



DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL E METABOLISMO ENERGÉTICO: INTERFACES MOLECULARES, FISIOPATOLÓGICAS E TERAPÊUTICAS EM DOENÇAS PRIMÁRIAS E SISTÊMICAS

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AND ENERGY METABOLISM: MOLECULAR, PATHOPHYSIOLOGICAL, AND THERAPEUTIC INTERFACES IN PRIMARY AND SYSTEMIC DISEASES

Vitória dos Santos Bizerra¹, Wesley Roberto de Souza Santos², Jéssica da Silva Salvi³, Jeferson de Oliveira Salvi⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: As mitocôndrias são organelas fundamentais na regulação do metabolismo energético celular e participam ativamente de processos metabólicos, epigenéticos e inflamatórios, com amplas repercussões fisiopatológicas em diferentes sistemas orgânicos. **OBJETIVO:** Integrar os conhecimentos recentes sobre os mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos da disfunção mitocondrial em doenças primárias e adquiridas, com ênfase nos aspectos moleculares, nas manifestações clínicas e nas abordagens terapêuticas emergentes. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão narrativa baseada em buscas sistemáticas nas bases PubMed/MEDLINE e ScienceDirect, com publicações dos últimos cinco anos, utilizando descritores relacionados à bioenergética mitocondrial, doenças mitocondriais, neurodegeneração, síndrome metabólica e *metaflammation*. **RESULTADOS:** As alterações genéticas no DNA mitocondrial e nuclear, o fenômeno da heteroplasmia, o estresse oxidativo, a disfunção nos mecanismos de qualidade mitocondrial e a ativação de vias inflamatórias explicam a variabilidade fenotípica nas doenças mitocondriais. Nos distúrbios neurodegenerativos e metabólicos, a disfunção mitocondrial está associada à neuroinflamação, à senescência celular e à *metaflammation*, destacando alvos terapêuticos como ANT2, PUFA's, antioxidantes mitocondriais e abordagens multi-ômicas. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Apesar dos avanços significativos, permanecem lacunas translacionais importantes na compreensão integrada da disfunção

¹ Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Ji-Paraná (FAMEJIPA). E-mail: vitoriadossantosbizerra@gmail.com

² Enfermeiro. Especialista em Urgência e Emergência. Preceptor do curso de Medicina da FAMEJIPA. E-mail: wesleyroberto48@gmail.com

³ Bióloga. Mestre. Coordenadora de período e Docente do curso de Medicina da FAMEJIPA. E-mail: jsilvasalvi12@gmail.com.

⁴ Farmacêutico. Doutor. Docente do curso de Medicina da FAMEJIPA e do Centro Universitário Estácio de Ji-Paraná (ESTÁCIO/UNIJIPA). E-mail: jefersonsalvi@hotmail.com.



mitochondrial e suas interfaces clínicas, ressaltando a necessidade de investigação clínica contínua e desenvolvimento de terapias personalizadas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Mitochondria are key organelles in regulating cellular energy metabolism and actively participate in metabolic, epigenetic, and inflammatory processes with broad pathophysiological implications across various organ systems.

OBJECTIVE: To integrate recent knowledge on the physiological and pathophysiological mechanisms of mitochondrial dysfunction in primary and acquired diseases, with emphasis on molecular aspects, clinical manifestations, and emerging therapeutic approaches.

METHODOLOGY: A narrative review was conducted based on systematic searches in PubMed/MEDLINE and ScienceDirect, focusing on publications from the last five years, using descriptors related to mitochondrial bioenergetics, mitochondrial diseases, neurodegeneration, metabolic syndrome, and metaflammation.

RESULTS: Genetic alterations in mitochondrial and nuclear DNA, heteroplasmy, oxidative stress, impaired mitochondrial quality control mechanisms, and activation of inflammatory pathways explain the phenotypic variability observed in mitochondrial diseases. In neurodegenerative and metabolic disorders, mitochondrial dysfunction is associated with neuroinflammation, cellular senescence, and metaflammation, highlighting therapeutic targets such as ANT2, PUFAs, mitochondrial antioxidants, and multi-omic approaches.

FINAL CONSIDERATIONS: Despite significant advances, important translational gaps remain in the integrated understanding of mitochondrial dysfunction and its clinical interfaces, underscoring the need for ongoing clinical investigation and the development of personalized therapies.

Keywords: mitochondria; energy metabolism; mitochondrial diseases; neurodegeneration; metabolic syndrome; metaflammation; emerging therapies.



1. INTRODUÇÃO

As mitocôndrias são organelas intracelulares essenciais à manutenção da homeostase celular, atuando como as principais responsáveis pela geração de energia na forma de ATP por meio da fosforilação oxidativa. Essa função energética sustenta uma ampla gama de processos celulares dependentes de energia, como contração muscular, transmissão neuronal, regulação do ciclo celular e manutenção do potencial de membrana (AKASH; REHMAN, 2023; BANGEAS et al., 2025; ZHANG et al., 2025).

O metabolismo energético mitocondrial envolve diversas vias bioquímicas coordenadas, incluindo a glicólise no citoplasma, o ciclo de Krebs (ou ciclo do ácido cítrico) na matriz mitocondrial, a beta-oxidação dos ácidos graxos e o transporte de elétrons através da cadeia respiratória localizada na membrana mitocondrial interna. Alterações nessas vias, ocasionadas por mutações genéticas, processos inflamatórios, estresse oxidativo ou disfunções dinâmicas mitocondriais, comprometem a bioenergética celular e favorecem o desenvolvimento de doenças mitocondriais e outras enfermidades metabólicas secundárias (AKASH; REHMAN, 2023).

As doenças mitocondriais constituem um grupo clinicamente heterogêneo de distúrbios genéticos, cuja prevalência global é estimada em aproximadamente 1 a cada 5.000 nascimentos, com mutações patogênicas em mtDNA presentes em pelo menos 12,48 por 100.000 indivíduos. Notavelmente, mutações patogênicas de mtDNA também são detectadas em 1 a cada 200 indivíduos assintomáticos na população geral, frequentemente sem manifestações clínicas significativas (WEN et al., 2025).

A dualidade genômica — envolvendo o DNA mitocondrial, herdado exclusivamente por via materna, e o DNA nuclear, herdado biparentalmente —, associada ao fenômeno da heteroplasmia, em que a proporção de mitocôndrias mutadas precisa atingir níveis críticos (geralmente entre 80% e 90%) para a manifestação dos sintomas, contribui para a expressiva variabilidade clínica e genética observada. Estima-se ainda que, em adultos, cerca de 80% dos casos estejam relacionados a mutações em mtDNA, enquanto em crianças predominam as mutações em nDNA, representando cerca de 75% dos casos infantis (WEN et al., 2025).



Neste contexto, torna-se fundamental compreender a base bioquímica e fisiopatológica das disfunções mitocondriais, suas implicações clínicas e os avanços terapêuticos emergentes. Assim, este estudo propõe-se a revisar criticamente os mecanismos envolvidos nas alterações do metabolismo energético mitocondrial e sua associação com diferentes desfechos clínicos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica com foco nos aspectos fisiológicos, fisiopatológicos e terapêuticos relacionados ao metabolismo energético e às doenças mitocondriais, incluindo suas manifestações neurológicas e metabólicas sistêmicas.

Foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE e ScienceDirect, abrangendo publicações indexadas nos últimos cinco anos (2020–2025), de modo a garantir a atualidade e a relevância científica do material incluído. Foram utilizados os seguintes descritores combinados em diferentes estratégias de busca:

- "Energy Metabolism and Mitochondrial Diseases" (2.853 resultados);
- "Mitochondrial diseases prevalence" (1.341 resultados);
- "Systematic Review" aplicado ao tema "Mitochondrial diseases" (27 resultados);
- "Mitochondrial quality control" (1.413 resultados);
- "Primary mitochondrial diseases" (1.388 resultados);
- "Mitochondrial dysfunction and Parkinson's disease" (1.477 resultados);
- "Metaflammation AND mitochondrial dysfunction" (5 resultados);
- "Mitochondrial bioenergetics" (ScienceDirect – capítulos de livros: 2.321 resultados).

Os critérios de inclusão priorizaram artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas, capítulos de livros científicos e consensos recentes que abordassem:



1. A bioenergética mitocondrial e seu papel central na fisiologia celular;
2. As bases genéticas e fisiopatológicas das doenças mitocondriais primárias;
3. A disfunção mitocondrial em doenças neurológicas e neurodegenerativas;
4. A interface entre mitocôndrias e doenças metabólicas com ênfase na *metaflammation*;
5. Abordagens terapêuticas emergentes com foco na função mitocondrial.

A seleção dos artigos foi realizada manualmente após leitura de título e resumo, com posterior leitura integral dos estudos considerados relevantes. Foram excluídas publicações duplicadas, relatos de caso isolados, estudos em modelos experimentais não aplicáveis ao escopo clínico e artigos em idiomas não inglês.

O processo de seleção resultou em um conjunto de artigos que subsidiaram a construção conceitual e a discussão integrada apresentada nesta revisão.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Fisiologia do metabolismo energético mitocondrial e mecanismos gerais de disfunção.

As mitocôndrias são organelas centrais na manutenção da homeostase celular, responsáveis por aproximadamente 90% da produção de adenosina trifosfato (ATP) nas células eucarióticas por meio da fosforilação oxidativa, o que lhes confere o título clássico de "usina de energia" da célula (BOTTJE, 2022). Entretanto, seu papel transcende a produção energética, envolvendo múltiplas funções metabólicas, sinalizadoras e regulatórias.

Sua origem evolutiva remonta ao processo de endossimbiose, no qual uma bactéria ancestral teria se integrado permanentemente a uma célula eucariótica primitiva, originando o atual organelo mitocondrial (BOTTJE, 2022). Essa origem explica a presença de dois genomas distintos e interdependentes: o DNA mitocondrial (mtDNA), herdado exclusivamente por via materna, e o DNA nuclear (nDNA), herdado biparentalmente, os quais coordenam a síntese de proteínas essenciais à montagem e funcionamento mitocondrial (BOTTJE, 2022; AKASH; REHMAN, 2023).

O metabolismo energético mitocondrial inicia-se com a metabolização de glicose, ácidos graxos e aminoácidos, que alimentam o ciclo do ácido cítrico (TCA),



produzindo equivalentes redutores (NADH, FADH₂) que fornecem elétrons à cadeia transportadora de elétrons na membrana mitocondrial interna (AKASH; REHMAN, 2023). A transferência de elétrons impulsiona a síntese de ATP via ATP sintase, enquanto pequenas quantidades de espécies reativas de oxigênio (ROS) são geradas como subprodutos normais desse processo (SHARMA, 2025; BOTTJE, 2022). Quando ocorre disfunção mitocondrial, o acúmulo excessivo de ROS leva a estresse oxidativo, dano macromolecular e morte celular programada (SHARMA, 2025).

Além da bioenergética clássica, as mitocôndrias exercem papéis regulatórios amplos por meio de comunicação bidirecional com o núcleo celular. A regulação anterógrada envolve a influência nuclear sobre biogênese e função mitocondrial, enquanto a sinalização retrógrada permite que alterações na atividade mitocondrial impactem a expressão gênica nuclear, ajustando o metabolismo celular frente a diferentes estados fisiológicos ou de estresse (MARTÍNEZ-REYES; CHANDEL, 2020).

Metabólitos do ciclo do TCA, como acetil-CoA, succinato, fumarato, α -cetoglutarato (α -KG) e L-2-hidroxiglutarato (L-2-HG), participam de processos epigenéticos, modulando a metilação do DNA, remodelamento da cromatina e modificações pós-traducionais de proteínas, afetando diretamente a pluripotência celular, respostas imunes e fenótipos tumorais (MARTÍNEZ-REYES; CHANDEL, 2020).

A dinâmica mitocondrial, marcada por processos contínuos de fusão e fissão, é fundamental para preservar a funcionalidade das mitocôndrias e manter o equilíbrio bioenergético. Proteínas específicas, como as mitofusinas (MFN1, MFN2) e OPA1, regulam a fusão mitocondrial, enquanto a dynamin-related protein 1 (DRP1) controla a fissão mitocondrial (LI et al., 2025). A desregulação desses processos, particularmente o aumento excessivo da fissão, compromete o potencial de membrana mitocondrial, aumenta a geração de ROS e favorece a fragmentação mitocondrial, resultando em perda de eficiência bioenergética e apoptose celular (LI et al., 2025).

Adicionalmente, o controle de qualidade mitocondrial é mantido por processos seletivos de remoção de organelas disfuncionais por meio da mitofagia. Quando a mitofagia falha, mitocôndrias danificadas se acumulam, perpetuando o ciclo de estresse oxidativo e comprometendo ainda mais a homeostase celular (LI et al., 2025).



Por fim, destaca-se ainda a expressão de receptores hormonais na membrana mitocondrial, ampliando a interação da organela com sistemas endócrinos e influenciando diversos eixos de sinalização hormonal (BOTTJE, 2022).

Doenças Mitocondriais Primárias e Miopatias Mitocondriais

As doenças mitocondriais primárias constituem um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos resultantes da disfunção da cadeia respiratória mitocondrial, comprometendo a geração de ATP e afetando predominantemente tecidos com alta demanda energética, como músculo, cérebro, coração e fígado (CHINNERY, 2021; WEN et al., 2025; BANGEAS et al., 2025).

No nível genético, essas enfermidades decorrem de mutações tanto no DNA mitocondrial (mtDNA), que codifica 13 subunidades essenciais da cadeia transportadora de elétrons, quanto no DNA nuclear (nDNA), responsável pela codificação da maioria das proteínas estruturais, enzimáticas e de manutenção mitocondrial (CHINNERY, 2021; WEN et al., 2025). Entre os mecanismos genéticos relevantes destacam-se as mutações deplecionais, múltiplas deleções e falhas na manutenção do mtDNA, que constituem um contínuo fenotípico variando desde formas infantis graves até apresentações adultas mais brandas (CHINNERY, 2021).

Clinicamente, o espectro de apresentação é vasto. As manifestações incluem encefalopatias neurogastrointestinais (MNGIE), miopatias mitocondriais progressivas, oftalmoplegia externa progressiva (PEO), neuropatias periféricas, cardiomiopatias e atrofia óptica, com idades de início que variam do período neonatal até a idade adulta (CHINNERY, 2021; BANGEAS et al., 2025). A heteroplasmia — coexistência de mitocôndrias normais e mutadas — e o limiar variável de expressão fenotípica (usualmente entre 80% a 90% de mitocôndrias mutadas) contribuem para a expressiva diversidade clínica observada (WEN et al., 2025).

O diagnóstico exige abordagem multidimensional, incluindo história familiar, exames laboratoriais (lactato sérico, acidemias orgânicas), exames de imagem (RM cerebral), testes genéticos (painéis multigênicos e sequenciamento de exoma), além de biópsias musculares em casos selecionados para avaliação de depleção ou múltiplas deleções do mtDNA (CHINNERY, 2021).



Em termos terapêuticos, não há tratamento curativo estabelecido para a maioria dos pacientes. A abordagem clínica é predominantemente de suporte, envolvendo manejo especializado para manifestações oftalmológicas, cardiológicas, respiratórias, hepáticas, neurológicas e nutricionais (CHINNERY, 2021; BANGEAS et al., 2025). O uso de vitaminas, cofatores (como coenzima Q10, tiamina, riboflavina, L-carnitina) e antioxidantes permanece controverso, carecendo de evidências robustas de eficácia (BANGEAS et al., 2025). Avanços experimentais, como o uso de elamipretide, têm mostrado resultados promissores, embora estudos clínicos de fase III ainda estejam em andamento (BANGEAS et al., 2025).

Dada a complexidade clínica e genética, o cuidado multidisciplinar é essencial, englobando geneticistas, neurologistas, cardiologistas, fisioterapeutas, nutricionistas e psicólogos, garantindo acompanhamento longitudinal integral (CHINNERY, 2021; BANGEAS et al., 2025).

No espectro clínico das doenças mitocondriais primárias, destacam-se as miopatias mitocondriais, cuja apresentação é notadamente variável e pode envolver sintomas neurológicos, musculares, cardíacos e hepáticos (BANGEAS et al., 2025). Essa heterogeneidade decorre da diversidade mutacional, do padrão de herança (materno, autossômico dominante ou recessivo) e da proporção de mitocôndrias disfuncionais em cada tecido (heteroplasmia). Embora o tratamento permaneça predominantemente de suporte, a utilização de vitaminas e cofatores, bem como o desenvolvimento de terapias experimentais como o elamipretide, seguem em avaliação (BANGEAS et al., 2025).

Além da heterogeneidade genética e clínica observada, a fisiopatologia das doenças mitocondriais primárias envolve ainda mecanismos adicionais relacionados ao controle de qualidade mitocondrial e ativação inflamatória secundária. A falência dos processos de mitofagia, biogênese e dinâmica mitocondrial favorece o acúmulo de organelas disfuncionais, ampliando a produção de espécies reativas de oxigênio e a liberação de padrões moleculares associados a dano (DAMPs), como fragmentos de DNA mitocondrial (mtDNA), que por sua vez atuam como gatilhos para respostas inflamatórias sistêmicas e neuroinflamatórias (MA et al., 2025).

Recentemente, também foram descritos mecanismos adaptativos de transferência mitocondrial intercelular, nos quais mitocôndrias funcionais podem ser



transferidas entre neurônios e células gliais, configurando uma estratégia potencialmente protetora frente à falência bioenergética e inflamatória (MA et al., 2025). Embora ainda em fase experimental, esses processos sugerem novas possibilidades terapêuticas futuras na modulação da homeostase mitocondrial.

Disfunção mitocondrial em doenças neurológicas e neuroinflamação

A disfunção mitocondrial participa de forma central na fisiopatologia de múltiplas doenças neurológicas adquiridas, incluindo distúrbios neurodegenerativos progressivos, neuroinflamatórios e cerebrovasculares (ZHANG et al., 2025; MA et al., 2025; KLEMMENSEN et al., 2024; CHEN et al., 2025; BUSTAMANTE-BARRIENTOS et al., 2023; BUCK; SANDERS, 2025).

No sistema nervoso central (SNC), a alta demanda bioenergética torna as células neuronais particularmente suscetíveis a falhas mitocondriais. Um único neurônio cortical pode consumir aproximadamente 4,7 bilhões de moléculas de ATP por segundo, com especial demanda nas sinapses, que representam locais críticos de consumo energético (KLEMMENSEN et al., 2024). Esse elevado requerimento é sustentado por um sofisticado sistema de transporte mitocondrial intracelular, mediado por motores moleculares e microtúbulos, que posicionam as mitocôndrias nas regiões de maior atividade sináptica e metabólica (KLEMMENSEN et al., 2024).

A disfunção mitocondrial crônica tem sido amplamente documentada em doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), esclerose múltipla, doença de Huntington e ataxia de Friedreich, todas compartilhando mecanismos fisiopatológicos interligados (BUSTAMANTE-BARRIENTOS et al., 2023; CHEN et al., 2025). Entre esses mecanismos destacam-se o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), falhas na fosforilação oxidativa, perda de homeostase de cálcio e ferro, disfunção do ciclo do ácido cítrico, falência dos processos de controle de qualidade mitocondrial (fusão, fissão, mitofagia) e alterações epigenéticas ligadas ao dano oxidativo e à degradação dos telômeros (KLEMMENSEN et al., 2024; BUSTAMANTE-BARRIENTOS et al., 2023; CHEN et al., 2025).



Em doenças neurodegenerativas como Parkinson, além dos mecanismos gerais de disfunção mitocondrial, destaca-se o papel da proteína quinase LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2). Mutações nesta proteína — uma das causas genéticas mais comuns do Parkinson familiar — leva ao aumento da sua atividade quinase, afetando múltiplos aspectos da função mitocondrial, incluindo bioenergética, produção de ROS, integridade genômica mitocondrial, processos de fusão e fissão, mitofagia e transporte iônico e proteico. A atuação aberrante de LRRK2 contribui diretamente para a vulnerabilidade e degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, núcleo crítico na fisiopatologia do Parkinson (BUCK; SANDERS, 2025).

No Alzheimer, a interação entre disfunção mitocondrial, deposição de β -amiloide ($A\beta$), hiperfosforilação da proteína tau e falência do sistema de proteostase amplifica a lesão neuronal e sináptica. O envelhecimento favorece o declínio progressivo da capacidade de eliminação de proteínas mal conformadas e prejudica a atividade da mitofagia, exacerbando o estresse oxidativo e a falência metabólica (CHEN et al., 2025).

Adicionalmente, mecanismos patológicos como disfunção na rede sináptica, falência de controle da homeostase do ferro e cálcio, dinâmica aberrante de grânulos de estresse, e disseminação transcelular de agregados proteicos agravam o quadro degenerativo progressivo no SNC (BUSTAMANTE-BARRIENTOS et al., 2023).

No contexto do acidente vascular cerebral isquêmico, o bloqueio abrupto do fluxo sanguíneo cerebral resulta em falência bioenergética aguda, sobrecarga de cálcio intracelular e produção exacerbada de ROS, levando à desestabilização da barreira hematoencefálica e morte neuronal (ZHANG et al., 2025). Durante a reperfusão, o metabolismo anômalo do succinato intensifica o desequilíbrio redox e potencializa o dano celular (ZHANG et al., 2025).

Importante destacar ainda o papel da resposta neuroinflamatória mediada por microglia e astrócitos ativados, desencadeada pela liberação de fragmentos de DNA mitocondrial (mtDNA), proteínas oxidadas e metabólitos disfuncionais, que atuam como padrões moleculares associados a dano (DAMPs) e perpetuam o ciclo inflamatório (MA et al., 2025; BUSTAMANTE-BARRIENTOS et al., 2023).

Recentemente, mecanismos adaptativos como a transferência intercelular de mitocôndrias entre neurônios e células da glia têm sido identificados como potenciais



estratégias compensatórias para restabelecimento bioenergético e modulação inflamatória. Essa via representa um campo emergente de investigação translacional (MA et al., 2025; BUSTAMANTE-BARRIENTOS et al., 2023).

Frente a essa complexidade fisiopatológica, diversas abordagens terapêuticas vêm sendo investigadas, incluindo antioxidantes direcionados à mitocôndria, agentes indutores de biogênese mitocondrial, estabilizadores da dinâmica de fusão e fissão, terapias epigenéticas, além de estratégias baseadas na transferência mitocondrial direta, algumas já em avaliação clínica (KLEMMENSEN et al., 2024; CHEN et al., 2025; BUSTAMANTE-BARRIENTOS et al., 2023).

Disfunção Mitocondrial em Doenças Metabólicas e Terapias Emergentes

A mitocôndria exerce papel central na regulação do metabolismo energético sistêmico, coordenando processos como β -oxidação de ácidos graxos, metabolismo glicídico, síntese de ATP e controle do estresse oxidativo. Sua disfunção é amplamente associada à obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica (LI et al., 2025).

A exposição crônica a sobrecarga nutricional promove acúmulo de substratos lipídicos e glicídicos, desencadeando aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), disfunção mitocondrial progressiva, falência do retículo endoplasmático e ativação de vias inflamatórias mal-adaptativas (LIANG; KAUSHAL; WILSON, 2024). Estes eventos sustentam hipertrofia adipocitária, hipoxia, redução de adiponectina e bloqueio da adipogênese, estabelecendo um ciclo pró-inflamatório persistente (LIANG; KAUSHAL; WILSON, 2024).

No contexto da metaflammation, ocorre ativação sustentada de macrófagos residentes no tecido adiposo com secreção de citocinas e exossomos enriquecidos em microRNAs pró-inflamatórios, propagando resistência insulínica e estresse oxidativo sistêmico (LI et al., 2025). Adicionalmente, mecanismos moleculares mitocondriais específicos têm sido elucidados. Destaca-se o papel da proteína adenine nucleotide translocase 2 (ANT2), cuja superexpressão promove permeabilidade mitocondrial aumentada, produção exacerbada de ROS e ativação subsequente das vias HIF-1 α e NF- κ B, intensificando o perfil inflamatório dos



macrófagos no tecido adiposo. Modelos experimentais com deleção de ANT2 demonstraram redução da inflamação e melhora da sensibilidade insulínica, posicionando esta proteína como alvo terapêutico promissor (MOON et al., 2021).

A senescência celular surge como fator adicional nesse cenário, promovendo secreção de fatores inflamatórios e exossomos que amplificam o quadro metabólico disfuncional. Esta transmissão de senescência intercelular atinge diversos tecidos, como fígado, endotélio, pâncreas, músculo esquelético e até o SNC, contribuindo para o declínio funcional e cognitivo progressivo associado à obesidade e síndrome metabólica (LIANG; KAUSHAL; WILSON, 2024).

No campo terapêutico, os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), especialmente EPA e DHA, destacam-se como moduladores da função mitocondrial e da resposta inflamatória. Estes compostos exercem efeitos epigenéticos modulando a expressão de microRNAs, reduzindo o estresse oxidativo e favorecendo a polarização anti-inflamatória de macrófagos (LI et al., 2025). Além disso, impactam favoravelmente a composição da microbiota intestinal, com aumento de bactérias benéficas como *Bacteroidetes* e *Akkermansia*, o que se associa à melhora dos parâmetros metabólicos (LI et al., 2025).

As abordagens multi-ômicas têm permitido compreender a complexa interação entre metabolismo lipídico, disfunção mitocondrial e regulação epigenética. A integração de lipidômica, transcriptômica, metabolômica e microbiômica abre novas perspectivas para terapias personalizadas direcionadas à restauração da função mitocondrial e modulação da inflamação metabólica (LI et al., 2025).

A presente revisão sistematizou os principais aspectos fisiológicos, fisiopatológicos e terapêuticos relacionados ao metabolismo energético mitocondrial e sua interface com diferentes espectros de doenças. As mitocôndrias, ao desempenharem papel fundamental na bioenergética celular, não apenas coordenam a geração de ATP, mas integram redes de sinalização metabólica, redox, epigenética e inflamatória com repercussões sistêmicas significativas (WEN et al., 2025; AKASH; REHMAN, 2023).

Nas doenças mitocondriais primárias, observamos o impacto direto de mutações tanto no DNA mitocondrial quanto nuclear, comprometendo complexos da cadeia respiratória e estabelecendo um amplo espectro fenotípico clínico que inclui



encefalopatias, miopatias, neuropatias, cardiomiopatias e disfunções multissistêmicas (CHINNERY, 2021; BANGEAS et al., 2025). A heteroplasmia, a carga mutacional e a variabilidade na manutenção do mtDNA explicam, em grande parte, a expressiva diversidade clínica observada, dificultando tanto o diagnóstico quanto o manejo terapêutico (WEN et al., 2025).

Apesar do avanço no entendimento dos mecanismos moleculares e bioenergéticos das doenças mitocondriais, permanece um desafio a compreensão completa da heterogeneidade clínica observada. A heteroplasmia — coexistência de mitocôndrias normais e mutadas — determina em grande parte a expressão fenotípica, sendo geralmente necessária a superação de um limiar crítico de mutações (entre 80% e 90%) para manifestação clínica, embora este valor possa variar entre tecidos e indivíduos (WEN et al., 2025). Estudos populacionais revelam ainda a presença de mutações patogênicas em cerca de 1:200 indivíduos assintomáticos, sugerindo a existência de mecanismos compensatórios ainda não plenamente esclarecidos (WEN et al., 2025). Além disso, observa-se uma distribuição etária diferenciada nas etiologias genéticas: em adultos, predominam as mutações em mtDNA (~80%), enquanto em crianças prevalecem alterações em nDNA (20–25% dos casos com mtDNA), o que reforça a necessidade de estratégias diagnósticas amplas, sensíveis e personalizadas (WEN et al., 2025).

Quando o foco se amplia para doenças adquiridas, particularmente nas desordens neurológicas, evidencia-se a centralidade da disfunção mitocondrial na patogênese de diversas neurodegenerações. Mecanismos compartilhados como falhas na fosforilação oxidativa, acúmulo de ROS, falência dos sistemas de qualidade mitocondrial (fusão, fissão, mitofagia), além de processos neuroinflamatórios mediados por DAMPs e ativação microglial, sustentam o dano neuronal progressivo (MA et al., 2025; KLEMMENSEN et al., 2024; BUSTAMANTE-BARRIENTOS et al., 2023; CHEN et al., 2025). A contribuição de mutações em genes específicos, como a ativação aberrante de LRRK2 no Parkinson, aprofunda a compreensão molecular do eixo mitocôndria-neurodegeneração (BUCK; SANDERS, 2025).

No campo metabólico sistêmico, a literatura recente reforça o papel da mitocôndria como epicentro da *metaflammation*. Sob condições de excesso nutricional, a sobrecarga energética desencadeia disfunção mitocondrial em



adipócitos e macrófagos, com produção exacerbada de ROS e ativação crônica de vias inflamatórias, como NF- κ B e HIF-1 α (LIANG; KAUSHAL; WILSON, 2024; LI et al., 2025). A proteína ANT2 emerge como novo mediador molecular da transição de permeabilidade mitocondrial e polarização inflamatória dos macrófagos no tecido adiposo, com potencial terapêutico promissor (MOON et al., 2021).

Além disso, a conexão entre senescência celular, exossomos pró-inflamatórios e progressão metabólica sistêmica acrescenta complexidade ao modelo clássico de resistência insulínica e obesidade, posicionando o envelhecimento metabólico precoce como um novo eixo terapêutico a ser considerado (LIANG; KAUSHAL; WILSON, 2024).

Do ponto de vista terapêutico, as abordagens emergentes com PUFA ω -3 (EPA e DHA), nutracêuticos, antioxidantes mitocondriais e indutores de biogênese mitocondrial demonstram propriedades anti-inflamatórias, epigenéticas e metabólicas com resultados promissores (LI et al., 2025). A integração de tecnologias multi-ômicas (lipidômica, metabolômica, transcriptômica e microbiômica) permite mapear redes metabólicas complexas e desenvolver intervenções mais personalizadas e eficientes.

Apesar dos avanços significativos, permanecem lacunas importantes no entendimento translacional dos mecanismos mitocondriais integrados, sobretudo na interface inflamação-imunometabolismo-senescência. Estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados robustos ainda são necessários para validar as terapias emergentes e estabelecer biomarcadores mitocondriais confiáveis na prática clínica.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As mitocôndrias constituem o núcleo funcional da bioenergética celular e exercem papel central na regulação da homeostase metabólica, neurológica e inflamatória. Sua disfunção, seja por alterações genéticas primárias ou adquiridas, está intrinsecamente envolvida na patogênese de um amplo espectro de doenças, incluindo miopatias mitocondriais, neurodegenerações progressivas e desordens metabólicas complexas. A heteroplasmia, a interação genômica mtDNA-nDNA e os mecanismos de qualidade mitocondrial contribuem significativamente para a expressiva heterogeneidade clínica observada.



Nos últimos anos, avanços significativos ampliaram a compreensão da interface entre disfunção mitocondrial e processos inflamatórios crônicos de baixo grau, como a metaflammation, destacando a participação de vias específicas como NF- κ B, HIF-1 α e ANT2. Além disso, a emergência de mecanismos associados à senescência metabólica, secreção de exossomos e comunicação intercelular amplia a complexidade dos processos patológicos sistêmicos, estabelecendo novas oportunidades terapêuticas.

As abordagens terapêuticas atuais, ainda majoritariamente de suporte nas doenças primárias, começam a ser complementadas por estratégias promissoras com potencial modulador direto da função mitocondrial, incluindo o uso de PUFA's, antioxidantes direcionados, nutracêuticos e agentes indutores de biogênese mitocondrial. A aplicação de tecnologias multi-ômicas surge como ferramenta fundamental para a personalização terapêutica e o desenvolvimento de novos biomarcadores diagnósticos e prognósticos.

Embora avanços relevantes tenham sido consolidados, subsistem lacunas críticas que exigem investigação translacional contínua. A compreensão integrada da disfunção mitocondrial, sua interação com o sistema imunometabólico e os mecanismos compensatórios envolvidos permanece um campo dinâmico, com potencial de redefinir paradigmas no diagnóstico e no tratamento das doenças mitocondriais e metabólicas complexas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKASH, M. S. H.; REHMAN, K. Metabolic disorders associated with mitochondrial dysfunction. In: AKASH, M. S. H.; REHMAN, K. (eds.). *Mitochondrial Dysfunction and Nanotherapeutics*. 1. ed. Elsevier, 2023. p. 147–161. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-36312-2.00011-5>.

BANGEAS, A. et al. Advances in management of mitochondrial myopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 11, p. 5411, 2025. DOI: 10.3390/ijms26115411.

BOTTJE, W. G. Mitochondrial physiology. In: WHITTOW, G. C. (ed.). *Sturkie's Avian Physiology*. 7. ed. Academic Press, 2022. p. 65–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819770-7.00043-8>.



BUCK, S. A.; SANDERS, L. H. LRRK2-mediated mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Biochemical Journal*, v. 482, n. 11, p. BCJ20253062, 2025. DOI: 10.1042/BCJ20253062.

BUSTAMANTE-BARRIENTOS, F. A. et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders: potential therapeutic application of mitochondrial transfer to central nervous system-residing cells. *Journal of Translational Medicine*, v. 21, p. 613, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04413-8>.

CHEN, J.; ZHU, Z.; XU, Y. Signs of Alzheimer's disease: tied to aging. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 11, p. 4974, 2025. DOI: 10.3390/ijms26114974.

CHINNERY, P. F. Primary mitochondrial disorders overview. In: ADAM, M. P. et al. (eds.). *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000– [updated 2021 Jul 29]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>. Acesso em: 10 jun. 2025.

KLEMMENSEN, M. M. et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics*, v. 21, n. 1, e00292, 2024. DOI: 10.1016/j.neurot.2023.10.002.

LI, J. et al. Dietary Omega-3 PUFAs in metabolic disease research: a decade of omics-enabled insights (2014–2024). *Nutrients*, v. 17, n. 11, p. 1836, 2025. DOI: 10.3390/nu17111836.

LIANG, Y.; KAUSHAL, D.; WILSON, R. B. Cellular senescence and extracellular vesicles in the pathogenesis and treatment of obesity: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 14, p. 7943, 2024. DOI: 10.3390/ijms25147943.

MA, Y.; SONG, R.; DUAN, C. Mitochondrial quality control and transfer communication in neurological disorders and neuroinflammation. *Frontiers in Immunology*, v. 16, 1542369, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1542369.

MOON, J. S. et al. ANT2 drives proinflammatory macrophage activation in obesity. *JCI Insight*, v. 6, n. 20, e147033, 2021. DOI: 10.1172/jci.insight.147033.

MARTÍNEZ-REYES, I.; CHANDEL, N. S. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nature Communications*, v. 11, article 102, 2020. DOI: 10.1038/s41467-019-13668-3.

SHARMA, S. Mitochondrial bioenergetics, charnolosome, and theranostic potential of antioxidants. In: SINGH, S. K. (ed.). *The Charnolosome as a Novel Nanotheranostic Biomarker: Overcoming Future Challenges in Medicine*. Academic Press, 2025. p. 217–224. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-21752-4.00013-4>.

WEN, H. et al. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 10, article 9, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02044-3>.



ZHANG, X. H. et al. Role of mitochondrial metabolism in ischemic stroke and natural products intervention. *Molecular Biology Reports*, v. 52, n. 1, p. 568, 2025. DOI: 10.1007/s11033-025-10667-0.