

REGULAÇÃO DOS NEUROPEPTÍDEOS AgRP/NPY E POMC/CART NA INFLAMAÇÃO HIPOTALÂMICA NO CONTROLE DA OBESIDADE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

REGULATION OF THE NEUROPEPTIDES AgRP/NPY AND POMC/CART IN HYPOTHALAMIC INFLAMMATION IN THE CONTROL OF OBESITY: A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW

SATO CORTEZÃO, Carolina Namie¹; DOS SANTOS LUCIO, Jessica²;

³Professor Victor França do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco;

⁴Professor Doutor Rodrigo Scarpari Carraro do curso de Biomedicina da Universidade São Francisco;

⁵Professor Doutor Lício Augusto Velloso do curso de Medicina da Universidade Estadual de Campinas

carolina.cortezao@mail.usf.edu.br; jessica.lucio@mail.usf.edu.br

RESUMO. Obesidade é o acúmulo de gordura anormal ou excessivo no corpo, sendo considerada uma doença multifatorial. Um IMC maior ou igual a 30 é considerado obesidade. O balanço energético é realizado pelo Sistema Nervoso Central, por conexões neuroendócrinas, as quais os hormônios periféricos como leptina e insulina sinalizam neurônios especializados no núcleo arqueado do hipotálamo (região do diencéfalo), dessa forma realizam a sinalização entre ingestão alimentar e gasto de energia. O diencéfalo é uma das regiões cerebrais mais importantes que controlam inúmeras funções neuroendócrinas. A inflamação no hipotálamo pode ser induzida pela dieta rica em gordura, poucas horas após a ingestão, levando a desregulação da homeostase energética ocasionando resistência à insulina, intolerância à glicose e obesidade. O consumo em excesso de ácidos graxos saturados pode induzir o comprometimento da função hipotalâmica, sendo assim, sensibilizando a região, induzida pela dieta rica em lipídeos, o que causa a ativação de citocinas e vias inflamatórias no hipotálamo. O sistema melanocortina é quem faz a regulação, constituído por duas populações neurais distintas e funcionalmente antagônicas. O neuropeptídeo orexigênico Y (NPY), estimulante do apetite, juntamente com os neurônios que expressam o peptídeo relacionado ao agouti (AgRP) e os neurônios anorexígenos proopiomelanocortina (POMC), anorexígenos (supressores do apetite) que expressam POMC, em conjunto com o transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART). Dessa forma, os ácidos graxos saturados podem afetar de forma aguda o controle neuronal da homeostase energética, induzindo a inflamação desse tecido, decorrendo da resistência aos principais hormônios adipostáticos, insulina e a leptina. Sendo assim, este estudo tem como objetivo revisar as vias de mecanismos dos neurônios POMC/CART e AgRP/NPY, correlacionados com a inflamação hipotalâmica, dentro do contexto da obesidade.

Palavras-chave: Obesidade; Hipotálamo; Inflamação.

ABSTRACT. Obesity is the accumulation of abnormal or excessive fat in the body and is considered a multifactorial disease. When BMI is greater than or equal to 30, it is considered obese. The energy balance is carried out by the Central Nervous System by neuroendocrine connections, in which peripheral hormones such as leptin and insulin signal specialized neurons in the hypothalamus, a region of the diencephalon located in the arcuate nucleus, signaling between food intake and energy expenditure. The hypothalamus is one of the most important brain regions controlling numerous neuroendocrine functions. Inflammation in the hypothalamus can be induced by a high-fat diet a few hours after ingestion, leading to deregulation of energy homeostasis, causing insulin resistance, glucose intolerance and obesity.

Excess consumption of saturated fatty acids can induce impairment of hypothalamic function, thus sensitizing the region, induced by a diet rich in lipids, which causes the activation of cytokines and inflammatory pathways in the hypothalamus. The melanocortin system is the regulator, made up of two distinct and functionally antagonistic neural populations. The orexigenic neuropeptide Y (NPY), an appetite stimulant, together with neurons expressing agouti-related peptide (AgRP) and the anorexigenic proopiomelanocortin (POMC) neurons, anorexigenic (appetite suppressing) neurons expressing POMC, together with the cocaine and amphetamine regulated transcript (CART). Thus, saturated fatty acids can acutely affect neuronal control of energy homeostasis, inducing hypothalamic inflammation, resulting in resistance to the main adipostatic hormones, insulin and leptin. Therefore, this study aims to review the mechanisms of POMC/CART and AgRP/NPY neurons, correlated with hypothalamic inflammation, within the context of obesity.

Keywords: Obesity; Hypothalamus; Inflammation.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como acúmulo anormal ou excessivo de gordura, trazendo risco à saúde, afetando negativamente as funções fisiológicas do corpo e diminuindo a expectativa de vida. Desde 1975, a obesidade quase triplicou em nível mundial, chegando em 2020 com 998 milhões de obesos. Dessa forma, em 2035 pode-se chegar a 1,9 milhões de obesos, isto é, 24% da população (World Obesity Atlas). No Brasil, o número de pessoas com obesidade cresceu 72% nos últimos 13 anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019 (ABESO). Muitas das causas do excesso de peso e da obesidade são evitáveis e reversíveis. No entanto, nenhum país conseguiu ainda inverter o crescimento desta epidemia (OMS).

O Índice de Massa Corporal (IMC) é utilizado para classificar a obesidade em adultos. O IMC é calculado dividindo o peso da pessoa em quilogramas pelo quadrado da sua altura em metros. Para classificar-se como obesidade, a OMS estabelece os parâmetros de IMC igual ou superior a 30 indicando obesidade de grau I; um IMC entre 35 e 39,9 representando a obesidade de grau II; e um IMC igual ou superior a 40 correspondendo à obesidade de grau III, também conhecida como obesidade mórbida. Esses parâmetros servem como indicativos importantes para a avaliação do risco de saúde associado ao excesso de peso (World Health Organization, WHO).

A obesidade é uma doença multifatorial, relacionada com uma má alimentação, onde as escolhas de alimentos inadequados podem acarretar doenças genéticas hipotalâmicas, iatrogênicas ou endócrinas (De Lorenzo A *et al.*, 2019). Doenças tais como Diabetes Mellitus tipo II, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, osteoartrite, aterosclerose, distúrbios musculoesqueléticos, são exemplos de comorbidades causadas pela obesidade (Seong *et al.*, 2019). Em alguns casos o excesso de gordura corporal, entre outras consequências, podem provocar inflamação crônica, e podem também estar relacionadas ao crescimento de células cancerígenas, assim, causando maior probabilidade do desenvolvimento de câncer (Lin x; Lih, 2021). Atualmente, a obesidade também está relacionada ao agravamento do COVID-19 (Leeuw *et al.*, 2021). Sobre tudo, estudos mostram que as gorduras saturadas da dieta podem provocar uma inflamação hipotalâmica, danificando os principais neurônios envolvidos na regulação da ingestão calórica e gasto energético (Carraro RS *et al.*, 2018).

A inflamação no hipotálamo pode ser induzida pela dieta rica em gordura, poucas horas após a ingestão, levando a desregulação da homeostase energética ocasionando resistência à insulina, intolerância à glicose e obesidade (Thaller 2012, Carraro *et al* 2018). Estudos mostram

que os atuais tratamentos utilizados na obesidade estão relacionados com a mudança no estilo de vida, boas escolhas alimentares, atividades físicas e em alguns casos terapias farmacológicas para o controle do apetite e do balanço energético (Calcaterra V *et al.*, 2022).

O balanço energético é realizado pelo Sistema Nervoso Central (SNC) por conexões neuroendócrinas as quais os hormônios periféricos como leptina e insulina sinalizam neurônios especializados do hipotálamo, região do diencefalo, localizados no núcleo arqueado (ARC), realizando a sinalização entre ingestão alimentar e gasto de energia (Seong J *et al.*, 2019).

O ARC é composto por duas populações neuronais antagônicas, sendo eles os neurônios orexigênicos do Peptídeo relacionado ao agouti (AgRP)/neuropeptídeo Y (NPY) e os neurônios anorexigênicos da Pro-ópiomelanocortina (POMC)/transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) (Lee; Dixon, 2017). O neurônio orexigênico AgRP/NPY interage e envia sinais de saciedade e fome, esse peptídeo neuronal é fundamental na regulação da homeostase energética do organismo e é considerado um biomarcador crucial de distúrbios metabólicos na obesidade, assim, uma interrupção dessa população neural é considerada uma causa de obesidade (Vohra MS *et al.*, 2022). Já o neurônio anorexigênico POMC/CART, são ativos por leptina ou outros nutrientes, desencadeando uma resposta neural que diminui a ingestão alimentar e aumenta o gasto energético (Lee; Dixon, 2017). Acredita-se que os neurônios POMC suprimem o apetite por meio da liberação do hormônio estimulante de melanócitos (MSH), agonista dos receptores anoréxicos da melanocortina (MC4Rs) (Sohn JW., 2015). Assim, os artigos estudados mostram que o consumo exagerado de ácidos graxos saturados pode danificar esses neurônios, proporcionando o ganho de massa corporal (ZanESCO, A.M *et al.*, 2022).

Dessa forma, este estudo tem como objetivo revisar as vias de mecanismos dos neurônios POMC/CART e AgRP/NPY, correlacionados com a inflamação hipotalâmica, dentro do contexto da obesidade.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura, a partir de levantamento em base de dados SCIELO, BIREME, PUBMED e LILACS. Para o levantamento bibliográfico, foram utilizadas as palavras chaves, como: obesidade, hipotálamo, inflamação, POMC/CART, AgRP/NPY. Buscaram-se artigos e revistas científicas acerca de obesidade com foco no distúrbio hipotalâmico. Após a coleta, foi realizado a leitura dos resumos das publicações, as informações foram analisadas e comparadas, considerando alguns aspectos como: inflamação hipotalâmica, dieta rica em ácidos graxos saturados, função e funcionamento dos neurônios POMC/CART e AgRP/NPY. Não foram especificados anos para a busca e tão pouca limitação de idiomas. Foram selecionados cerca de 13 trabalhos publicados, e 2 documentos da OMS e ABESO, totalizando ao final 15 artigos para a construção do trabalho envolvendo artigos de revisão e pesquisas de campo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inflamação hipotalâmica

Identificar fatores que predisõem o desenvolvimento da obesidade torna-se um grande desafio, pois o excesso de peso tem aumentado em todo o mundo, o que promove a longo prazo o surgimento de outras doenças associadas à obesidade. A maioria dos casos de obesidade associam-se a um quadro de resistência central à ação da leptina e da insulina (Van de Sande-lee; Velloso, 2012).

O estilo de vida da sociedade moderna é o principal responsável pela prevalência de obesidade, o fácil acesso à alimentos palatáveis e de grande densidade calórica alinhados com a

falta de exercícios físicos, induz o acúmulo de gordura e acarreta um desequilíbrio entre ingestão e gasto de energia (Van de Sande-lee; Velloso, 2012). No entanto, atualmente pouco tem-se feito para reverter a progressão desse problema, o que nos leva ao sistema nervoso central (SNC), onde falhas nesse sistema podem levar ao surgimento e agravamento da obesidade (Van de Sande-lee; Velloso, 2012). Estudos recentes mostram que tanto a inflamação quanto a função neuronal anômala do hipotálamo ocorrem logo no primeiro dia após a introdução de grandes porções de gordura na dieta (Carraro RS et al., 2018).

O hipotálamo é uma das regiões cerebrais mais importantes que controlam inúmeras funções neuroendócrinas e que está envolvida no controle central da alimentação e do gasto energético, sendo assim, lesões ou alterações na área hipotalâmica do cérebro resultam em obesidade (Jais; Brüning, 2017). O núcleo arqueado (ARC) que se encontra dentro do hipotálamo é essencial para a regulação da alimentação e do metabolismo (Jais; Brüning, 2017). O ARC se localiza perto da eminência mediana, é um órgão circumventricular, sendo rico em capilares sanguíneos fenestrados que levam a uma barreira hematoencefálica. Desta maneira, o ARC integra sinais metabólicos hormonais e nutricionais da circulação periférica, controlando as entradas neurais periféricas e centrais para gerar uma resposta de feedback coordenada (Jais; Brüning, 2017).

Regulação neural

O sistema melanocortina é responsável pela regulação, constituído por duas populações neurais distintas e funcionalmente antagônicas (Timper; Brüning, 2017). O neuropeptídeo orexigênico Y (NPY), estimulante do apetite, juntamente com os neurônios que expressam o peptídeo relacionado ao agouti (AgRP) e os neurônios anorexígenos proopiomelanocortina (POMC) anorexígenos (supressores do apetite) que expressam POMC, em conjunto com o transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) (Timper; Brüning, 2017).

Os neurônios POMC projetam-se basicamente para os neurônios de segunda ordem no paraventricular (PVN), mas também para o hipotálamo dorsomedial (DMH), o hipotálamo lateral (LH) e o hipotálamo ventromedial (VMH) (Jais; Brüning, 2017). Esses neurônios de segunda ordem processam as informações recebidas e se projetam para neurocircuitos fora do hipotálamo, carregando informações sobre a ingestão, consumo e gasto de energia (Jais; Brüning, 2017).

Os níveis circulantes de insulina e leptina, proporcionais ao estado nutricional e aos estoques de tecido adiposo, inibem os neurônios AgRP e ativam os neurônios POMC levando a diminuição da ingestão alimentar e ao aumento do gasto de energia (Jais; Brüning, 2017).

A insulina é o segundo mais importante fornecedor de sinais adipostáticos para o hipotálamo. Ambos os neurônios estudados expressam receptores para insulina. No hipotálamo, a insulina ativa a transdução de sinal por meio do IRS1 e do IRS2, levando à ativação dos receptores (Eliana P. Araújo; Márcio A. Torsoni; Lício A. Velloso., 2010).

De acordo com o estado nutricional do organismo, a leptina e a insulina são segregadas pelo tecido adiposo e pelo pâncreas, respectivamente. Estes hormônios circulam pela corrente sanguínea e atravessam a barreira hemato-encefálica e ligam-se aos receptores de leptina e de insulina presentes nos neurônios AgRP/NPY e POMC/CART (Seong, J. et al., 2019). A insulina, ao ligar-se ao recetor de insulina (IR), ativa a via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3 K) para inibir a proteína O1 da caixa de forquilha (FoxO1). A FoxO1 é um fator de transcrição que atua como ativador do promotor AgRP, mas atua como repressor do promotor da POMC (Seong, J. et al., 2019). Do mesmo modo, a ligação da leptina ao receptor da leptina (ObR/LepR) ativa a Janus quinase (JAK)/transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT), levando à ativação do fator de transcrição STAT3 e subsequente expressão do gene POMC. A POMC é posteriormente clivada e liberada na sua forma ativa, o hormônio estimulante dos melanócitos (a-MSH). As densas projeções dos neurônios AgRP/NPY e dos neurônios POMC/CART do ARC encontram-se com os neurônios de segunda ordem do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH). Após a libertação de AgRP ou a-MSH, os neurônios receptores de melanocortina 3 e 4 (MC3/4R) presentes nos neurônios do PVH são estimulados, e os sinais de saciedade são integrados e enviados para a região

de saciedade do tronco cerebral saciedade do tronco cerebral, chamada núcleo do trato solitário (NTS), para processar os saciedade e, conseqüentemente, modular o comportamento alimentar (Seong, J. Et al., 2019).

Os neurônios dentro do PVN controlam o fluxo simpático para os órgãos periféricos e secretam uma variedade de neuropeptídeos reguladores. A destruição do PVN leva a obesidade, o papel importante dos neurônios do PVN está no controle inibitório da ingestão de alimentos. Além disso, a destruição do VMH resulta em hiperfagia e obesidade (Jais; Brüning, 2017).

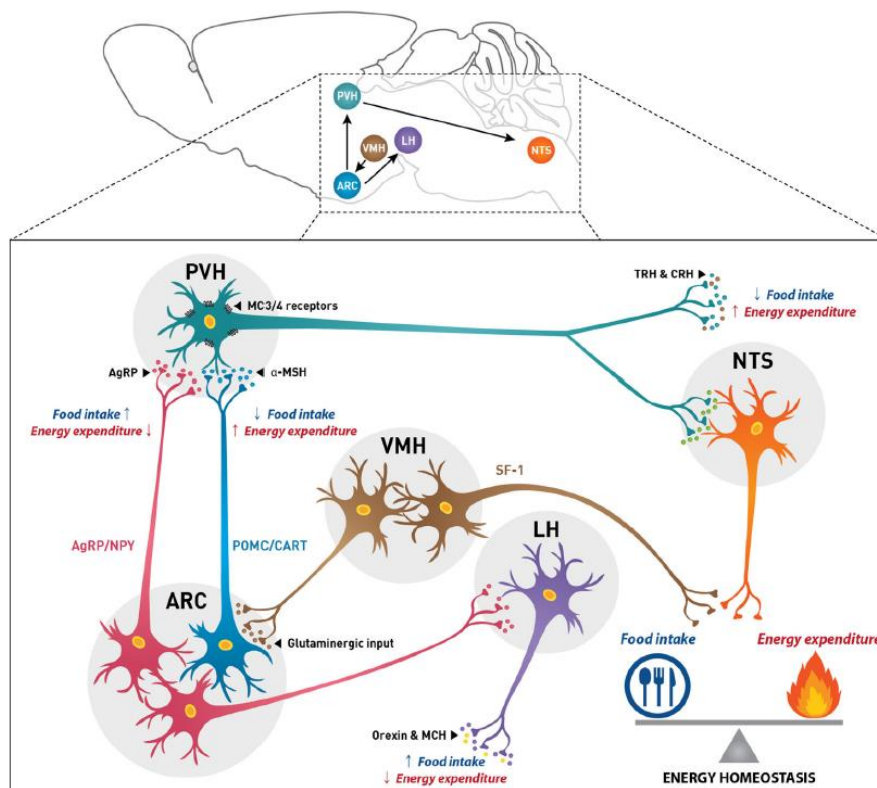
No PVN, duas subpopulações distintas de neurônios produzem os neurotransmissores anorexígenos e protermogênicos, TRH e CRH, enquanto no LH, duas outras subpopulações produzem o neurotransmissor predominantemente orexígeno orexina e o predominantemente antitermogênico MCH. Os neurônios MCH desempenham um papel importante no controle do gasto de energia. A expressão aumentada desse neurotransmissor restringe a motilidade do animal e reduz a expressão da proteína de desacoplamento mitocondrial, UCP1, no tecido adiposo marrom, levando a uma redução na produção de energia (Eliana P. Araújo; Márcio A. Torsoni; Lício A. Velloso., 2010).

No hipotálamo, a maior expressão de MC4R se encontra dentro do PVN, assim, essa região é considerada reguladora do consumo de energia predominante do SNC, paralelamente a isso, alguns estudos mostram que a interrupção do MC4R no PVN resulta em obesidade, o que alavanca a deterioração da homeostase da glicose, hiperfagia e uma maior redução do gasto de energia (Jais; Brüning, 2017).

O jejum, em contrapartida, leva a ativação de neurônios AgRP/NPY que se projetam para o PVN e o LH. Os neurônios AgRP/NPY liberam NPY e AgRP (Jais; Brüning, 2017). O NPY promove a ingestão alimentar por meio da ativação dos receptores NPY, Y1 e Y5. O NPY diminui o gasto energético pela redução mediada do receptor Y1 pela expressão da tirosina hidroxilase no PVN e no tronco cerebral, o que promove a diminuição da saída simpática para o BAT (*Brown adipose tissue*) e a redução do mesmo (Jais; Brüning, 2017). O AgRP é agonista inverso do MC3/4R, o que evita o efeito anorexígeno do α -MSH nos neurônios de segunda ordem. Os neurônios AgRP/NPY também inibem os neurônios POMC devido a ação inibitória do ácido γ -aminobutírico (GABA) em nível do ARC. (Jais; Brüning, 2017). Portanto, se houver ativação exclusiva da conexão ARC→PVN, induz fortemente a alimentação (Jais; Brüning, 2017). A liberação de GABA das projeções de AgRP/NPY para neurônios extra-hipotalâmicos no núcleo parabraquial (PBN), induz a estimulação da ingestão alimentar (Jais; Brüning, 2017).

As projeções dos neurônios ARC para o PVN desempenham um papel na regulação da ingestão de alimentos e influência também no gasto de energia. Os neurônios POMC aumentam a ingesta, e os neurônios AgRP/NPY diminuem a atividade metabólica no BAT. Assim, no estado de jejum, o gasto de energia é reduzido e, após a ingestão de alimentos, a energia é aumentada (Jais; Brüning, 2017).

Figura 1. Vias de sinalização dos neurônios responsáveis pela ingestão alimentar e gasto energético.



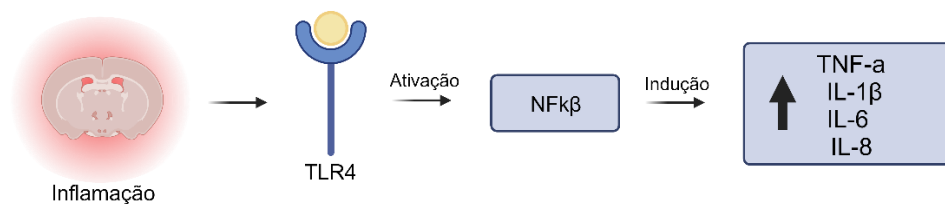
Fonte: SEONG, J. et al., 2019.

Homeostase energética

A regulação da homeostase energética depende dos sinais de feedback metabólico, como a insulina e a leptina. Estudos apontam que o consumo em excesso de ácidos graxos saturados pode induzir o comprometimento da função hipotalâmica (Jais; Brüning, 2017). Sendo assim, a sensibilidade hipotalâmica é induzida pela dieta rica em lipídeos, o que causa a ativação de citocinas e vias inflamatórias no hipotálamo. Os ácidos graxos saturados a longo prazo acabam influenciando no controle neuronal da homeostase energética, esses ácidos graxos saturados podem se acumular no hipotálamo onde desencadeiam a ativação das cascatas de sinalização inflamatória via sinalização TLR4 a qual inibe a resistência à insulina e leptina. (Jais; Brüning, 2017).

O mecanismo mais bem caracterizado pelo qual a HFD induz a inflamação hipotalâmica é por meio do TLR4, um tipo de receptor de reconhecimento de padrões (PPRs) que reconhecem padrões moleculares associados a agentes patogênicos (PAMPs) tais como os lipopolissacáridos (LPS). A ligação do LPS no TLR4 ativa o NFκB (*nuclear factor kappa B*), induzindo a transcrição de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-8 (Seong, J. et al., 2019).

Figura 2. Ilustração da inflamação hipotalâmica, ativando o mecanismo TLR4, ativando o NFκB e induzindo a transcrição de citocinas pró-inflamatórias.



Fonte: SEONG, J. et al., 2019. Created by Biorender.com

A sinalização para a resistência à insulina e leptina ocorre por meio do complexo IKKB, levando a ativação do NFκB (Jais; Brüning, 2017). Assim, a ativação da IKKB no cérebro resulta no aumento da ingestão alimentar e consequentemente afeta o ganho de peso, interrompendo a sinalização central da insulina e leptina (Jais; Brüning, 2017). O que induz uma resposta inflamatória nos neurônios hipotalâmicos. (Timper; Brüning, 2017). Também promove a ativação da micróglia e dos macrófagos presentes nos tecidos do SNC, causando inflamação no hipotálamo mediobasal (o qual também envolve o ARC), causando o estresse do retículo endoplasmático nos neurônios hipotalâmicos, levando à resistência à insulina e à leptina (Timper; Brüning, 2017).

Os neurônios POMC e AgRP no ARC desenvolvem resistência à insulina em resposta a um consumo excessivo de ácidos graxos saturados, os neurônios que expressam SF-1 no VMH aumentam a sensibilidade à insulina, o que causa um comprometimento da inervação glutamatérgica dos neurônios SF-1 para os neurônios anorexígenos POMC anorexígenos, assim, resultando na ativação prejudicada da POMC (Timper; Brüning, 2017). Dessa forma, no estado obeso, a sensibilidade à leptina é mantida no DMH e o aumento da ação da leptina sobre esses neurônios contribui para a hipertensão associada à obesidade (Timper; Brüning, 2017).

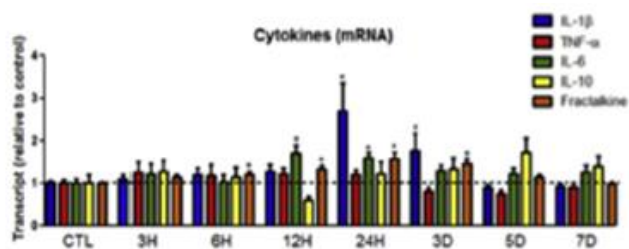
Assim, uma dieta rica em gordura pode resultar em mudanças agudas no feedback para os sinais endócrinos/metabólicos e influência nas respostas hipotalâmicas inflamatórias (Jais; Brüning, 2017). O processo inflamatório do hipotálamo pode ocorrer de duas formas. Uma delas é considerada fase inflamatória transitória com a dieta rica em gordura, e uma fase secundária a qual as cascatas inflamatórias levam à ativação de mecanismos de estresse celular (Jais; Brüning, 2017).

Dessa forma, os ácidos graxos saturados podem afetar de forma aguda o controle neuronal da homeostase energética, induzindo a inflamação hipotalâmica, decorrendo da resistência aos principais hormônios adipostáticos, insulina e a leptina (Jais; Brüning, 2017).

Estudos mostraram que o consumo de uma dieta rica em gorduras induz rapidamente a expressão de transcrições que codificam proteínas inflamatórias no hipotálamo de camundongos. Após 6h do consumo de HFD, os transcritos de fractalcina (CX3CL1) aumentaram (Fig. 3). Após 12h de introdução a HFD, outras transcrições que codificam proteínas inflamatórias ou anti-inflamatórias foram induzidas. As citocinas TNF-α e IL-10 aumentaram 12 horas após a introdução do HFD, enquanto IL-1β e IL-6 foram aumentados após 24 h (Fig.4) (Carraro RS *et al.*, 2018).

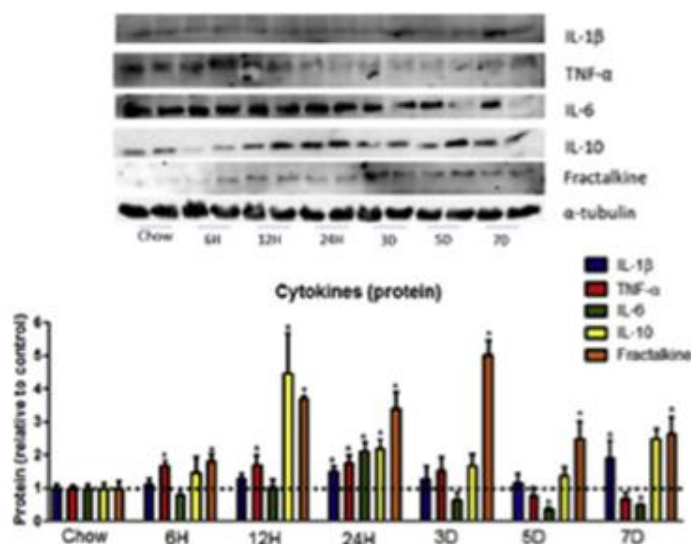
Dessa maneira, estratégias de prevenção da obesidade com mudanças no estilo de vida, realização de atividade física e reeducação alimentar são ações importantes que auxiliam o cuidado com a saúde (Lin x; Lih, 2021).

Figura 3. Por meio do método de PCR em tempo real, foi analisado a expressão de transcrições que codificam marcadores inflamatórios.



Fonte: Carraro RS et al., 2018.

Figura 4. Análise da expressão proteica de marcadores inflamatórios, determinada por imunoblot no hipotálamo de camundongos alimentados com dieta padrão ou HFD por 6 h por até sete dias.



Fonte: Carraro RS et al., 2018.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos os estudos sobre os mecanismos que levam à perda do controle homeostático do balanço energético em modelos animais de obesidade tiveram um grande aumento, assim, nesta revisão bibliográfica os artigos analisados mostraram-se satisfatórios, visto que os mecanismos que envolvem o desenvolvimento de um processo inflamatório no hipotálamo, resulta em resistência local devido à ação da leptina e insulina. Dessa forma, conclui-se que o entendimento desse processo inflamatório e o aperfeiçoamento dos conhecimentos sobre esses peptídeos tem-se tornado importante nas estratégias para a prevenção e tratamento da obesidade.

REFERÊNCIAS

ABESO, <https://abeso.org.br/>. Acesso em: 14 de setembro de 2023.

World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>. Acesso em: 14 de setembro de 2023.

ARAÚJO EP, TORSONI MA, VELLOSO LA. Hypothalamic inflammation and obesity. **Vitam Horm.** 2010.

CARRARO RS, SOUZA GF, SOLON C, RAZOLLI DS, CHAUSSE B, BARBIZAN R, VICTORIO SC, VELLOSO LA. Hypothalamic mitochondrial abnormalities occur downstream of inflammation in diet-induced obesity. **Mol Cell Endocrinol**, 15 jan. 2018.

DE LEEUW, A. J. M. et al. Obesity and its impact on COVID-19. **Journal of Molecular Medicine**, v. 99, 6 abr. 2021.

DE LORENZO, A. et al. Why primary obesity is a disease? **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, 22 maio 2019.

JAIS, A.; BRÜNING, J. C. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. **Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 1, p. 24–32, 3 jan. 2017.

LEE, P. C.; DIXON, J. B. Food for Thought: Reward Mechanisms and Hedonic Overeating in Obesity. **Current Obesity Reports**, v. 6, n. 4, p. 353–361, 19 out. 2017.

LIN, X.; LI, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, n. 1, 2021.

SEONG J, KANG JY, SUN JS, KIM KW. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. **Arch Pharm Res**, maio. 2019.

SEONG, J. et al. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. **Archives of Pharmacal Research**, v. 42, n. 5, p. 383–392, 5 mar. 2019.

SOHN, J.-W. Network of hypothalamic neurons that control appetite. **BMB Reports**, v. 48, n. 4, p. 229–233, 30 abr. 2015.

TIMPER, K.; BRÜNING, J. C. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. **Disease Models & Mechanisms**, v. 10, n. 6, p. 679–689, 1 jun. 2017.

VAN DE SANDE-LEE, S.; VELLOSO, L. A. Disfunção hipotalâmica na obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 6, p. 341–350, ago. 2012.

ZANESCO AM, MENDES NF, ENGEL DF, GASPAR RS, SIDARTA-OLIVEIRA D, DONATO J JR, VELLOSO LA. Hypothalamic CREB Regulates the Expression of Pomc-Processing Enzyme Pcsk2. **Cells**. 2022 Jun 22.