentavam depressão associada ao transtorno bipolar. Esses resultados sugerem uma possível interdependência entre

os sintomas da depressão atípica, o transtorno bipolar e a obesidade (Buzuk et al., 2016).

A *MATRICS Consensus Cognitive battery* (MCCB) é uma bateria cognitiva amplamente reconhecida, desenvolvida pelo Instituto Nacional de Saúde Mental para avaliar com precisão a cognição em indivíduos com esquizofrenia. Composta por sete domínios cognitivos, abrange diversas funções neurocognitivas essenciais (Kern et al., 2008). Pesquisas indicam que sua aplicação vai além da esquizofrenia, sendo também útil na avaliação da função cognitiva no transtorno depressivo maior. Segundo um estudo de Lu et al. (2023) que utilizou a MCCB, o grupo com depressão atípica obteve escores substancialmente inferiores em atenção/vigilância e cognição social em todos os domínios cognitivos quando comparado ao grupo sem depressão atípica. Além disso, atenção/vigilância e cognição social foram identificados como fatores positivos relevantes para a qualidade de vida, enquanto a presença de sintomas atípicos e a gravidade da depressão atuaram como influências negativas significativas.

5. Síndrome metabólica e outros transtornos psiquiátricos.

Uma pesquisa realizada por Penninx e Lange (2018) aponta que transtornos psiquiátricos implicam um risco elevado para o surgimento da SM. Esse risco aumentado é identificado em várias doenças mentais, como o transtorno depressivo maior (TDM), transtorno bipolar (TB), esquizofrenia, transtorno de ansiedade e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), o que ressalta a importância de estratégias multidisciplinares para tratar esses distúrbios.

A síndrome metabólica pode desempenhar um papel significativo no comprometimento cognitivo em indivíduos com esquizofrenia ((Bora; Akdede; Alptekin, 2017; Bosia, 2018). Além disso, essa condição representa um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) nessa população (Mitchell et al., 2013). A prevalência da síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia crônica é geralmente de duas a quatro vezes maior do que na população geral, tornando sua reversão um grande desafio (Eyler et al., 2018). Gerenciar precocemente o risco da SM em pacientes com esquizofrenia pode diminuir deficiências cognitivas relacionadas ao

processamento de informações. Eyler e colaboradores (2018) indicam que a terapia cognitiva, associada ao manejo da síndrome metabólica, pode contribuir para retardar o declínio cognitivo em pessoas com esquizofrenia.

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade é considerado um fator de risco para diversos componentes da síndrome metabólica, incluindo obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão, afetando tanto adultos quanto jovens (Landau e Pinhas-Hamoel, 2019). O TDAH e a obesidade estão interligados por fatores de estilo de vida, como hábitos alimentares irregulares, episódios de compulsão alimentar e um padrão de vida sedentário. Uma possível explicação para essa relação está ligada às características e sintomas do TDAH. Indivíduos com TDAH frequentemente apresentam dificuldades no planejamento, um controle de impulsos consideravelmente reduzido e uma menor capacidade de gerenciar sua alimentação em comparação com crianças sem o transtorno. Esses fatores podem contribuir para hábitos alimentares desordenados e para o desenvolvimento da obesidade (Reinblatt et al., 2015).

O transtorno bipolar é uma condição psiquiátrica severa caracterizada por episódios alternados ou mistos de mania e depressão, impactando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Além de sua alta prevalência, o TB está associado a taxas elevadas de incapacidade funcional e mortalidade (Nielson; Banner; Jensen, 2021). Os achados da pesquisa realizada por Vancampfort e colaboradores (2013) oferecem suporte à ideia de que indivíduos com transtorno bipolar estão em risco elevado de desenvolver síndrome metabólica, além de enfrentarem taxas significativas de mortalidade e morbidade cardiovascular. Isso indica a necessidade de supervisão constante, implementação de estratégias preventivas apropriadas e intervenção para os fatores de risco cardiometabólicos. Esses achados também indicam que o risco de síndrome metabólica é mais elevado entre os pacientes bipolares que utilizam medicamentos antipsicóticos.

Indivíduos com diagnóstico recente de transtorno bipolar, ao contrário de seus familiares diretos que não estão afetados, mostraram um aumento nas taxas de síndrome metabólica e resistência à insulina em relação a pessoas saudáveis (Coello et al., 2019). No mesmo estudo, os pacientes com transtorno bipolar apresentaram

uma circunferência abdominal maior, dislipidemia mais significativa e níveis de glicemia em jejum e insulina mais elevados quando comparados a indivíduos saudáveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome metabólica é uma condição de saúde que envolve vários fatores, sendo considerada bastante complexa. Seu impacto vai além da área clínica e metabólica, afetando os aspectos neurobiológicos e psiquiátricos da saúde. A estreita associação entre SM, obesidade e transtornos mentais como depressão, transtorno bipolar, esquizofrenia, TDAH e transtorno borderline, evidencia uma interconexão sustentada por mecanismos fisiopatológicos compartilhados, incluindo a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), processos neuroinflamatórios e alterações na neurotransmissão.

O agravamento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aliado ao crescimento na produção de cortisol, particularmente em casos de estresse crônico, exerce um papel crucial no surgimento da síndrome metabólica. Embora os glicocorticoides desempenhem papel essencial na regulação da inflamação e da homeostase energética, a exposição prolongada ao estresse induz resistência a esses hormônios, gerando um estado inflamatório crônico. Esse processo se agrava quando o eixo HPA é ativado juntamente com o sistema nervoso simpático, resultando em uma resposta inflamatória mais intensa. A resistência aos glicocorticoides prejudica os mecanismos anti-inflamatórios, contribuindo para a manutenção de processos inflamatórios tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. No contexto da obesidade, os efeitos dessa resistência se tornam particularmente evidentes, refletidos na alteração da polarização dos macrófagos do tecido adiposo e na predominância do fenótipo pró-inflamatório. Essa condição contribui diretamente para o desenvolvimento de resistência à insulina, alteração do metabolismo lipídico e aumento do risco de doenças metabólicas como diabetes tipo 2. Os achados discutidos ao longo do estudo indicam que o estresse crônico não é apenas um fator precipitante de alterações

neuroendócrinas e inflamatórias, mas também um elo fundamental entre saúde mental e distúrbios metabólicos.

A desregulação do eixo HPA, está relacionada a quadros depressivos graves, esquizofrenia e transtorno bipolar, além de contribuir significativamente para a progressão da SM. Esse desbalanço neuroendócrino pode afetar negativamente funções cognitivas, humor e resposta ao tratamento, agravando a qualidade de vida dos pacientes. Essas evidências reforçam a urgência de uma abordagem integrada e multidisciplinar que leve em conta fatores biológicos, ambientais e psicossociais. Essa variante depressiva, marcada por sintomas como hiperfagia e ganho de peso, pode configurar uma característica imunometabólica, ampliando as possibilidades de intervenção clínica personalizada.

Na esquizofrenia, observa-se elevada prevalência de SM, associada não só a comprometimentos cognitivos, como também ao aumento do risco cardiovascular. Assim, estratégias de intervenção precoce que integrem abordagens cognitivas e terapias metabólicas são essenciais. No TDAH, características como impulsividade e déficit no planejamento favorecem hábitos alimentares inadequados, elevando o risco de obesidade e distúrbios metabólicos. O reconhecimento dessas conexões pode viabilizar ações preventivas desde a infância. Fatores como resistência à insulina e dislipidemia indicam a necessidade de monitoramento cardiometabólico contínuo nessa população.

Diante da complexidade da síndrome metabólica e do seu estreito vínculo com alguns transtornos psiquiátricos, a psicologia é essencial para entender e lidar com essa condição. A interação entre fatores neuroendócrinos, inflamatórios e comportamentais mostra que profissionais de saúde mental devem prestar atenção não só aos sintomas psicológicos, mas também aos sinais metabólicos e as dificuldades emocionais. Terapias com base em evidências, como a terapia cognitivo-comportamental, o controle do estresse e programas que promovem a saúde mental, deve ajudar no equilíbrio do sistema HPA, na redução da inflamação no corpo e nas melhorias dos hábitos da vida. Além disso, fortalecer a capacidade de resistir ao estresse e oferecer apoio psicológico são importantes para prevenir o surgimento da

SM. Portanto, a psicologia amplia as opções de tratamento, promovendo uma abordagem unificada e focada no paciente.

REFERÊNCIAS:

ALFARO, F.J.; GAVRIELI, A.; SAADE-LEMUS, P. et al. White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: a review of diffusion tensor imaging. **Metabolism: clinical and Experimental**, Estados Unidos, v. 78, p. 52-68, jan, 2018. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.08.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28920863/>. Acesso em 15 de maio de 2025.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2022.

BARNES P.J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms.. **Clinical Science | Portland Press, Londres**, v. 94, n. 6, p. 557-572, jun, 1998; DOI: 10.1042/cs0940557. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9854452/>. Acesso em: 25 de jul de 2025.

BERTOLLO, A.G.; PUNTEL, C.F.; DA SILVA, B.V.; MARTINS, M.; BAGATINI, M.D.; IGNÁCIO, Z.M. Neurobiological Relationships Between Neurodevelopmental Disorders and Mood Disorders. **Brain Sciences**, Brasil, v. 15, n. 3, p. 1-19, mar, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11940368/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

BORA, E.; AKDEDE, B.B.; ALPTEKIN, K. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Psychological Medicine**, Cambridge: Cambridge University Press, v. 47, n. 6, p. 1030 – 1040, 2017. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28032535/>. Acesso em 12 de maio de 2025.

BOSIA, M.; BUONOCORE, M.; BECHI M. et al. Improving Cognition to Increase Treatment Efficacy in Schizophrenia: Effects of Metabolic Syndrome on Cognitive Remediation's Outcome. **Frontiers in Psychiatry**, Lausanne, Suíça, v. 9, n. 647, p. 1–10, dez, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30581395/>. Acesso em 15 de maio de 2025.

BOUILLON-MINOIS, J.B.; DUTHEIL, F. Biomarker of Stress, Metabolic Syndrome and Human Health. **Nutrients**, Basel, Suíça, v. 4, n. 14, p. 1 – 2, jul, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35889892/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

BUZUK, G.; LOJKO, D.; OWECKI, M.; RUCHALA, M.; RYBAKOWSKI, J. Depression with atypical features in various kinds of affective disorders. **Psychiatria Polska**, Cracóvia, v. 50, n. 4, p. 827-838, out. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27847931/>. Acesso em 28 de maio de 2025.

CARRASCO, G.A; VAN DE KAR, L.D. Neuroendocrine pharmacology of stress. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdã: Elsevier, v. 463, n. 1-3, p. 235-272, mar. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12600714/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

CHAN, K.L.; CATHOMAS, F.; RUSSO, S.J. Central and Peripheral Inflammation Link Metabolic Syndrome and Major Depressive Disorder. **Physiology**, Bethesda, v. 34, n. 2, p. 123–133, mar. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30724127/>. Acesso em 16 de maio de 2025.

CHAUMETTE, B.; KEBIR, O.; MAM-LAM-FOOK, C. et al. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford: Elsevier, v. 63, p. 262-270, mar. 2016. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26520686/>. Acesso em 27 de maio de 2025.

COELLO, K.; VINBERG, M.; KNOP, F.K.; PEDERSEN, B.K. et al. Metabolic profile in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. **International Journal of Bipolar Disorders**, Heidelberg: Alemanha, v. 7, n. 1, p. 1-13, abr. 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6443746/>. Acesso em 28 de maio de 2025.

COHEN, S.; JANICKI-DEVERTS, D.; DOYLE, W.J. et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. **Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America**, Washington, v. 109, n. 16, p. 5995–5999, abr. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22474371/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

DE BARTOLOMEIS, A.; BARONE, A.; VELLUCCI, L. et al. Inflammation, Aberrant Glutamate-Dopamine Interaction, and Post-synaptic Changes: Translational Relevance for Schizophrenia and Antipsychotic Treatment: a Systematic Review. **Molecular Neurobiology**, Nova York, v. 59, n. 10, p. 6.460–6.501, ago. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35963926/>. Acesso em 14 de maio de 2025.

DOSTAL, C.R.; CARSON, S. M.; KELLEY, K.W.; FREUND, G.G.; MCCUSKER, R.H. Glial and tissue-specific regulation of *Kynurenine Pathway* dioxygenases by acute stress of mice. **Neurobiology of Stress**, Amsterdã, v. 7, p. 1–15, mar. 2017. doi: 10.1016/j.ynstr.2017.02.002. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10853571/>. Acesso em 07 de maio de 2025.

DU, X.; PANG, T.Y. Is Dysregulation of the HPA-Axis a Core Pathophysiology Mediating Co-Morbid Depression in Neurodegenerative Diseases ? **Frontiers In Psychiatry**, Lausanne, Suíça, v. 6, n. 32, p. 1–33, mar. 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4353372/> Acessado em: 07 de maio de 2025.

EYLER, L.T.; JESTE, D.V. Aging of the body and the brain in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, Amsterdam, v. 196, p. 1-3, mar. 2018. doi: 10.1016/j.schres.2017.11.036. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229204/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

FRIED, E.I.; NESSE, R.M. Depression sum-scores don't add up: why analyzing specific depression symptoms is essential. **BMC Medicine**, Londres, v. 13, n. 72, p. 1 - 11, abr. 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4386095/>. Acesso em: 16 de maio de 2025.

GIL, K.; RADZIŁŁOWICZ, P.; ZDROJEWSKI, T. et al. Relationship between the prevalence of depressive symptoms and metabolic syndrome. Results of the SOPKARD Project. **Kardiologia Polska**, Varsóvia, Polônia, v. 64, n. 5, p. 464-469, maio. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16752328/> Acesso em 16 de maio de 2025.

GOMEZ, R.G.; FLEMING, S.H.; KELLER, J.; FLORES, B.; KENNA, H.; DEBATTISTA, C.; SOLVASON, B. SCHATZBERG, A.F. The neuropsychological profile of psychotic major depression and its relation to cortisol. **Biological Psychiatry**, Amsterdam, v. 60, n. 5, p. 472-478, set. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16483550/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

GOMEZ, R.G.; POSENER, J.A.; KELLER, J. et al. Effects of major depression diagnosis and cortisol levels on indices of neurocognitive function. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v. 34, n. 7, p. 1012-1018, jul. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19261389/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

GOODYER, I.M.; HERBERT, J.; TAMPLIN, A. Psychoendocrine antecedents of persistent first-episode major depression in adolescents: a community-based longitudinal enquiry. **Psychological Medicine**, Cambridge, v. 33, n. 4, p. 601-610, jul. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12785462/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

GROVER, S.; NEBHINANI, N.; CHAKRABARTI, S. et al. Cardiac risk factors and metabolic syndrome in patients with schizophrenia admitted to a general hospital psychiatric unit. **Indian Journal of Psychiatry**, Mumbai, Índia, v. 56, n. 14, p. 371-376, out-dez. 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4279295/>. Acesso em 30 de abr de 2025.

HINKELMANN, K.; MORITZ, S.; BOTZENHARDT, J.; RIEDESEL, K.; WIEDEMANN, K.; KELLNER, M.; OTTE, C. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. **Biological Psychiatry**, Amsterdam, v. 66, n. 9, p. 879-885, nov. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19709646/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, London, v. 444, n. 7121, p. 860-867, dez. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167474/>. Acesso em 18 de maio de 2025.

HOTRA, N.; KULHARA, P.; CHAKRABARTI, S.; GROVER, S. A prospective, longitudinal study of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdã, v. 150, n. 2, p. 653-658, maio. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23608117/>. Acesso em 30 de abr 2025.

HU, Y.; ZHU, Y.; LIAN, N.; CHEN, M.; BARTKE, A.; YUAN, R. Metabolic Syndrome and Skin Diseases. **Frontiers in Endocrinology (Lausanne)**, Lausanne, Suíça, v. 10, p. 1 - 13, nov. 2019. doi: 10.3389/fendo.2019.00788. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31824416/>. Acesso em 10 de maio de 2025.

JOO, S.H.; YUN, S.H.; KANG, D.W.; HAHN, C.; LIM, H.K.; LEE, CU. Body Mass Index in Mild Cognitive Impairment According to Age, Sex, Cognitive Intervention, and Hypertension and Risk of Progression to Alzheimer's Disease. **Frontiers in Psychiatry**, Lausanne, Suíça, v. 9, n. 142, p. 1-8, abr. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719518/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

JURUENA, M.F.; PARIANTE, C.M.; PAPADOPOULOS, A.S.; POON, L.; LIGHTMAN, S.; CLEARE, A.J. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in

treatment resistance. **The British Journal of Psychiatry**, Londres, v. 194, n. 4, p. 342-349, abr. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336786/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

KAHL, K.G.; GREGGERSEN, W.; SCHWEIGER, U.; CORDES, J.; BALIJEPALLI, C.; LÖSCH, C.; MOEBUS, S. Prevalence of the metabolic syndrome in unipolar major depression. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, Heidelberg, Alemanha, v. 262, n. 4, p. 313–320, jul. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22183567/>. Acesso em 29 de abr 2025.

KAZI, S.E.; HOQUE, S. Acute Psychosis Following Corticosteroid Administration. **Cureus**, San Francisco, EUA, v. 3, n. 9, p. 1–5, set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34692307/>. Acesso em 16 de maio de 2025.

KERN, R.S.; NUECHTERLEIN, K.H.; GREEN, M.F.; BAADE, L.E. et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. **The American Journal of Psychiatry**, Washington, v. 165, n. 2, p. 214-220, fev. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172018/>. Acesso em 28 de maio de 2025.

KINDER, L.S.; CARNETHON, M.R.; PALANIAPPAN, L.P.; KING, A.C; FORTMANN, S.P. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Psychosomatic Medicine**, Philadelphia, v. 66, n. 3, p. 316-322, maio/jun. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15184689/>. Acesso em 16 de maio de 2025.

KORDESTANI-MOGHADAM, P.; ASSARI, S.; NOURIYENGEJEH, S.; MOHAMMADIPOUR, F.; POURABBASI, A. Cognitive Impairments and Associated Structural Brain Changes in Metabolic Syndrome and Implications of Neurocognitive Intervention. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, v. 29, n. 3, p. 174-179, set. 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7539347/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

LACKEY, D. E.; OLEFSKY, J. M. Regulation of metabolism by the innate immune system. **Nature Reviews Endocrinology**, San Diego, v. 12, n. 1, p. 15-28, jan. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26553134/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

LAMERS, F.; DE JONGE, P.; NOLEN, W.A.; SMIT, J.H.; ZITMAN, F.G.; BEEKMAN, A.T.; PENNINX, B.W. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **The Journal of Clinical Psychiatry**, New York, v. 71, n. 12, p. 1582–1589, dez. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20673552/>. Acesso em 13 de maio de 2025.

LAMERS, F.; MILANESCHI, Y.; DE JONGE, P.; GILTAY, E.J.; PENNINX, B.W.J.H. Metabolic and inflammatory markers: associations with individual depressive symptoms. **Psychological Medicine**, Cambridge, v. 48, n. 7, p. 1102–1110, maio. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889804/>. Acesso em 27 de maio de 2025.

LANDAU, Z.; PINHAS-HAMIEL, O. Attention Deficit/Hyperactivity, the Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. **Current Diabetes Reports**, Cham, Suíça, v. 19, n. 46, p. 1-9, jun. 2019. Disponível: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-019-1174-x>. Acesso em 28 de maio de 2025.

LIGHTMAN, SL; CONWAY-CAMPBELL, BL. The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 11, p. 710–718, out. 2010.

DOI: 10.1038/nrn2914. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842176/>. Acesso em 19 de maio de 2025.

LU, W.; ZHANG, H.; ZHOU, R.; DING, L. et al. Differences in cognitive functions of atypical and non-atypical depression based on propensity score matching. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdã, v. 325, p. 732-738, mar. 2023. DOI: 10.1016/j.jad.2023.01.071. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36690082/>. Acesso em 28 de maio de 2025.

LUMENG, C. N. et al. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **Journal of Clinical Investigation, Ann Arbor**, New York, v. 117, n. 1, p. 166-179, jan. 2017. DOI: 10.1172/JCI29881 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17200717/>. Acesso em 19 de maio de 2025.

LUMENG, C. N.; SALTIEL, A. R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. **Journal of Clinical Investigation, Ann Arbor**, New York, v. 121, n. 6, p. 2111-2117, jun. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21633179/>. Acesso em 19 de maio de 2025.

LUX, V.; KENDLER, K.S. Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. **Psychological Medicine**, Cambridge, v. 40, n. 10, p. 1679– 690, jan. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20059797/>. Acesso em 16 de maio de 2025.

MANNIE, Z.N.; HARMER, C.J.; COWEN, P.J. Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression. **The American Journal of Psychiatry**, Washington, v. 164, n. 4, p. 617 - 621, abr. 2007. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17403975/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

MARKIANOS, M.; TRIPODIANAKIS, J.; ISTIKOGLU, C. et al. Suicide attempt by jumping: a study of gonadal axis hormones in male suicide attempters versus men who fell by accident. **Psychiatry Research**, Amsterdã, v. 170, n. 1, p. 82–85, jan. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19781790/> Acesso em 17 de maio de 2025.

MAYO, D.; COREY, S.; KELLY, L.H. et al. The Role of Trauma and Stressful Life Events among Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: A Review. **Frontiers In Psychiatry**, Lausanne, v. 8, p. 55, abr. 2017. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00055. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28473776/>. Acesso em 14 de Maio de 2025.

MCINTYRE, R.S; RASGON, N.L.; KEMP D.E; NGUYEN, H.T. et al. Metabolic syndrome and major depressive disorder: co-occurrence and pathophysiologic overlap. **Current Diabetes Reports**, Cham, v. 9, n.1, p. 51-59, fev. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19192425/>. Acesso em: 16 de maio de 2025.

MIKULSKA, J.; JUSZCZYK, G.; GAWROŃSKA-GRZYWACZ, M.; HERBET, M. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. **Brain Sciences**, Basel, v. 11, n. 10, p. 1-28, set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34679364/>. Acesso em 14 de maio de 2025.

MITCHELL, A.J.; VANCAMPFORT, D.; SWEERS, K. et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Bulletin**, Oxford, v. 39, n. 2, p. 306-318, mar. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22207632> . Acesso em 14 de maio de 2025.

MONDELLI, V.; DAZZAN, P., HEPGUL, N. et al. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: The role of stress and of antipsychotic treatment. **Schizophrenia Research**, Amsterdam, v. 116, n. 2-3, p. 234-242, ago. 2010. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996409003922>. Disponível: Acesso em 17 de maio de 2025.

NIELSEN, R.E.; BANNER, J.; JENSEN, S.E. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. **Nature Reviews Cardiology**, Londres, v.18, n. 2, p. 136-145, fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33128044/>. Acesso em 28 de maio de 2025.

ONOFRE, F. L.; ALVES S. D.; VIANA, M.C. **Actas Españolas Psiquiatria**, Espanha, v. 50, n. 6, p. 266-275, nov. 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10803863/>. Acesso em: 16 de maio de 2025.

PARKER, G.; BROTHIE, H. Depressão maior suscita questionamento maior [Major depression invites major concerns]. **Brazilian Journal of Psychiatry**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 3 - 6, jan-mar. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565149/>. Acesso em 16 de maio de 2025.

PENNINX, B.W.J.H.; LANGE, S.M.M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. **Dialogues Clinical Neuroscience**, Paris, v. 20, n. 1, p. 63-73, mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946213/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

PRUESSNER, M.; CULLEN, A.E.; AAS, M.; WALKER, E.F. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. **Neuroscience Biobehavioral Review**, Oxford, v. 73, p. 191– 218, mar. 2017. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763416301713?via%3Dihub>. Acesso em 17 de maio de 2025.

REINBLATT, S.P.; MAHONE, E.M.; TANOFKY-KRAFF, M.; LEE-WINN, A.E. et al. Pediatric loss of control eating syndrome: Association with attention-deficit/hyperactivity disorder and impulsivity. **International Journal of Eating Disorders**, Hoboken, v. 48, n. 6, p. 580-588, dez. 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4607309/>. Acesso em 28 de maio de 2025.

ROSADA C.; LIPKA R.; METZ S.; OTTE C.; HEEKEREN H.; E WINGENFELD K. Effects of stress-related neuromodulators on amygdala and hippocampus resting state functional connectivity. **Journal of Psychopharmacology**, Londres, v 38, n.7, p. 604–614, jul. 2024. Disponível em: [doi.org/10.1177/02698811241260972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38902928/). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38902928/>. Acessado em: 27 de jun de 2025.

SAKLAYEN, M.G. A epidemia global da síndrome metabólica. **Current Hypertension Reporter**, Cham, v. 20, n. 2, p. 1 – 8, fev. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480368/>. Acesso em: 16 de maio de 2025.

SAPOLSKY, R.M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v. 57, n. 10, p. 925-935, out. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015810/>. Acesso em 27 de maio de 2025.

SHENG, J.A.; BALES, N.J.; MYERS, S.A.; BAUTISTA, A.I.; ROUEINFAR, M.; HALE, T.M.; HANDA, R.J. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, Lausanne, v. 14, n. 601939, p. 1-21, jan 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7838595/>. Acessado em 15 de maio de 2025.

SUAREZ, E.C.; SUNDY, J.S. The cortisol: C-reactive protein ratio and negative affect reactivity in depressed adults. **Health Psychology**, Washington, v. 36, n. 9, p. 852 - 862, set. 2017. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28650200/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

VANCAMPFORT, D.; VANSTEELANDT, K.; CORRELL, C.U.; MITCHELL, A.J. et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. **The American Journal Psychiatry**, Washington, v. 170, n. 3, p. 265–274, mar. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23361837/>. Acesso em 28 de maio de 2025.

VINSON, P. G. The adrenal cortex and life. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Amsterdã, v. 300, n. 1-2, p. 2–6, dez. 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030372070800405X>. Acesso em 17 de maio de 2025.

VYTHILINGAM, M.; VERMETTEN, E.; ANDERSON, G.M. et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. **Biological Psychiatry**, Amsterdã, v. 56, n. 2, p. 101-112, jul. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231442/>. Acesso em 17 de maio de 2025.

WINGENFELD, K.; SPITZER, C.; RULLKÖTTER, N.; LÖWE, B. Borderline personality disorder: hypothalamu/s pituitary adrenal axis and findings from neuroimaging studies. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v. 35, n. 1, p. 154 - 170, jan. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19837517/>. Acessado 17 de maio de 2025.

YANG, T.T.; HSIAO, F.H.; WANG, K.C. et al. The effect of psychotherapy added to pharmacotherapy on cortisol responses in outpatients with major depressive disorder. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, Philadelphia, v. 197, n. 6, p. 401–406, jun. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19525739/>. Acesso em 15 de maio de 2025.