

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

Capítulo 12

INFLAMAÇÃO HIPOTALÂMICA NA OBESIDADE: BASES NEUROENDÓCRINAS E MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

ARIELE DE SENNA POLTOZI¹
LUISA PICCOLO FUMACO SNEL¹
NICOLY CAMILO VARELA¹
BÁRBARA SCHWERZ GALBINSKI¹
MANOELA COSTA OLIVEIRA¹
SÉRGIO LUIZ WESTPHALEN¹
CAMILA FELIPINI GUERRA¹
JULIA ALMEIDA VARELLA¹
MARIA EDUARDA BURGEL FLECK¹

¹Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas/RS.

Palavras-chave: Inflamação; Hipotálamo; Obesidade.

DOI

10.59290/0009121624

EDITORA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A obesidade consolidou-se como uma doença crônica, multifatorial e progressiva, cuja fisiopatologia transcende o tradicional desequilíbrio entre ingestão e gasto energético. A expansão disfuncional do tecido adiposo desencadeia um estado de inflamação sistêmica crônica de baixo grau, denominado metaflamação, que repercute sobre múltiplos órgãos e, de modo particular, sobre o sistema nervoso central (HOTAMISLIGIL, 2017).

Nesse cenário, o hipotálamo, estrutura central na integração neuroendócrina da homeostase energética, torna-se alvo de um processo inflamatório próprio: a neuroinflamação hipotalâmica. Conceitualmente, a inflamação hipotalâmica corresponde à ativação de vias inflamatórias intracelulares em núcleos reguladores do balanço energético, sobretudo no núcleo arqueado, em resposta ao excesso nutricional, em especial ao consumo crônico de ácidos graxos saturados (MILANSKI *et al.*, 2009; JAIS; BRÜNING, 2017).

A relevância clínica desse fenômeno reside no fato de que a persistência das vias inflamatórias centrais, como NF- κ B e JNK, induz resistência hipotalâmica à leptina e à insulina por meio da superexpressão de moléculas inibitórias, como SOCS3 e PTP1B, comprometendo a transdução do sinal anorexigênico nos neurônios hipotalâmicos. O resultado é a falha na ativação dos neurônios anorexigênicos POMC/CART e a manutenção da atividade dos neurônios orexigênicos NPY/AgRP, o que favorece a hiperfagia, a redução do gasto energético e a perpetuação do balanço energético positivo (SOLINAS; BECATTINI, 2017). Evidências de neuroimagem demonstram, ainda, que a gliose hipotalâmica é detectável em humanos com obesidade e se associa à resistência insulínica e ao diabetes, reforçando a tradução

clínica do fenômeno (SEWAYBRICKER *et al.*, 2023).

A neuroinflamação hipotalâmica participa ativamente da gênese e da manutenção da obesidade e de suas comorbidades, repercutindo sobre o metabolismo glicídico e lipídico e contribuindo para a resistência insulínica periférica, a síndrome metabólica e o diabetes mellitus tipo 2. Diante disso, este capítulo tem por objetivo revisar as bases neuroendócrinas e os mecanismos fisiopatológicos da inflamação hipotalâmica na obesidade, abordando a organização funcional dos núcleos hipotalâmicos, o controle neuroendócrino da fome e da saciedade, os mecanismos celulares e moleculares da neuroinflamação, suas repercussões sobre as principais doenças metabólicas e as perspectivas terapêuticas emergentes voltadas à modulação neuroimune.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, realizada entre os meses de setembro e novembro de 2025, por meio de buscas nas bases de dados PubMed/MEDLINE e SciELO, complementadas pela base de conhecimento clínico UpToDate e por livros-texto recentes de fisiologia e endocrinologia. Foram utilizados os descritores, isolados e combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, nos idiomas português e inglês: “*hypothalamic inflammation*”, “*obesity*”, “*arcuate nucleus*”, “*leptin resistance*”, “*neuroinflammation*” e “*metabolic syndrome*”.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais e de revisão publicados preferencialmente nos últimos quinze anos, nos idiomas português, inglês ou espanhol, disponibilizados na íntegra e que abordassem diretamente os mecanismos neuroendócrinos e fisiopatológicos da inflamação hipotalâmica na obesidade. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados,

disponibilizados apenas na forma de resumo e que não contemplassem diretamente a temática proposta. Após a aplicação dos critérios de seleção, os estudos remanescentes foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados, sendo os resultados apresentados de forma descritiva e organizados em categorias temáticas: bases neuroendócrinas do controle do apetite, vias moleculares da neuroinflamação e repercussões metabólicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A inflamação hipotalâmica desempenha papel central na fisiopatologia da obesidade, ocorrendo principalmente no núcleo arqueado do hipotálamo, região responsável pelo controle da fome e do gasto energético. Esse processo é iniciado pela ativação da micróglia e dos astrócitos em resposta ao excesso de ácidos graxos provenientes de dietas hiperlipídicas, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (DE SOUZA *et al.*, 2018). Essas moléculas amplificam a neuroinflamação e comprometem a sinalização da leptina e da insulina, favorecendo a resistência hormonal, o aumento da ingestão alimentar e o ganho de peso. Paralelamente, o excesso de nutrientes promove estresse oxidativo, caracterizado pela produção elevada de espécies reativas de oxigênio (ROS), que intensificam a inflamação e causam danos celulares. A interação entre células gliais, citocinas inflamatórias e estresse oxidativo estabelece um estado de neuroinflamação crônica que desregula a homeostase energética e contribui para o desenvolvimento e a manutenção da obesidade.

Vias moleculares

Em nível intracelular, a neuroinflamação hipotalâmica é causada principalmente pela ativação das vias NF- κ B e JNK, consideradas

mediadoras centrais da inflamação metabólica. A via NF- κ B é ativada pelo excesso nutricional e promove a transcrição de genes pró-inflamatórios, além de induzir moléculas inibidoras da sinalização hormonal, como a SOCS3, contribuindo para a resistência à leptina e à insulina. Ao mesmo tempo, a via JNK é ativada por citocinas inflamatórias e sinais de estresse celular, tendo papel importante na resistência insulínica por meio da fosforilação inibitória do IRS-1. Evidências experimentais demonstram que a ativação dessas vias pode ocorrer precocemente com a exposição à dieta hiperlipídica, mesmo antes do estabelecimento da obesidade, sugerindo sua participação direta na desregulação do balanço energético (ZHANG *et al.*, 2008; JAIS; BRÜNING, 2017; RORATO *et al.*, 2017; SOLINAS; BECATTINI, 2017).

A ativação repetida dessas vias inflamatórias relaciona-se a mecanismos de estresse celular induzidos pelo excesso de nutrientes. O estresse do retículo endoplasmático, ocasionado pelo acúmulo de proteínas mal dobradas, ativa a resposta a proteínas mal dobradas (*unfolded protein response*, UPR), mediada pelas proteínas PERK, IRE1 e ATF6. Embora inicialmente represente uma tentativa de adaptação, sua ativação crônica estimula as vias NF- κ B e JNK, ampliando a resposta inflamatória (LEE; OZCAN, 2014; AJOOBABADY *et al.*, 2022). Em paralelo, a sobrecarga nutricional compromete a função mitocondrial, reduzindo a eficiência energética da célula e aumentando a produção de ROS. Esse processo intensifica o estresse celular e perpetua a ativação das vias inflamatórias, estabelecendo um ciclo de retroalimentação entre disfunção mitocondrial, estresse do retículo endoplasmático e inflamação crônica. Consequentemente, ocorre piora progressiva da capacidade do hipotálamo de responder adequadamente aos sinais periféricos envolvidos na regulação da ingestão alimentar e do gasto energético, favo-

recendo a progressão da obesidade (CUNARRO *et al.*, 2018).

Bases neuroendócrinas do controle do apetite

O hipotálamo integra sinais neuroendócrinos provenientes do tecido adiposo, do trato gastrointestinal e de órgãos endócrinos para regular o balanço energético, a fome e o gasto calórico. Entre esses sinais, a leptina, produzida pelos adipócitos, exerce papel central ao informar o sistema nervoso central sobre o estado das reservas energéticas corporais. Em condições fisiológicas, a leptina ativa vias anorexigênicas e inibe vias orexigênicas no hipotálamo, reduzindo a ingestão alimentar. Entretanto, na obesidade, processos inflamatórios hipotalâmicos favorecem o desenvolvimento de resistência à leptina, comprometendo a percepção adequada dos estoques energéticos e contribuindo para a manutenção do excesso de peso (HU; ZHU; GONG, 2025). Além disso, alterações nos eixos neuroendócrinos, especialmente no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, podem resultar em redução dos níveis circulantes de T3 e T4 durante a perda ponderal, configurando um estado semelhante ao eutireoidismo doente, que reduz o gasto energético e dificulta a manutenção do peso perdido (PERREAULT; ROSENBAUM, 2026).

Os hormônios gastrointestinais também participam de forma decisiva da regulação neuroendócrina do apetite. A grelina, produzida principalmente pelo estômago, é o principal hormônio orexigênico periférico, estimulando neurônios hipotalâmicos associados à fome, como aqueles que expressam neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo relacionado ao Agouti (AgRP). Em contrapartida, hormônios anorexigênicos como o GLP-1, a colecistocinina (CCK) e o peptídeo YY promovem saciedade, reduzem a ingestão alimentar e retardam o esvaziamento gástrico. A integração desses

sinais ocorre em circuitos hipotalâmicos que envolvem neurônios POMC/ α -MSH e receptores melanocortínicos, especialmente o MC4R, fundamentais para o controle da homeostase energética. Na obesidade, a inflamação hipotalâmica pode comprometer essas vias regulatórias, favorecendo a hiperfagia, as alterações metabólicas e a perpetuação do ganho de peso (PERREAULT; ROSENBAUM, 2026).

Inflamação hipotalâmica e doenças metabólicas

A inflamação crônica no hipotálamo provoca uma desregulação dos mecanismos centrais envolvidos na homeostase energética, induzindo um estado de resistência à leptina e à insulina (SONNEFELD *et al.*, 2023). Tal disfunção compromete a função integrativa do núcleo arqueado, responsável por integrar sinais periféricos relacionados ao balanço energético, resultando em prejuízo no controle da fome e da saciedade, além de redução do gasto calórico (HU; ZHU; GONG, 2025). Nesse sentido, observa-se redução da ativação dos neurônios POMC/CART, responsáveis pela saciedade, e manutenção da ação dos neurônios NPY/AgRP, atrelados à fome persistente. A hiperfagia e o superávit calórico elevam a quantidade de gordura corporal, o que, por sua vez, aumenta a leptina produzida e circulante no sangue, configurando uma hiperleptinemia paradoxal: apesar dos níveis elevados de leptina, há resistência central ao hormônio, gerando, em um ciclo vicioso, mais fome e mais obesidade (WEN *et al.*, 2022). Evidências recentes sugerem que a neuroinflamação hipotalâmica pode não ser apenas consequência da obesidade manifesta, mas também antecessora de seu desenvolvimento.

Essa resistência hormonal central desempenha papel importante no desenvolvimento de alterações metabólicas sistêmicas, pois a desregulação neural do metabolismo de glicídios e

lipídios favorece o surgimento da resistência insulínica periférica, que compromete a homeostase da glicose e contribui para a instalação do diabetes mellitus tipo 2. O cenário descrito configura a síndrome metabólica, caracterizada por hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial sistêmica (WEN *et al.*, 2022; HU; ZHU; GONG, 2025). A tradução clínica desses achados experimentais foi reforçada por estudos de ressonância magnética quantitativa, que demonstraram gliose mediobasal hipotalâmica em adultos e crianças com obesidade, associada de forma independente da adiposidade à resistência insulínica e à progressão da disglícemia, evidenciando que a inflamação hipotalâmica é um fenômeno precoce e clinicamente relevante na história natural da obesidade (SEWAYBRI-CKER *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A inflamação hipotalâmica representa um elo fisiopatológico central entre o excesso

nutricional e a desregulação da homeostase energética na obesidade. A ativação da microglia e dos astrócitos no núcleo arqueado, mediada pelas vias NF- κ B e JNK e amplificada pelo estresse do retículo endoplasmático e pela disfunção mitocondrial, induz resistência central à leptina e à insulina, perpetuando a hiperfagia, o ganho de peso e a progressão para a síndrome metabólica e o diabetes mellitus tipo 2. Os achados de neuroimagem em humanos reforçam que esse processo é precoce e clinicamente relevante, podendo preceder a própria instalação da obesidade. Compreender essas bases neuroendócrinas abre caminho para estratégias terapêuticas voltadas à modulação neuroimune, capazes de interromper o ciclo vicioso entre inflamação e desequilíbrio energético. Novos estudos, contudo, são necessários para validar alvos terapêuticos específicos e traduzir esse conhecimento em intervenções clínicas eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AJOOLABADY, A. *et al.* ER stress in obesity pathogenesis and management. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 43, n. 2, p. 97–109, 2022. DOI: 10.1016/j.tips.2021.11.011.
- CUNARRO, J. *et al.* Hypothalamic mitochondrial dysfunction as a target in obesity and metabolic disease. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, art. 283, 2018. DOI: 10.3389/fendo.2018.00283.
- DE SOUZA, C. T. *et al.* Hypothalamic microglial activation in obesity: a mini-review. *Frontiers in Neuroscience*, v. 12, art. 846, 2018. DOI: 10.3389/fnins.2018.00846.
- HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, v. 542, n. 7640, p. 177–185, 2017. DOI: 10.1038/nature21363.
- HU, W.; ZHU, H.; GONG, F. Leptin and leptin resistance in obesity: current evidence, mechanisms and future directions. *Endocrine Connections*, v. 14, e250521, 2025. DOI: 10.1530/EC-25-0521.
- JAIS, A.; BRÜNING, J. C. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, v. 127, n. 1, p. 24–32, 2017. DOI: 10.1172/JCI88878.
- LEE, J.; OZCAN, U. Unfolded protein response signaling and metabolic diseases. *Journal of Biological Chemistry*, v. 28, n. 3, p. 1203–1211, 2014. DOI: 10.1074/jbc.R113.534743.
- MILANSKI, M. *et al.* Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in the hypothalamus. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 2, p. 359–370, 2009. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2760-08.2009.
- PERREAULT, L.; ROSENBAUM, M. Obesity: genetic contribution and pathophysiology. In: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2026.
- RORATO, R. *et al.* LPS-induced low-grade inflammation increases hypothalamic JNK expression and causes central insulin resistance irrespective of body weight changes. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 7, art. 1431, 2017. DOI: 10.3390/ijms18071431.
- SEWAYBRICKER, L. E. *et al.* The significance of hypothalamic inflammation and gliosis for the pathogenesis of obesity in humans. *Endocrine Reviews*, v. 44, n. 2, p. 281–296, 2023. DOI: 10.1210/endrev/bnac023.
- SOLINAS, G.; BECATTINI, B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Molecular Metabolism*, v. 6, n. 2, p. 174–184, 2017. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.12.001.
- SONNEFELD, L. *et al.* Is human obesity an inflammatory disease of the hypothalamus? *European Journal of Endocrinology*, v. 188, n. 3, p. R37–R55, 2023. DOI: 10.1093/ejendo/lvad030.
- WEN, X. *et al.* Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 7, art. 298, 2022. DOI: 10.1038/s41392-022-01149-x.
- ZHANG, X. *et al.* Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell*, v. 135, n. 1, p. 61–73, 2008. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.043.