

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 17 de dezembro de 2025

As características das principais doenças crônicas: uma visão unificada da biologia de sistemas

Richard Z. Cheng, M.D., Ph.D.

Editor-Chefe, Orthomolecular Medicine News Service

Resumo

Na última década, estruturas "marcantes" foram usadas para destilar os mecanismos fundamentais subjacentes ao envelhecimento e ao câncer. Mecanismos semelhantes são agora reconhecidos em quase todas as principais doenças crônicas, incluindo diabetes, doença hepática gordurosa, doenças cardiovasculares, neurodegeneração, distúrbios autoimunes, doença renal crônica, doenças psiquiátricas e síndrome metabólica. Apesar dos diferentes rótulos clínicos, essas condições convergem para um conjunto comum de alterações biológicas: **disfunção mitocondrial, desregulação metabólica, estresse oxidativo, desequilíbrio imunológico, perturbação hormonal, alterações no microbioma e desintoxicação e reparo** prejudicados.

No entanto, essas características — embora mecanicamente precisas — **não identificam as causas a montante** que as desencadeiam. Os mecanismos descrevem *o que* dá errado dentro das células, mas não *o porquê*. Por exemplo, a teoria da mutação somática do câncer não aborda o que causa a instabilidade genômica, e as teorias da disfunção mitocondrial não explicam o que inicia a lesão mitocondrial. **Sem identificar e corrigir as causas raízes, a prevenção ou reversão da doença é impossível.**

Os Dez Principais Fatores de Doença Crônica propostos na Medicina Ortomolecular Integrativa (IOM) — toxinas ambientais, estressores dietéticos e metabólicos, deficiências de micronutrientes, infecções crônicas e desregulação imunológica, desequilíbrio hormonal, fatores de estilo de vida, estresse psicossocial, programação do desenvolvimento e da infância na vida, suscetibilidade genética/epigenética e iatrogênese médica — **fornece a base causal que falta** das molduras distintas. Esses motores radiculares geram os mecanismos característicos, e suas diferentes combinações determinam a expressão da doença nos tecidos e sistemas orgânicos.

Essa estrutura unificada de sistemas e biologia explica por que diversas doenças crônicas compartilham mecanismos semelhantes e por que restaurar o ambiente celular — por meio do reabastecimento de nutrientes, suporte mitocondrial, correção metabólica, desintoxicação e equilíbrio imunológico — pode melhorar ou reverter múltiplas doenças crônicas simultaneamente.

Como argumentado abaixo, esses mecanismos compartilhados surgem de um conjunto finito de insultos biológicos a montante: os Dez Fatores Raiz da Doença Crônica.

Introdução

Os marcos "Sinais de Envelhecimento" [\[1, 2\]](#) e "Sinais de Câncer" [\[3, 4\]](#) estão agora firmemente estabelecidos na ciência biomédica. Esses modelos ajudaram a organizar campos complexos em torno de um conjunto central de processos biológicos: instabilidade

genômica, disfunção mitocondrial, proteostase alterada, inflamação crônica, reprogramação metabólica e mais.

No entanto, **os mesmos temas mecanicistas aparecem repetidamente em outras doenças crônicas**, embora raramente ocorram na medicina clínica.

Diabetes, doença hepática gordurosa, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, doenças autoimunes, doença renal crônica, depressão e autismo possuem cada um sua própria literatura de estilo característico, mas as raízes biológicas compartilhadas continuam subvalorizadas.

Esta revisão organiza esses mecanismos lado a lado, demonstrando que doenças crônicas representam **pontos clínicos divergentes de uma alteração biológica convergente**.

Características Distintivas das Principais Doenças Crônicas

Uma síntese concisa dos principais mecanismos distintivos das principais doenças é apresentada abaixo, com citações representativas.

1. Diabetes tipo 2 e síndrome metabólica

Características Distintivas [\[5-8\]](#)

- Resistência à insulina e metabolismo da glicose prejudicado
- Disfunção mitocondrial e redução da fosforilação oxidativa
- Lipotoxicidade e acúmulo de gordura ectópica
- Inflamação crônica e de baixo grau ("metainflamação")
- Estresse oxidativo e deteriorada regulação redox
- Estresse β -celular e perda progressiva de secreção de insulina

2. Doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD)/NASH

Características [Distintivas \[9-12\]](#)

- Esteatose hepática causada por lipotoxicidade
- Disfunção mitocondrial e alteração da oxidação β
- Estresse oxidativo e peroxidação lipídica
- Ativação das células de Kupffer e inflamação
- Estresse no RE e resposta proteica não dobrada
- Ativação das células estreladas fibrogênicas

3. Aterosclerose/Doença das Artérias Coronarianas

Características [Distintivas \[13-16\]](#)

- Disfunção endotelial

- Acúmulo oxidado de LDL e formação de células de espuma
- Disfunção mitocondrial em células vasculares
- Inflamação vascular crônica
- Sinalização comprometida de óxido nítrico
- Desregulação imuno-metabólica

4. Insuficiência cardíaca

Características [Distintivas \[17-20\]](#)

- Déficit de energia mitocondrial
- Manuseio deficiente do cálcio
- Estresse oxidativo
- Desregulação neurohormonal (RAAS, SNS)
- Fibrose e remodelação da matriz extracelular
- Inflexibilidade metabólica dos cardiomiócitos

5. Doença de Alzheimer e neurodegeneração

Características [Distintivas \[21-24\]](#)

- Resistência à insulina cerebral ("diabetes tipo 3")
- Falência mitocondrial e geração comprometida de ATP
- Neuroinflamação (ativação microglial)
- Estresse oxidativo
- Perda de proteostase (A β , patologia tau)
- Disfunção vascular e colapso da BBC

6. Doença de Parkinson

Características [Distintivas \[25-27\]](#)

- Deterioração do Complexo Mitocondrial I
- Acúmulo de α -sinucleína
- Estresse oxidativo
- Vulnerabilidade dos neurônios dopaminérgicos
- Neuroinflamação
- Autofagia/mitofagia alterada

7. Doenças autoimunes (AR, Hashimoto, LES, etc.)

Características [Distintivas \[28-31\]](#)

- Perda de tolerância imunológica
- Disfunção da barreira (intestino, pele, pulmão)
- Apresentação aberrante do antígeno
- Disfunção mitocondrial e inflamação causadas pela ROS

- Infecções crônicas como gatilhos (mimetismo molecular)
- Desequilíbrio imunológico causado pela disbiose

8. Doença renal crônica (DRC)

Características [Distintivas \[32-35\]](#)

- Disfunção mitocondrial nas células tubulares renais
- Estresse oxidativo e desequilíbrio redox
- Inflamação crônica
- Acúmulo de toxinas (metabólitos urêmicos)
- Acidose metabólica e estresse de amônia
- Fibrose progressiva

9. Depressão e transtornos de humor

Características [Distintivas \[36-39\]](#)

- Neuroinflamação
- Estresse oxidativo
- Deterioração da energia mitocondrial
- Desregulação do eixo HPA (cortisol)
- Neurogênese alterada
- Alteração do eixo intestino-cérebro

10. Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Características [Distintivas \[40-42\]](#)

- Disfunção mitocondrial (alta prevalência de TEA)
- Estresse oxidativo
- Neuroinflamação e ativação microglial
- Desregulação imunológica
- Anomalias na sinalização sináptica
- Disbiose intestinal e aumento da permeabilidade intestinal

11. Obesidade

Características [Distintivas \[43-46\]](#)

- Inflamação crônica ("adipoinflamação")
- Desregulação hormonal (leptina/resistência à insulina)
- Sobrecarga mitocondrial e oxidação incompleta
- Hipóxia do tecido adiposo
- Estresse oxidativo
- Microbioma intestinal alterado

12. Hipertensão

Características [Distintivas](#) [47-50]

- Disfunção endotelial
- Inflamação vascular
- Superativação do sistema RAAS
- Estresse oxidativo
- Deterioração mitocondrial em células musculares lisas
- Sinais metabólicos mediados pelo microbioma

13. Câncer (Características do Câncer)

Características Distintivas [\[3, 4, 51\]](#)

- Sustentando a sinalização proliferativa
- Evasão da apoptose
- Reprogramação do metabolismo celular
- Instabilidade genômica
- Inflamação que promove tumores
- Evasão imune

14. Envelhecimento (Características do Envelhecimento)

Características Distintivas [\[1, 2\]](#)

- Instabilidade genômica
- Alteração epigenética
- Perda da proteostase
- Detecção desregulada de nutrientes
- Disfunção mitocondrial
- Senescência celular
- Depleção de células-tronco
- Comunicação intercelular comprometida

Os Dez Principais Fatores da Doença Crônica: As Causas Crescentes Por Trás de Todos os Mecanismos Característicos

Embora mecanismos característicos expliquem *como* as doenças crônicas se desenvolvem no nível celular, eles não revelam *por que* esses mecanismos surgem. A Medicina Ortomolecular Integrativa (IMO) identifica **os dez principais fatores da doença crônica**: os verdadeiros insultos biológicos de baixo para cima que *geram* os mecanismos característicos observados em todas as principais doenças crônicas [\[52\]](#). Esses fatores de origem são:

1. **Toxinas ambientais e ocupacionais**
2. **Estressores dietéticos e metabólicos**

3. **Deficiências de micronutrientes**
4. **Infecções crônicas e desregulação imunológica**
5. **Desequilíbrio hormonal e perturbação endócrina**
6. **Estilo de vida e fatores comportamentais**
7. **Estresse psicossocial e emocional**
8. **Desenvolvimento e Programação para Primeiros Anos**
9. **Suscetibilidade genética e epigenética**
10. **Iatrogenese médica**

Diferentes combinações e intensidades desses dez fatores impulsionadores iniciam os mecanismos característicos: disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, desregulação metabólica, desequilíbrio imunológico, desintoxicação comprometida, entre outros. **Portanto, doenças crônicas não são entidades fundamentalmente separadas, mas sim diversas expressões das mesmas alterações biológicas a montante atuando sobre diferentes tecidos e sistemas de órgãos.**

Convergência entre Doenças: O Padrão Unificador

Quando os arcabouços característicos das principais doenças crônicas são comparados lado a lado, eles revelam uma convergência notável no nível mecanicista. Apesar dos diferentes diagnósticos clínicos, essas doenças consistentemente envolvem alterações nos mesmos processos celulares fundamentais:

Eixos mecanicistas compartilhados

- **Disfunção mitocondrial**
- **Desregulação metabólica**
- **Estresse oxidativo / desequilíbrio redox**
- **Disfunção imune**
- **Desequilíbrio hormonal/neuroendócrino**
- **Perturbação do microbioma**
- **Desintoxicação alterada**
- **Fibrose e patologia da matriz extracelular**

Crucialmente, todos esses mecanismos convergentes podem ser rastreados até as origens muito mais adiante: os Dez Fatores Raiz da Doença Crônica [\[52\]](#). Esses motores radiculares *iniciam* falhas mecanicistas, e a combinação específica e intensidade dos motores radiculares em um indivíduo determinam quais mecanismos dominam e, portanto, qual doença se desenvolve.

Essa convergência explica por que:

- Pacientes frequentemente apresentam **várias doenças crônicas** simultaneamente
- As doenças melhoram com **intervenções radiculares**
- Terapias ortomoleculares – nutrientes, desintoxicação, correção metabólica – trazem **benefícios entre doenças**

Implicações para a Medicina Ortomolecular Integrativa (IOM)

Essa perspectiva da biologia unificada dos sistemas apoia o princípio da IOM que:

Doenças crônicas não são muitas doenças, mas diferentes manifestações dos mesmos desequilíbrios biológicos subjacentes.

Tratar desses desequilíbrios — nutrientes, mitocôndrias, inflamação, toxinas, hormônios, metabolismo, microbioma — frequentemente leva a melhorias em múltiplos diagnósticos simultaneamente.

Por isso, o IOM frequentemente alcança resultados que não são explicados por medicamentos específicos para doenças, tais como:

- Reversão do DCASI [\[53\]](#)
- Melhorias dramáticas no diabetes
- Estabilização de doenças autoimunes
- Melhoria cognitiva em doenças neurodegenerativas
- As remissões do câncer são combinadas com terapias metabólicas [\[54\]](#)

Conclusão

Os arcabouços característicos das doenças crônicas revelam uma verdade profunda: **a biologia das doenças crônicas é unificada, não fragmentada.**

Em vez de tratar as doenças como entidades isoladas, uma abordagem de causa raiz reconhece os verdadeiros fatores de baixo para cima: toxinas ambientais, estressores metabólicos e alimentares, deficiências de micronutrientes, infecções crônicas e desregulação imunológica, desequilíbrio hormonal, estresse de estilo de vida e psicossocial, programação do desenvolvimento, suscetibilidade genética/epigenética e iatrogênese médica, que iniciam os mecanismos característicos que, em última análise, levam à doença e doença. Eles produzem doenças crônicas. **Quando esses fatores radicais são identificados e corrigidos, os mecanismos posteriores que alteram — como disfunção mitocondrial, instabilidade metabólica, estresse oxidativo e deficiente reparo — podem começar a se normalizar, permitindo que os processos intrínsecos de cura do corpo ressurgiam.**

Essa perspectiva forma a base científica da Medicina Ortomolecular Integrativa, oferecendo um caminho coerente e mecanicamente fundamentado para a verdadeira reversão da doença e longevidade.

Sobre o autor


Richard Z. Cheng, M.D., Ph.D. - *Editor-Chefe, Orthomolecular Medicine News Service (orthomolecular.org)*

O Dr. Cheng é um médico treinado pelo NIH, certificado pelo conselho e baseado nos EUA, especializado em terapia integrativa do câncer, medicina ortomolecular e medicina funcional e anti-envelhecimento. Ele mantém atuações ativas tanto nos Estados Unidos quanto na China.

Membro do Hall da Fama da Sociedade Internacional de Medicina Ortomolecular e membro da Academia Americana de Medicina Anti-Envelhecimento e Regenerativa (A4M), o Dr. Cheng é amplamente reconhecido por seu trabalho sobre reversão baseada em nutrição e causa raiz de doenças crônicas. Ele cofundou a China Low Carb Medicine

Alliance e é revisor especialista do Conselho de Examinadores Médicos da Carolina do Sul.

O Dr. Cheng é autor do próximo livro **21st Century Medicine: Integrative Orthomolecular Medicine for Chronic Disease Reversal and Longevity**, que descreve um quadro unificado que combina medicina funcional, terapia metabólica e nutrição ortomolecular.

Também oferece serviços de consulta online para Medicina Ortomolecular Integrativa.  Acompanhe suas últimas ideias e capítulos de livros no Substack:

<https://substack.com/@rzchengmd>

Referências:

1. López-Otín, C.; Blasco, M.A.; Partridge, L.; Serrano, M.; Kroemer, G. As marcas do envelhecimento. *Cell* 2013, 153, (6), 1194-1217. DOI: [10.1016/j.cell.2013.05.039](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039).
2. López-Otín, C.; Blasco, M.A.; Partridge, L.; Serrano, M.; Kroemer, G. Características do envelhecimento: Um universo em expansão. *Cell* 2023, 186, (2), 243-278. DOI: [10.1016/j.cell.2022.11.001](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001).
3. Hanahan, D. Características do Câncer: Novas Dimensões. *Cancer Discov* 2022, 12, (1), 31-46. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-21-1059](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059).
4. Hanahan, D.; Weinberg, R.A. As marcas do câncer. *Cell* 2000, 100, (1), 57-70. DOI: [10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9).
5. Fonseca, V.A. Definindo e caracterizando a progressão do diabetes tipo 2. *Diabetes Care* 2009, 32 Suppl 2, (Suppl 2), S151-156. DOI: [10.2337/dc09-S301](https://doi.org/10.2337/dc09-S301).
6. Vilas-Boas, E.A.; Almeida, D.C.; Roma, L.P.; Ortis, F.; Carpinelli, A.R. Lipotoxicidade e falência β -celular no diabetes tipo 2: estresse oxidativo ligado à NADPH oxidase e estresse no pronto-socorro. *Cells* 2021, 10, (12), 3328. DOI: [10.3390/cells10123328](https://doi.org/10.3390/cells10123328).
7. Kim, J.-A.; Wei, Y.; Sewers, J.R. Papel da disfunção mitocondrial na resistência à insulina. *Circ Res* 2008, 102, (4), 401-414. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.107.165472](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.165472).
8. Datta, D.; Kundu, R.; Basu, R.; Chakrabarti, P. Características fisiopatológicas na heterogeneidade do diabetes tipo 2 (Revisão). *Diabetol Int* 2025, 16, (2), 201-222. DOI: [10.1007/s13340-024-00783-w](https://doi.org/10.1007/s13340-024-00783-w).
9. Sharma, B.; John, S. Esteatohepatite não alcoólica (NASH). Em StatPearlsStatPearls Publishing, Ilha do Tesouro (FL), 2025.; Disponível online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470243/>.
10. Hughey, C.C.; Puchalska, P.; Crawford, P.A. Integrando as contribuições do metabolismo oxidativo mitocondrial para a lipotoxicidade e inflamação na patogênese da NAFLD. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biologia Molecular e Celular dos Lipídios* 2022, 1867, (11), 159209. DOI: [10.1016/j.bbalip.2022.159209](https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159209); Disponível online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388198122000993>.

11. Durand, M.; Coué, M.; Croyal, M.; Moyon, T.; Tesse, A.; Atger, F.; Ouguerram, K.; Jacobi, D. Alterações lipídicas mitocondriais-chave acompanham disfunção mitocondrial e estresse oxidativo na NAFLD. *Medicina Oxidativa e Longevidade Celular* 2021, 2021, (1), 9986299. DOI: [10.1155/2021/9986299](https://doi.org/10.1155/2021/9986299) ; Disponível online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1155/2021/9986299>.
12. Samy, A.M.; Kandeil, M.A.; Sabry, D.; Abdel-Ghany, A.A.; Mahmoud, M.O. De NAFLD a NASH: Compreendendo o espectro das doenças hepáticas não alcoólicas e suas consequências. *Heliyon* 2024, 10, (9), e30387. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e30387](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30387); Disponível online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844024064181>.
13. Libby, P.; Buring, J.E.; Badimon, L.; Hansson, G.K.; Deanfield, J.; Bittencourt, M.S.; Tokgözoğlu, L.; Lewis, E.F. Aterosclerose. *Nat Rev Dis Primers* 2019, 5, (1), 56. DOI: [10.1038/s41572-019-0106-z](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z) ; Disponível online: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0106-z>.
14. He, Z.; Luo, J.; Lv, M.; Li, P.; Ke, W.; Niu, X.; Zhang, Z. Características e avaliação de placas ateroscleróticas: uma visão geral das técnicas de ponta. *Neurol Frontal* 2023, 14, 1159288. DOI: [10.3389/fneur.2023.1159288](https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1159288) .
15. Pahwa, R.; Jialal, I. Aterosclerose. Em StatPearlsStatPearls Publishing, Ilha do Tesouro (FL), 2025.; Disponível online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/>.
16. Jebari-Benslaiman, S.; Galícia-García, EUA; Larrea-Sebal, A.; Olaetxea, J.R.; Alloza, I.; Vandenbroeck, K.; Benito-Vicente, A.; Martín, C. Fisiopatologia da aterosclerose. *Int J Mol Sci* 2022, 23, (6), 3346. DOI: [10.3390/ijms23063346](https://doi.org/10.3390/ijms23063346) .
17. Narayan, S.J.; Terre, G.V.; Amin, R.; Xangai, K.V.; Chandrashekar, G.; Ghouse, F.; Ahmad, B.A.; S, G.N.; Satram, C.; Majid, H.A.; Bayoro, D.K. Fisiopatologia e novos avanços no manejo farmacológico e baseado em exercícios da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: uma revisão narrativa. *Cureus* 2023, 15, (9), e45719. DOI: [10.7759/cureus.45719](https://doi.org/10.7759/cureus.45719) .
18. Kumric, M.; Kurir, T.T.; Bozic, J.; Slujo, A.B.; Glavas, D.; Miric, D.; Lozo, M.; Zanchi, J.; Borovac, J.A. Fisiopatologia da congestão em insuficiência cardíaca: uma revisão contemporânea. 2024.; Disponível online: https://www.cfrjournal.com/articles/pathophysiology-congestion-heart-failure-contemporary-review?language_content_entity=en.
19. Budde, H.; Hassoun, R.; Mügge, A.; Kovács, Á.; Hamdani, N. Compreensão atual da fisiopatologia molecular da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. *Front Physiol* 2022, 13 de 928232. DOI: [10.3389/fphys.2022.928232](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.928232) .
20. Insuficiência cardíaca: contexto, etiologia, fisiopatologia. 2025.; Disponível online: https://emedicine.medscape.com/article/163062-overview?&icd=login_success_email_match_fpf.
21. Sanabria-Castro, A.; Alvarado-Echeverría, I.; Monge-Bonilla, C. Patogênese molecular da doença de Alzheimer: uma atualização. *Ann Neurosci* 2017, 24, (1), 46-54. DOI: [10.1159/000464422](https://doi.org/10.1159/000464422) .
22. Abubakar, M.B.; Sanusi, K.O.; Ugusman, A.; Mohamed, W.; Kamal, H.; Ibrahim, N.H.; Khoo, C.S.; Kumar, J. Doença de Alzheimer: Uma atualização e perspectivas sobre fisiopatologia. Para a frente. *Neurociência do envelhecimento*. 2022, 14. DOI:

[10.3389/fnagi.2022.742408](https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2022.742408) ; Disponível online:
<https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2022.742408/full>.

23. Zhang, J.; Zhang, Y.; Wang, J.; Xia, Y.; Zhang, J.; Chen, L. Avanços recentes na doença de Alzheimer: mecanismos, ensaios clínicos e novas estratégias de desenvolvimento de medicamentos. *Acrônimo-alvo de transdução* 2024, 9, (1), 211. DOI: [10.1038/s41392-024-01911-3](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3) ; Disponível online: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01911-3>.

24. Serrano-Pozo, A.; Frosch, vice; Masliah, E.; Hyman, B.T. Alterações neuropatológicas na doença de Alzheimer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011, 1, (1), a006189. DOI: [10.1101/cshperspect.a006189](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189) .

25. Doença de Parkinson: Contexto, epidemiologia, anatomia. 2025.; Disponível online: <https://emedicine.medscape.com/article/1831191-overview>.

26. MacMahon Copas, A.N.; McComish, S.F.; Fletcher, J.M.; Caldwell, M.A. A patogênese da doença de Parkinson: uma interação complexa entre astrócitos, micróglia e linfócitos T? *Para a frente. Neurol.* 2021, 12. DOI: [10.3389/fneur.2021.666737](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.666737) ; Disponível online: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.666737/full>.

27. Wilson, D.M.; Cookson, M.R.; Van Den Bosch, L.; Zetterberg, H.; Holtzman, D.M.; Dewachter, I. Características das doenças neurodegenerativas. *Cell* 2023, 186, (4), 693-714. DOI: [10.1016/j.cell.2022.12.032](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.032) ; Disponível online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867422015756>.

28. Xiang, Y.; Zhang, M.; Jiang, D.; Su, Q.; Shi, J. O papel da inflamação em doenças autoimunes: um alvo terapêutico. *Para a frente. Immunol.* 2023, 14. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1267091](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1267091) ; Disponível online: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1267091/full>.

29. Song, Y.; Li, J.; Wu, Y. Evolução do entendimento dos mecanismos autoimunes e novas estratégias terapêuticas para distúrbios autoimunes. *Alvo de transdução de sig do Ther* 2024, 9, (1), 263. DOI: [10.1038/s41392-024-01952-8](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01952-8) ; Disponível online: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01952-8>.

30. Pisetsky, D.S. Patogênese de doenças autoimunes. *Nat Rev Nephrol* 2023, 19, (8), 509-524. DOI: [10.1038/s41581-023-00720-1](https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1) .

31. O que são doenças autoimunes? Disponível online: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21624-autoimmune-diseases> (acessado em 30 de novembro de 2025).

32. Doença renal crônica (DRC): Contexto, etiologia, fisiopatologia. 2025.; Disponível online: <https://emedicine.medscape.com/article/238798-overview>.

33. Altamura, S.; Pietropaoli, D.; Lombardi, F.; Del Pinto, R.; Ferri, C. Uma visão geral da fisiopatologia da doença renal crônica: o impacto da disbiose intestinal e das doenças bucal. *Biomedicinas* 2023, 11, (11), 3033. DOI: [10.3390/biomedicines11113033](https://doi.org/10.3390/biomedicines11113033) .

34. Vaidya, S.R.; Aeddula, N.R. Doença renal crônica. Em StatPearlsStatPearls Publishing, Ilha do Tesouro (FL), 2025.; Disponível online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>.
35. Galván, D.L.; Green, N.H.; Danesh, F.R. As características da disfunção mitocondrial na doença renal crônica. *Int Renal* 2017, 92, (5), 1051-1057. DOI: [10.1016/j.kint.2017.05.034](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.05.034).
36. Menezes Galvão, A.C. de; Almeida, enfermeira especialista; Sousa, G.M. de; Leocadio-Miguel, M.A.; Palhano-Fontes, F.; Araujo, D.B. de; Lobão-Soares, B.; Maia-de-Oliveira, J.P.; Nunes, E.A.; Hallak, J.E.C.; Schuch, F.B.; Sarris, J.; Galvão-Coelho, N.L. Fisiopatologia da depressão maior por estágios clínicos. *Para a frente. Psychol.* 2021, 12. DOI: [10.3389/fpsyg.2021.641779](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.641779); Disponível online: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2021.641779/full>.
37. Socci, V.; Fagnani, L.; Barlattani, T.; Celenza, G.; Rossi, A.; Pacitti, F. Perspectivas de Pesquisa Futura sobre Metabolismo Energético e Transtornos de Humor: Uma Breve Revisão Narrativa sobre Status Metabólico, Hipóteses Mitocondriais e Potenciais Biomarcadores: Metabolismo Energético e Transtornos de Humor. *Revista Italiana de Psiquiatria* 2025. DOI: [10.36180/2421-4469-2025-653](https://doi.org/10.36180/2421-4469-2025-653); Disponível online: <https://www.italianjournalofpsychiatry.it/article/view/653>.
38. Chand, S.P.; Arif, H. Depressão. Em StatPearlsStatPearls Publishing, Ilha do Tesouro (FL), 2025.; Disponível online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>.
39. Cui, L.; Li, S.; Wang, S.; Wu, X.; Liu, Y.; Yu, W.; Wang, Y.; Tang, Y.; Xia, M.; Li, B. Transtorno depressivo major: hipótese, mecanismo, prevenção e tratamento. *Alvo de transdução do acrônimo* 2024, 9, (1), 30. DOI: [10.1038/s41392-024-01738-y](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y); Disponível online: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01738-y>.
40. Khaliulin, I.; Hamoudi, W.; Amal, H. O papel multifacetado das mitocôndrias no transtorno do espectro autista. *Mol Psychiatry* 2025, 30, (2), 629-650. DOI: [10.1038/s41380-024-02725-z](https://doi.org/10.1038/s41380-024-02725-z).
41. Balachandar, V.; Rajagopalan, K.; Jayaramayya, K.; Jeevanandam, M.; Iyer, M. Disfunção mitocondrial: um gatilho oculto para o autismo? *Genes Dis* 2021, 8, (5), 629-639. DOI: [10.1016/j.gendis.2020.07.002](https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.07.002).
42. Rossignol, D.A.; Frye, R.E. Disfunção mitocondrial em transtornos do espectro autista: uma revisão sistemática e meta-análise. *Mol Psychiatry* 2012, 17, (3), 290-314. DOI: [10.1038/mp.2010.136](https://doi.org/10.1038/mp.2010.136).
43. Kong, Y.; Yang, H.; Nie, R.; Zhang, X.; Zuo, F.; Zhang, H.; Nian, X. Obesidade: Fisiopatologia e intervenções terapêuticas. *Mol Biomed* 2025, 6, (1), 25. DOI: [10.1186/s43556-025-00264-9](https://doi.org/10.1186/s43556-025-00264-9).
44. Schwartz, M.W.; Seeley, R.J.; Zeltser, L.M.; Drewnowski, A.; Ravussin, E.; Redman, L.M.; Leibel, R.L. Patogênese da obesidade: uma declaração científica da Endocrine Society. *Endocr Rev* 2017, 38, (4), 267-296. DOI: [10.1210/er.2017-00111](https://doi.org/10.1210/er.2017-00111); Disponível online: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00111>.
45. Lin, X.; Li, H. Obesidade: Epidemiologia, Fisiopatologia e Terapias. *Para a frente. Endocrinol.* 2021, 12. DOI: [10.3389/fendo.2021.706978](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978); Disponível online: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.706978/full>.

46. Busebee, B.; Ghusn, W.; Cifuentes, L.; Acosta, A. Obesidade: Revisão da fisiopatologia e classificação. *May Clin Proc* 2023, 98, (12), 1842-1857. DOI: [10.1016/j.mayocp.2023.05.026](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.05.026) .
47. Martínez-Quñones, P.; McCarthy, C.G.; Watts, Sudoeste; Klee, N.S.; Komic, A.; Calmasini, F.B.; Priviero, F.; Warner, A.; Chenghao, Y.; Wenceslau, C.F. Hipertensão induzida por mudanças morfológicas e fisiológicas nas células da parede arterial. *Am J Hypertens* 2018, 31, (10), 1067-1078. DOI: [10.1093/ajh/hpy083](https://doi.org/10.1093/ajh/hpy083) .
48. Nguyen, B.A.; Alexander, M.R.; Harrison, D.G. Mecanismos imunes na fisiopatologia da hipertensão. *Nat Rev Nephrol* 2024, 20, (8), 530-540. DOI: [10.1038/s41581-024-00838-w](https://doi.org/10.1038/s41581-024-00838-w) .
49. Bousseau, S.; Fais, R.S.; Gu, S.; Frump, A.; Lahm, T. Fisiopatologia e novos avanços em hipertensão pulmonar. *BMJMED* 2023, 2, (1). DOI: [10.1136/bmjmed-2022-000137](https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000137) ; Disponível online: <https://bmjmedicine.bmj.com/content/2/1/e000137>.
50. Harrison, D.G.; Coffman, T.M.; Wilcox, C.S. Fisiopatologia da hipertensão: A teoria do mosaico e além. *Circ Res* 2021, 128, (7), 847-863. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.121.318082](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318082) .
51. Seyfried, T.N. Câncer como doença metabólica: sobre a origem, manejo e prevenção do câncer; Wiley, 2012.; Disponível online: <https://www.wiley.com/en-us/Cancer+as+a+Metabolic+Disease%3A+On+the+Origin%2C+Management%2C+and+Prevention+of+Cancer-p-9780470584927>.
52. Cheng, R.Z. Da mutação ao metabolismo: análise da causa raiz dos fatores que iniciam o câncer. 2025. DOI: [10.20944/preprints202509.0903.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202509.0903.v1) ; Disponível online: <https://www.preprints.org/manuscript/202509.0903/v1>.
53. Cheng, R.; Duan, L.; Levy, T. Uma abordagem holística para CVS: Resumo de um novo quadro e relatório de 10 estudos de caso. *Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular* 2024, 20, (20).; Disponível online: <https://orthomolecular.org/resources/omns/v20n20.shtml>.
54. Cheng, R. Câncer de Próstata de R.Z. Biden e um sobrevivente de 92 anos: Repensando o Tratamento com Terapia Metabólica do Câncer. *Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular*. 2025, 21, (33).; Disponível online: <https://orthomolecular.org/resources/omns/v21n33.shtml>.