



EXPRESSÃO E REGULAÇÃO DOS RECEPTORES DE LEPTINA NO HIPOTÁLAMO: implicações na homeostase energética

RESUMO

A obesidade é atualmente um dos problemas de saúde pública mais desafiadores, resultado de uma complexa interação entre diversos fatores. A leptina desempenha um papel fundamental na regulação do equilíbrio energético e na manutenção da homeostase corporal. Atuando principalmente no hipotálamo, nos núcleos arqueado (ARC) e paraventricular (PVN). Esta revisão de literatura, teve como objetivo analisar como ocorre a expressão e os efeitos dos receptores de leptina nessas regiões hipotalâmicas, bem como a sua relação com os mecanismos de saciedade, a obesidade e alterações endócrinas associadas. Para tanto, foi realizada uma revisão narrativa de literatura. Este trabalho elucida que em condições normais, a leptina atua como reguladora do apetite e promove a termogênese, contribuindo para um equilíbrio metabólico. Já no contexto da obesidade, pode ocorrer falhas na sinalização intracelular e processos inflamatórios, comprometendo os mecanismos de regulação favorecendo o desenvolvimento de comorbidades. A elucidação desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave: Obesidade; Hormônio; Hiperfagia.

1. INTRODUÇÃO

Em âmbito global, as taxas de obesidade vem crescendo de forma alarmante. Essa condição ultrapassa o simples acúmulo de gordura corporal envolvendo também alterações moleculares que podem interferir no DNA e modificar a expressão de genes específicos (MAHMOODI et al., 2023). Diante desse cenário multifatorial, entender os mecanismos fisiológicos e moleculares que fundamentam essa condição se faz cada vez mais necessário, a fim de buscar novas estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento deste distúrbio.

A leptina, um hormônio polipeptídico, produzido principalmente no tecido adiposo, tem como principal função sinalizar para o sistema nervoso central (SNC) as reservas de energia do organismo (MAHMOODI et al., 2023). As ações deste hormônio são mediadas pela sinalização via receptor de leptina (Lepr) cuja diferentes isoformas já foram identificadas, sendo a isoforma

OB-Rb que é uma variante do receptor de leptina, expresso em diferentes grupamentos neuronais do sistema nervoso central (SNC), com destaque para neurônios no núcleo arqueado do hipotálamo (ARC), reconhecida como a principal isoforma relacionada aos efeitos da leptina sobre

a homeostase energética (FERREIRA et al., 2025; COSTA-E-SOUSA et al., 2023) .

No ARC, a sinalização da leptina via Lepr tem a propriedade de ativar grupamentos neuronais que expressam o precursor proopiomelanocortina (POMC), promovendo redução do consumo de alimento e aumento do gasto de energia, enquanto que reduz a atividade de neurônios que produzem o peptídeo relacionado ao agouti (AgRP), reconhecido por induzir hiperfagia e reduzir o gasto energético (COSTA-E-SOUSA et al., 2023).

É elucidado a importância do núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo, que apesar de possuir expressão reduzida do receptor de leptina, recebe projeções do ARC e abriga neurônios produtores do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e hormônio liberador de tireotrofina (TRH). Essa via atua de forma principal nos controles dos eixos endócrinos hipotálamo-hipófise-adrenal e tireoide, respectivamente, induzindo importantes efeitos sobre a utilização de substratos energéticos e do metabolismo basal (COSTA-E-SOUSA et al., 2023).

Curiosamente, condições caracterizada por produção inadequada de leptina ou a falta de sensibilidade em sua sinalização, resultando, por exemplo, em comprometimento da sinalização hipotalâmica, interfere no apropriado controle da homeostase energética, favorecendo o aumento da ingestão alimentar e, conseqüentemente, aumento do ganho de peso e, assim elevando a possibilidade de desenvolvimento de distúrbios metabólicos associados (MAHMOODI et al., 2023).

Também é caracterizado que em elevados estados de obesidade, à elevada quantidade de leptina circulante e também aumento de citocinas inflamatórias, leva a diminuição de sensibilidade dos receptores hipotalâmicos à sua ação. Essa dessensibilização ocorre, pelo aumento da expressão de inibidores da sinalização supressor da sinalização de citocina 3 (SOCS3) e da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B) que influencia na ativação da via JAK/STAT (MAHMOODI et al., 2023).

Favorecendo o surgimento de comorbidade como diabetes tipo 2, dislipidemias, hipertensão, falhas na termogênese mediada pela TRH, na inibição do apetite, na regulação do eixo HPG (MAHMOODI et al., 2023)

A sinalização da leptina nos neurônios presentes no ARC é um ponto de junção entre os sistemas de controle metabólico e endócrino. Sendo fundamental a integridade dessa via para que o organismo possa integrar as informações das reservas de energia e assim gerar respostas adaptativas adequadas, a fim de evitar distúrbios metabólicos e hormonais trazendo um pior estado de obesidade e disfunção neuroendócrina (FERREIRA et al., 2025).

Portanto, na revisão de literatura, objetivou-se analisar como ocorre a expressão e os efeitos dos receptores de leptina nessas regiões hipotalâmicas, e como a sua relação com os mecanismos de saciedade, a obesidade e alterações endócrinas associadas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Revisão narrativa de literatura, com análise qualitativa de dados. Foram pesquisados artigos

nas bases PubMed, Science e Google Acadêmico entre 2020 e 2025, em inglês e português, seguindo critérios de inclusão dos artigos com dados experimentais sobre a leptina no hipotálamo e com palavras chaves relacionadas ao tema como "leptin", "hypothalamic", "leptin receptors", "energy homeostasis", "JAK/STAT pathway", também como suas correspondentes em português. Como critérios de exclusão, os artigos que não são revisados por pares ou com metodologia que não atende à revisão. Após as análises dos artigos foi realizada uma leitura completa, extraindo dados relevantes, como o objetivo, os principais métodos de análise, os resultados e as conclusões

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados recentes demonstram que a sinalização da leptina nos grupos de neurônios POMC do núcleo arqueado (ARC), é essencial para a ativação de respostas endócrinas adaptativas, como comprovado por Ferreira et al. (2025). A falta do aumento de corticosterona em camundongos com a deleção de receptores de leptina nos neurônios POMC, demonstra o efeito direto no controle do eixo HPA, mesmo quando não há alterações nos níveis de leptina plasmática.

O que indica a relevância da resposta celular à leptina (FERREIRA et al., 2025). Porém estudos anteriores demonstraram que a leptina atua indiretamente sobre os neurônios TRH e CRF no PVN, por vias iniciadas no núcleo arqueado, trazendo mais complexidade funcional desses circuitos.(COSTA-E-SOUSA et al., 2023).

A leptina plasmática atua ligando-se ao receptor OB-Rb no hipotálamo, desencadeando uma cascata de sinalização intracelular via JAK2/STAT3, resultando na transcrição de genes anorexígenos como POMC e CART, e na inibição da expressão de neuropeptídeos orexígenos, como NPY e AgRP. Esses mecanismos reforçam os dados de Costa-e-Sousa et al. (2023), ao demonstrar que a leptina também regula a produção de TRH no PVN, influenciando diretamente os níveis de TSH e T4.

Em contrapartida, o jejum, ao reduzir a disponibilidade energética, leva à diminuição da leptina circulante, inibindo a ação dos receptores de leptina no núcleo arqueado (ARC). Isso resulta na supressão da expressão de TRH e, conseqüentemente, na queda dos níveis de TSH e T4, um processo adaptativo para a economia de energia, que pode ser revertido mediante estimulação artificial dos neurônios TRH, conforme evidenciado em modelos experimentais. A dessensibilização à leptina compromete a regulação do apetite e da função tireoidiana, perpetuando um ciclo vicioso de desequilíbrio energético e disfunção endócrina(COSTA-E-SOUSA et al., 2023).

Essas alterações podem ser explicadas por falhas no transporte da barreira hematoencefálica, mutações nos receptores ou até mesmo falhas no transporte intracelular.

Esses neurônios atuam com sensores integrativos, modulados por diversos estímulos, internos ou externos, como o nível de gordura ou a forma de alimentação, estresse ou esteróides

Isso mostra que a leptina age não apenas como reguladora do apetite, mas também como mediadora de termogênese e da secreção hormonal periférica. É demonstrado que a leptina influencia o gasto energético estimulando o sistema nervoso simpático e promovendo a termogênese via ativação da proteína desacopladora UCP-1 no tecido adiposo marrom (MAHMOODI et al., 2023).

Outro dado importante é o papel da leptina na sinalização de saciedade a curto prazo, com evidências de secreção gástrica aguda modulada por insulina e nutrientes, sugerindo uma atuação local e temporal, ainda não completamente esclarecida, mas relevante para o controle do tamanho das refeições.(MAHMOODI et al., 2023)

4. CONCLUSÃO

Essas observações reforçam a relevância dos receptores de leptina no ARC como sensores fundamentais do estado energético, e que sua desregulação compromete não apenas a homeostase energética, mas também processos como a reprodução, a imunidade e o crescimento ósseo, funções multissistêmicas bem estabelecidas na literatura.(CHILDS et al., 2021; RODRIGUES-SANTOS et al., 2025).

A compreensão ampliada da sinalização leptina e de seus receptores no hipotálamo, conforme discutido, permite concluir que a leptina exerce um papel multifacetado no equilíbrio energético, integrando sinais periféricos e centrais para modular o apetite, o metabolismo e a secreção hormonal. A partir das evidências consolidadas por Sousa et al. (2009), destaca-se que a leptina não apenas reflete o estado nutricional, mas também atua como um regulador ativo da homeostase fisiológica, respondendo às variações no balanço energético com precisão neuroendócrina.

REFERÊNCIAS

CHILDS, G. V. et al. Metabolic control of reproduction: role of leptin and kisspeptin in the brain-pituitary-gonadal axis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v. 62, p. 100932, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2021.100932>.

COSTA-E-SOUSA, R. H. et al. Regulation of thyroid hormone levels by hypothalamic thyrotropin-releasing hormone neurons. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 19, p. 360–375, 2023.

FERREIRA, A. A. et al. Leptin action on POMC neurons is required for activation of the HPA axis during fasting. *Endocrinology*, v. 166, n. 3, p. e347-e359, 2025.

MAHMOODI, M. et al. Leptin signaling and resistance in obesity: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Nature Metabolism*, v. 5, p. 1178–1191, 2023.