REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

FERROPTOSE: MECANISMOS MOLECULARES DO METABOLISMO DO FERRO E DA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA E SUAS IMPLICAÇÕES NO CÂNCER E NA LESÃO POR ISQUEMIA-REPERFUSÃO

FERROPTOSIS: MOLECULAR MECHANISMS OF IRON METABOLISM AND LIPID PEROXIDATION AND THEIR IMPLICATIONS IN CANCER AND ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY

FERROPTOSIS: MECANISMOS MOLECULARES DEL METABOLISMO DEL HIERRO Y DE LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA Y SUS IMPLICACIONES EN EL CÁNCER Y EN LA LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

João Pedro de Magalhães Costa
Discente de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, Brasil
E-mail: jonypeterc@gmail.com

Rafael Khabbaz Amui
Discente de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, Brasil
E-mail: rafaamui@gmail.com

José Roberto Cunha Junior
Docente, Centro Universitário Barão de Mauá, Brasil
E-mail: jose.roberto@baraodemaua.br

André Cavichioli Brito
Docente, Centro Universitário Barão de Mauá, Brasil
E-mail: andre.brito@baraodemaua.br

Resumo

A ferroptose é uma forma de morte celular regulada, dependente de ferro e conduzida pela peroxidação descontrolada de fosfolipídios de membrana, distinta da apoptose e da necrose nos planos morfológico, bioquímico e genético. Esta revisão narrativa teve como objetivo analisar os principais mecanismos moleculares do metabolismo do ferro e da peroxidação lipídica que desencadeiam a ferroptose em condições patológicas, bem como examinar seu papel como estratégia antitumoral e como mediadora da lesão por isquemia-reperfusão. Foram consultadas as bases PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS (via BVS) e ScienceDirect, com os descritores Ferroptose, Metabolismo do Ferro, Peroxidação de Lipídeos, Neoplasias e Traumatismo por Reperfusão, priorizando publicações de 2021 a 2026, além de estudos clássicos relevantes. Os achados indicam que a ferroptose decorre do desequilíbrio entre três eixos interdependentes: a disponibilidade de ferro lábil, regulada pela captação via transferrina e TFR1, pela ferritinofagia mediada por NCOA4 e pela exportação por ferroportina; a oferta de fosfolipídios contendo ácidos graxos poli-insaturados, dependente de ACSL4 e LPCAT3; e a capacidade de reparo de hidroperóxidos lipídicos, centrada no eixo sistema xc^--glutationa-GPX4 e complementada pelas vias FSP1-coenzima Q10 e vitamina K, DHODH e GCH1-tetra-hidrobiopterina. Em neoplasias malignas, células em estado mesenquimal, persistentes a fármacos e resistentes à apoptose apresentam dependência acentuada de GPX4, o que torna a indução da ferroptose uma via alternativa para contornar a quimiorresistência e para potencializar a radioterapia e a imunoterapia. Na isquemia-reperfusão miocárdica e cerebral, a liberação de ferro e a depleção de glutationa amplificam a lesão tecidual, e inibidores como ferrostatina-1, liproxstatina-1, quelantes de ferro, selênio e inibidores de ACSL4 conferiram cardioproteção e neuroproteção em modelos experimentais. Conclui-se que a ferroptose constitui alvo

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

terapêutico bidirecional, cuja translação clínica depende de biomarcadores validados, seletividade tecidual e ensaios clínicos controlados.
Palavras-chave: Ferroptose; Metabolismo do Ferro; Peroxidação de Lipídeos; Neoplasias; Traumatismo por Reperfusão.

Abstract

Ferroptosis is a form of regulated cell death that depends on iron and is driven by uncontrolled peroxidation of membrane phospholipids, being morphologically, biochemically and genetically distinct from apoptosis and necrosis. This narrative review aimed to analyze the main molecular mechanisms of iron metabolism and lipid peroxidation that trigger ferroptosis in pathological conditions, as well as to examine its role as an antitumor strategy and as a mediator of ischemia-reperfusion injury. PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS (through BVS) and ScienceDirect were searched using the descriptors Ferroptosis, Iron Metabolism, Lipid Peroxidation, Neoplasms and Reperfusion Injury, prioritizing publications from 2021 to 2026 in addition to relevant classic studies. The findings indicate that ferroptosis arises from an imbalance among three interdependent axes: the availability of labile iron, regulated by transferrin- and TFR1-mediated uptake, NCOA4-mediated ferritinophagy and ferroportin export; the supply of phospholipids containing polyunsaturated fatty acids, dependent on ACSL4 and LPCAT3; and the capacity to repair lipid hydroperoxides, centered on the system xc^--glutathione-GPX4 axis and complemented by the FSP1-coenzyme Q10 and vitamin K, DHODH and GCH1-tetrahydrobiopterin pathways. In malignant neoplasms, mesenchymal-state, drug-tolerant persister and apoptosis-resistant cells show marked dependence on GPX4, making ferroptosis induction an alternative route to overcome chemoresistance and to enhance radiotherapy and immunotherapy. In myocardial and cerebral ischemia-reperfusion, iron release and glutathione depletion amplify tissue injury, and inhibitors such as ferrostatin-1, liproxstatin-1, iron chelators, selenium and ACSL4 inhibitors have conferred cardioprotection and neuroprotection in experimental models. Ferroptosis therefore represents a bidirectional therapeutic target whose clinical translation depends on validated biomarkers, tissue selectivity and controlled clinical trials.
Keywords: Ferroptosis; Iron Metabolism; Lipid Peroxidation; Neoplasms; Reperfusion Injury.

Resumen

La ferroptosis es una forma de muerte celular regulada, dependiente de hierro e impulsada por la peroxidación descontrolada de los fosfolípidos de membrana, distinta de la apoptosis y de la necrosis en los planos morfológico, bioquímico y genético. Esta revisión narrativa tuvo como objetivo analizar los principales mecanismos moleculares del metabolismo del hierro y de la peroxidación lipídica que desencadenan la ferroptosis en condiciones patológicas, así como examinar su papel como estrategia antitumoral y como mediadora de la lesión por isquemia-reperfusión. Se consultaron las bases PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS (vía BVS) y ScienceDirect con los descriptores Ferroptosis, Metabolismo del Hierro, Peroxidación de Lípido, Neoplasias y Daño por Reperfusión, priorizando publicaciones de 2021 a 2026, además de estudios clásicos relevantes. Los hallazgos indican que la ferroptosis resulta del desequilibrio entre tres ejes interdependientes: la disponibilidad de hierro lábil, regulada por la captación mediante transferrina y TFR1, por la ferritinofagia mediada por NCOA4 y por la exportación mediante ferroportina; la oferta de fosfolípidos con ácidos grasos poliinsaturados, dependiente de ACSL4 y LPCAT3; y la capacidad de reparación de los hidroperóxidos lipídicos, centrada en el eje sistema xc^--glutatión-GPX4 y complementada por las vías FSP1-coenzima Q10 y vitamina K, DHODH y GCH1-tetrahidrobiopterina. En las neoplasias malignas, las células en estado mesenquimal, persistentes a fármacos y resistentes a la apoptosis presentan una marcada dependencia de GPX4, lo que convierte la inducción de la ferroptosis en una vía alternativa para contornar la quimiorresistencia y para potenciar la radioterapia y la inmunoterapia. En la isquemia-reperfusión miocárdica y cerebral, la liberación de hierro y la depleción de glutatión amplifican la lesión tisular, y los inhibidores como ferrostatina-1, liproxstatina-1, quelantes de hierro, selenio e inhibidores de ACSL4 confirieron cardioprotección y neuroprotección en modelos experimentales. Se concluye que la ferroptosis constituye una diana terapéutica bidireccional cuya traslación clínica depende de biomarcadores validados, selectividad tisular y ensayos clínicos controlados.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

Palabras clave: Ferroptosis; Metabolismo del Hierro; Peroxidación de Lípido; Neoplasias; Daño por Reperfusión.

1. Introdução

A morte celular deixou de ser compreendida como um fenômeno exclusivamente passivo ou restrito à apoptose. Reconhecem-se atualmente diversas modalidades de morte celular regulada, cada uma com maquinaria molecular própria e passível de modulação farmacológica. Entre elas, a ferroptose ocupa posição singular. O termo foi proposto em 2012, quando Dixon et al. (2012) descreveram uma morte celular não apoptótica induzida pelos compostos erastina e RSL3 em células tumorais portadoras de mutação em *RAS*, processo bloqueado por quelantes de ferro e por antioxidantes lipofílicos, mas não por inibidores de caspases ou de necroptose.

Desde então, a ferroptose passou a ser definida como morte celular dependente de ferro e conduzida pela peroxidação letal de fosfolipídios de membrana (STOCKWELL et al., 2017; JIANG; STOCKWELL; CONRAD, 2021). Morfologicamente, caracteriza-se por mitocôndrias reduzidas de volume, com aumento da densidade das membranas e diminuição ou desaparecimento das cristas, enquanto o núcleo mantém aspecto preservado, sem a condensação de cromatina típica da apoptose (DIXON et al., 2012). Diferentemente de outras modalidades, trata-se de um processo químico essencialmente espontâneo, a autoxidação de lipídios, que é contido por múltiplos sistemas metabólicos de defesa. A morte ocorre quando a geração de peróxidos lipídicos supera a capacidade celular de repará-los (BERNDT et al., 2024; DIXON; OLZMANN, 2024).

A relevância clínica da ferroptose decorre justamente de sua natureza bidirecional. Por um lado, células tumorais resistentes à apoptose e aos quimioterápicos convencionais podem ser seletivamente vulneráveis à ferroptose, o que abre uma rota alternativa para eliminá-las (CHEN et al., 2021; LEI; ZHUANG; GAN, 2022). Por outro, a ferroptose contribui para a morte de cardiomiócitos, neurônios e células epiteliais em lesões agudas de órgãos, sobretudo na isquemia-reperfusão, condição em que sua inibição surge como estratégia de proteção tecidual (FANG et al., 2023; TUO; LEI, 2024). No infarto agudo do miocárdio e no acidente

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

vascular cerebral (AVC) isquêmico, a reperfusão por angioplastia, trombólise ou trombectomia é indispensável, mas o próprio restabelecimento do fluxo sanguíneo pode ampliar a lesão, e não existe, até o momento, terapia adjuvante consolidada para esse componente da injúria (JIN et al., 2024; LONG et al., 2025).

Diante disso, o presente trabalho parte da seguinte pergunta norteadora: quais são os principais mecanismos moleculares envolvidos no metabolismo do ferro e na peroxidação lipídica que desencadeiam a morte celular por ferroptose em condições patológicas? O objetivo geral é analisar esses mecanismos. Como objetivos específicos, busca-se: (i) investigar de que maneira a indução da ferroptose atua como mecanismo de supressão tumoral, detalhando seu potencial terapêutico no tratamento de neoplasias malignas, especialmente como alternativa para contornar a resistência das células tumorais à apoptose e aos quimioterápicos convencionais; e (ii) examinar o papel da ferroptose no agravamento das lesões teciduais mediadas por isquemia-reperfusão, como no infarto agudo do miocárdio e no AVC, mapeando como a inibição farmacológica desse tipo de morte celular pode atuar como nova estratégia de proteção celular.

2. Metodologia

Trata-se de revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e analítico, conduzida em outubro de 2026. As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e ScienceDirect.

Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e seus correspondentes no *Medical Subject Headings* (MeSH): Ferroptose (*Ferroptosis*), Metabolismo do Ferro (*Iron Metabolism*), Peroxidação de Lipídeos (*Lipid Peroxidation*), Neoplasias (*Neoplasms*) e Traumatismo por Reperfusão (*Reperfusion Injury*), combinados pelos operadores booleanos AND e OR, nas seguintes estratégias principais: (a) “Ferroptosis” AND (“Iron Metabolism” OR “Lipid Peroxidation”); (b) “Ferroptosis” AND “Neoplasms”; e (c) “Ferroptosis” AND “Reperfusion Injury”.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

Como critérios de inclusão, consideraram-se artigos científicos que abordassem os mecanismos moleculares da ferroptose; estudos sobre metabolismo do ferro, peroxidação lipídica e estresse oxidativo; artigos que relacionassem a ferroptose ao tratamento de tumores e à resistência à quimioterapia; e estudos sobre ferroptose em lesões por isquemia-reperfusão, especialmente no infarto agudo do miocárdio e no AVC. Foram aceitas publicações em português, inglês ou espanhol, publicadas entre 2021 e 2026, com exceção de estudos clássicos relevantes para o tema, como aqueles que descreveram originalmente a ferroptose e caracterizaram seus reguladores centrais.

Como critérios de exclusão, foram descartados artigos que não abordassem diretamente a ferroptose; estudos sem relação com os objetivos do trabalho; publicações duplicadas; resumos de eventos sem informações suficientes e textos não científicos; artigos sem acesso ao texto completo; e publicações em idiomas diferentes dos selecionados.

A seleção ocorreu em duas etapas: leitura de títulos e resumos, para triagem inicial, seguida da leitura integral dos textos considerados elegíveis. Os achados foram organizados em três eixos temáticos, correspondentes à pergunta norteadora e aos objetivos específicos: (1) mecanismos moleculares do metabolismo do ferro e da peroxidação lipídica; (2) ferroptose, supressão tumoral e resistência terapêutica; e (3) ferroptose na lesão por isquemia-reperfusão. Por se tratar de revisão de literatura, com dados de domínio público e sem envolvimento direto de seres humanos ou animais, o estudo dispensou apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa.

3. Resultados e Discussão

3.1 Mecanismos moleculares da ferroptose

A literatura converge para um modelo em que a ferroptose depende da coexistência de três condições: ferro redox-ativo disponível, fosfolipídios de membrana ricos em ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) e perda da capacidade de reparar hidroperóxidos lipídicos (JIANG; STOCKWELL; CONRAD, 2021; DAI et

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

al., 2024). Nenhum desses eixos, isoladamente, basta para desencadear a morte celular, pois a sensibilidade de cada célula resulta do desequilíbrio entre eles. O Quadro 1 sintetiza os principais componentes de cada eixo e o sentido do seu efeito sobre a ferroptose.

Quadro 1. Eixos moleculares determinantes da ferroptose

Eixo	Componentes principais	Efeito sobre a ferroptose
Disponibilidade de ferro lábil	Transferrina/TFR1, STEAP3, DMT1, ferritina (FTH1/FTL), NCOA4 (ferritinofagia), ferroportina (SLC40A1), hepcidina, HMOX1, IRP1/IRP2	Aumento do ferro lábil favorece a reação de Fenton e a ação de lipoxigenases e POR, iniciando a peroxidação (promove)
Substrato lipídico	PUFAs (ácidos araquidônico e adrênico), ACSL4, LPCAT3, fosfatidiletanolaminas oxidáveis, ALOX15, PEBP1	Maior conteúdo de fosfolipídios com PUFAs amplia o substrato oxidável (promove); ACSL3 e ácidos graxos monoinsaturados reduzem a suscetibilidade (protege)
Capacidade de reparo e defesa	Sistema xc^- (SLC7A11/SLC3A2), cisteína, glutationa, GPX4 (selenoproteína), FSP1-coenzima Q10 e vitamina K, DHODH, GCH1-BH4	Reduz hidroperóxidos fosfolipídicos a álcoois e interrompe a propagação em cadeia (protege); sua falência desencadeia a morte celular
Controle transcricional	NRF2, p53, BAP1	NRF2 induz defesas e confere resistência (protege); p53 e BAP1 reprimem SLC7A11 e sensibilizam a célula (promove)

Fonte: elaborado pelos autores com base em Jiang, Stockwell e Conrad (2021), Stockwell (2022), Fang et al. (2023), Dai et al. (2024) e Dixon e Olzmann (2024).

3.1.1 Metabolismo do ferro e o pool de ferro lábil

O ferro circula ligado à transferrina na forma férrica (Fe^{3+}) e é internalizado por endocitose mediada pelo receptor de transferrina 1 (TFR1). No compartimento endossomal, o Fe^{3+} é reduzido a ferro ferroso (Fe^{2+}) pela redutase STEAP3 e transportado ao citosol pelo transportador de metais divalentes 1 (DMT1), passando a compor o chamado *pool* de ferro lábil. O excedente é armazenado na ferritina, composta pelas cadeias pesada (FTH1) e leve (FTL), ou exportado pela ferroportina (SLC40A1), cuja expressão é reduzida pela hepcidina. A coordenação pós-transcricional desse sistema é feita pelas proteínas reguladoras de ferro IRP1 e IRP2,

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

que ajustam a tradução de TFR1 e de ferritina conforme a disponibilidade intracelular do metal (FANG et al., 2023; DAI et al., 2024).

Qualquer alteração que eleve o ferro lábil aumenta a suscetibilidade à ferroptose. O aumento da expressão de TFR1, a redução da ferroportina e, sobretudo, a ferritinofagia, isto é, a degradação autofágica da ferritina mediada pelo receptor de carga NCOA4, liberam Fe^{2+} no citosol e favorecem a morte celular (MANCIAS et al., 2014; HOU et al., 2016). A heme oxigenase-1 (HMOX1), ao degradar o grupo heme, constitui fonte adicional de ferro em tecidos lesados, o que é particularmente relevante em quadros hemorrágicos e isquêmicos (FANG et al., 2023).

O papel do Fe^{2+} é duplo. Ele participa da reação de Fenton ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + {\bullet}OH + OH^-$), gerando radicais hidroxila capazes de iniciar a peroxidação lipídica por abstração de hidrogênio, e também atua como cofator de enzimas que oxidam lipídios de forma dirigida, como as lipoxigenases e a oxidorredutase do citocromo P450 (POR) (STOCKWELL, 2022; DIXON; OLZMANN, 2024). Mishima et al. (2025) ponderam, no entanto, que a contribuição relativa da reação de Fenton e das vias enzimáticas permanece em debate, especialmente *in vivo*, e que apenas uma fração do ferro lábil é efetivamente redox-ativa. Trata-se de advertência metodológica relevante para a leitura de estudos que inferem ferroptose apenas a partir de marcadores indiretos.

3.1.2 Substrato lipídico e execução da peroxidação

O substrato da ferroptose não é o lipídio em geral, mas especificamente os fosfolipídios que contêm PUFAs, cujas ligações bis-alílicas são particularmente suscetíveis à abstração de hidrogênio. A enzima acil-CoA sintetase de cadeia longa 4 (ACSL4) ativa preferencialmente o ácido araquidônico e o ácido adrênico, que são então incorporados em fosfatidiletanolaminas pela lisofosfatidilcolina aciltransferase 3 (LPCAT3). As fosfatidiletanolaminas contendo ácido araquidônico ou adrênico constituem os principais alvos oxidados durante a ferroptose e funcionam como sinais de morte (DOLL et al., 2017; KAGAN et al., 2017).

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

Esse mecanismo explica por que a deleção de ACSL4 confere resistência à ferroptose e por que sua expressão é considerada marcador de sensibilidade celular (DOLL et al., 2017). Em sentido oposto, ácidos graxos monoinsaturados ativados pela ACSL3 deslocam os PUFAs das membranas e tornam a célula resistente, demonstrando que a composição lipídica da membrana é um determinante modulável do fenótipo ferroptótico (MAGTANONG et al., 2019). A revisão de Sun et al. (2025) amplia esse quadro ao detalhar como a síntese de ácidos graxos, o remodelamento de fosfolipídios e o armazenamento em gotículas lipídicas modulam a oferta de substrato oxidável.

A oxidação desses fosfolipídios pode ocorrer de forma não enzimática, por reações em cadeia de radicais iniciadas pelo ferro, ou enzimática, por lipoxigenases como a ALOX15, cuja atividade sobre fosfatidiletanolaminas é direcionada pela proteína PEBP1 (WENZEL et al., 2017). Uma vez formados os hidroperóxidos fosfolipídicos, a propagação em cadeia altera a espessura, a curvatura e a permeabilidade da bicamada. Dixon e Olzmann (2024) destacam que a execução final da ferroptose envolve a perda da homeostase iônica através da membrana plasmática, com influxo de íons e de água, edema celular e, por fim, ruptura da membrana, o que confere ao processo um fenótipo terminal de natureza necrótica. Produtos secundários da peroxidação, como o malondialdeído e o 4-hidroxinonenal, são amplamente utilizados como marcadores experimentais do processo, embora não sejam específicos da ferroptose.

3.1.3 Sistemas de defesa antiferroptótica

O principal sistema de defesa é o eixo sistema xc^--glutationa-GPX4. O sistema xc^- é um antiporte formado pelas subunidades SLC7A11 (xCT) e SLC3A2, que importa cistina em troca de glutamato. A cistina é reduzida a cisteína, aminoácido limitante para a síntese de glutationa (GSH). A glutationa peroxidase 4 (GPX4), uma selenoproteína, utiliza a GSH como cofator para reduzir hidroperóxidos fosfolipídicos aos álcoois correspondentes, não tóxicos, sendo a única enzima humana capaz de reduzir peróxidos lipídicos esterificados em membranas (YANG et al., 2014; FRIEDMANN ANGELI et al., 2014).

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

A centralidade desse eixo é demonstrada farmacológica e geneticamente: a erastina inibe o sistema xc^- e depleta a GSH, enquanto o RSL3 inibe diretamente a GPX4, e ambos induzem ferroptose (DIXON et al., 2012; YANG et al., 2014). A deleção condicional de *Gpx4* em camundongos causa insuficiência renal aguda por ferroptose, revertida pela liproxstatina-1, o que estabeleceu a relevância fisiopatológica da via *in vivo* (FRIEDMANN ANGELI et al., 2014).

Estudos posteriores revelaram vias de defesa independentes de GPX4, que explicam a heterogeneidade de respostas entre tipos celulares. A proteína supressora de ferroptose 1 (FSP1) reduz a coenzima Q10 (ubiquinona) a ubiquinol na membrana plasmática, utilizando NAD(P)H, e o ubiquinol atua como antioxidante captador de radicais lipídicos (BERSUKER et al., 2019; DOLL et al., 2019). A mesma FSP1 reduz a vitamina K à sua forma hidroquinona, potente antioxidante de membrana, configurando um ciclo não canônico da vitamina K com efeito antiferroptótico comprovado em modelos de deficiência de GPX4 e de lesão hepática por isquemia-reperfusão (MISHIMA et al., 2022).

Na mitocôndria, a di-hidroorotato desidrogenase (DHODH) regenera o ubiquinol na membrana interna e coopera de modo complementar com a GPX4 mitocondrial, de forma que tumores com baixa expressão de GPX4 tornam-se dependentes da DHODH, vulnerabilidade potencialmente explorável (MAO et al., 2021). A via GTP ciclo-hidrolase 1 (GCH1)-tetra-hidrobiopterina (BH4) constitui camada adicional de proteção, tanto por ação antioxidante direta quanto por remodelamento da composição lipídica da membrana (KRAFT et al., 2020; SOULA et al., 2020). Em nível farmacológico, antioxidantes captadores de radicais (*radical-trapping antioxidants*), como ferrostatina-1, liproxstatina-1 e α-tocoferol, inibem a ferroptose ao interromper a etapa de propagação em cadeia (STOCKWELL, 2022).

3.1.4 Regulação transcricional e integração metabólica

A sensibilidade à ferroptose é ajustada por reguladores transcricionais que integram os três eixos. O fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (NRF2) induz um conjunto de genes de defesa, entre eles *SLC7A11*, *GPX4*, *FTH1* e *HMOX1*, de modo que sua ativação sustentada confere resistência e constitui mecanismo de

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

escape em tumores (SUN et al., 2016; DAI et al., 2024). O supressor tumoral p53, por sua vez, reprime *SLC7A11*, reduzindo a importação de cistina e sensibilizando as células à ferroptose, mecanismo que contribui para sua atividade antitumoral independentemente da parada do ciclo celular e da apoptose (JIANG et al., 2015). De forma análoga, a desubiquitinase BAP1, também supressora tumoral, reprime *SLC7A11* por remoção de ubiquitinação de histonas na região promotora (ZHANG et al., 2018).

As evidências reunidas indicam que a ferroptose não é um evento acidental de dano oxidativo, mas um processo integrado às vias de metabolismo do ferro, de aminoácidos, de lipídios e de energia, bem como a redes de sinalização com relevância direta para a oncogênese e para a lesão tecidual aguda (DAI et al., 2024; DIXON; OLZMANN, 2024). Essa integração metabólica fundamenta as duas aplicações terapêuticas de sentidos opostos discutidas nas seções seguintes.

3.2 Indução da ferroptose como estratégia de supressão tumoral

A resistência à apoptose é característica central das neoplasias malignas e uma das principais causas de falha da quimioterapia convencional, que depende em grande parte da ativação das vias intrínseca e extrínseca de morte mediada por caspases. Como a ferroptose dispensa essa maquinaria, sua indução representa rota alternativa para eliminar células que escaparam da apoptose (CHEN et al., 2021; ZHANG et al., 2022). Lei, Zhuang e Gan (2022) descrevem a ferroptose como uma vulnerabilidade do câncer: estados celulares associados à agressividade frequentemente elevam o ferro intracelular e o conteúdo de PUFAs, tornando as células dependentes das defesas antiferroptóticas e, portanto, sensíveis à sua inibição.

3.2.1 Ferroptose como mecanismo natural de supressão tumoral

Antes de ser alvo terapêutico, a ferroptose parece integrar mecanismos endógenos de supressão tumoral. A repressão de *SLC7A11* por p53 e por BAP1 sensibiliza células pré-neoplásicas à ferroptose, e mutações que inativam esses supressores reduzem tal sensibilidade, favorecendo a sobrevivência celular sob

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

estresse oxidativo (JIANG et al., 2015; ZHANG et al., 2018). A ferroptose também participa da vigilância imunológica: linfócitos T $CD8^+$ ativados pela imunoterapia liberam interferon-γ, que reprime *SLC7A11* e *SLC3A2* nas células tumorais e favorece sua morte por ferroptose, de modo que a eficácia do bloqueio de PD-L1 depende, em parte, desse mecanismo (WANG et al., 2019). De forma complementar, a radioterapia induz ferroptose, e sua associação a indutores farmacológicos amplia o efeito antitumoral em modelos pré-clínicos (LANG et al., 2019).

Esses achados reposicionam a ferroptose, que deixa de ser apenas um efeito citotóxico adicional e passa a ser um eixo já operante na interface entre o tumor e o sistema imunológico. Isso ajuda a explicar por que tumores com NRF2 constitutivamente ativo ou com alta expressão de SLC7A11 tendem a apresentar pior resposta terapêutica (SUN et al., 2016; DAI et al., 2024).

3.2.2 Dependência de GPX4 nos fenótipos resistentes à quimioterapia

O achado de maior impacto para o problema da quimiorresistência é a dependência de GPX4 nas células que exibem fenótipos resistentes. Viswanathan et al. (2017) demonstraram que células em estado mesenquimal, fenótipo associado à transição epitélio-mesênquima, à capacidade metastática e à resistência a múltiplos fármacos, são altamente dependentes da via da peroxidase lipídica, de modo que a inibição de GPX4 as elimina seletivamente. Na mesma direção, Hangauer et al. (2017) mostraram que células persistentes tolerantes a fármacos (*drug-tolerant persisters*), subpopulação que sobrevive à terapia dirigida e origina recidivas, perdem a viabilidade quando a GPX4 é inibida.

O substrato metabólico dessa vulnerabilidade foi sistematizado por Rodriguez, Schreiber e Conrad (2022), que caracterizam as células persistentes como dependentes de ferro, condição que as torna particularmente suscetíveis à peroxidação lipídica. Nakamura e Conrad (2024) reforçam que tumores de difícil tratamento e determinados microambientes tumorais apresentam vulnerabilidade intrínseca ou adquirida à ferroptose, o que a qualifica como alvo racional em contextos de recidiva e refratariedade. Revisões sobre resistência terapêutica indicam que a indução de ferroptose pode reverter a resistência a cisplatina,

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

doxorrubicina, gencitabina e inibidores de tirosina quinase, geralmente em esquemas de combinação, e não em monoterapia (ZHANG et al., 2022; SHAHID et al., 2024). A análise bibliométrica de Xie et al. (2025), sobre 2.663 artigos publicados entre 2014 e 2024, confirma o crescimento acelerado dessa linha de investigação, ao mesmo tempo que aponta o desenvolvimento ainda incipiente de sua compreensão translacional.

O Quadro 2 reúne os principais achados experimentais que sustentam a indução da ferroptose como estratégia antitumoral.

Quadro 2. Principais evidências que sustentam a indução da ferroptose como estratégia antitumoral

Estudo	Achado central	Implicação terapêutica
Jiang et al. (2015)	p53 reprime SLC7A11 e sensibiliza células à ferroptose	A ferroptose integra a atividade supressora tumoral do p53, independentemente de apoptose
Viswanathan et al. (2017)	Células em estado mesenquimal dependem da via da peroxidase lipídica (GPX4)	Inibir GPX4 atinge fenótipos associados a metástase e resistência a múltiplos fármacos
Hangauer et al. (2017)	Células persistentes tolerantes a fármacos são vulneráveis à inibição de GPX4	Alvo para prevenir recidivas após terapia dirigida
Zhang et al. (2018)	BAP1 reprime SLC7A11 e promove ferroptose	Perda de BAP1 contribui para resistência à ferroptose em tumores
Wang et al. (2019)	Linfócitos T $CD8^+$ liberam interferon-γ, que reprime SLC7A11 e induz ferroptose tumoral	A ferroptose participa da eficácia da imunoterapia
Lang et al. (2019)	Radioterapia induz ferroptose por repressão de SLC7A11	Associação de indutores de ferroptose potencializa a radioterapia
Mao et al. (2021)	DHODH mitocondrial constitui defesa antiferroptótica alternativa	Tumores com baixa GPX4 tornam-se sensíveis a inibidores de DHODH
Rodriguez, Schreiber e Conrad (2022)	Células persistentes apresentam dependência de ferro	O acúmulo de ferro é a base metabólica da vulnerabilidade à ferroptose
Nakamura e Conrad (2024)	Vulnerabilidade intrínseca ou adquirida à ferroptose em tumores de difícil tratamento	Justifica a modulação da ferroptose em cenários de refratariedade

Fonte: elaborado pelos autores.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

3.2.3 Classes de indutores e limitações

Os indutores de ferroptose são habitualmente agrupados conforme o alvo molecular: inibidores do sistema xc^- (erastina e análogos de maior estabilidade metabólica, como a *imidazole ketone erastin*, além da sulfassalazina); inibidores diretos de GPX4 (RSL3, ML162 e ML210); agentes que depletam a glutationa, entre eles a cisplatina, o que explica parte de sua citotoxicidade; compostos que ampliam o *pool* de ferro lábil, como o artesunato e nanossistemas de entrega de ferro; e inibidores de FSP1 ou de DHODH, capazes de sensibilizar tumores que dependem dessas vias alternativas (MAO et al., 2021; NAKAMURA; CONRAD, 2024).

A translação clínica, contudo, permanece limitada. Os inibidores diretos de GPX4 apresentam propriedades farmacocinéticas desfavoráveis e risco de toxicidade em tecidos saudáveis que dependem constitutivamente dessa enzima, como rim e sistema nervoso central (FRIEDMANN ANGELI et al., 2014; NAKAMURA; CONRAD, 2024). Soma-se a isso a ambivalência imunológica: a ferroptose em células do microambiente tumoral, incluindo linfócitos T e células apresentadoras de antígeno, pode comprometer a resposta antitumoral, de modo que a indução indiscriminada não é necessariamente benéfica (CHEN et al., 2021). Faltam, por fim, biomarcadores validados para selecionar pacientes cujos tumores sejam efetivamente dependentes das defesas antiferroptóticas, lacuna que Mishima et al. (2025) associam também à heterogeneidade metodológica dos estudos da área.

3.3 Ferroptose na lesão por isquemia-reperfusão

Na lesão por isquemia-reperfusão, o problema terapêutico é inverso ao do câncer: busca-se inibir a ferroptose. A isquemia reduz a oferta de oxigênio e de substratos energéticos, compromete a síntese de ATP e de glutationa e provoca acúmulo de ferro lábil; a reperfusão, indispensável para o resgate tecidual, reintroduz oxigênio em um ambiente sobrecarregado de ferro e depletado de defesas antioxidantes, desencadeando explosão oxidativa e peroxidação lipídica (FANG et al., 2023; JIN et al., 2024).

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

3.3.1 Lesão de isquemia-reperfusão miocárdica

A lesão por isquemia-reperfusão miocárdica é evento praticamente inevitável no tratamento do infarto agudo do miocárdio, e sua extensão é determinante do remodelamento ventricular e do prognóstico. Fang et al. (2023) sistematizam o papel do ferro e da ferroptose em diversas cardiopatias, apontando que o miocárdio é especialmente suscetível em razão de seu elevado consumo de oxigênio e de sua densidade mitocondrial. Jin et al. (2024) acrescentam que a ferroptose é particularmente relevante nesse contexto porque resiste aos inibidores clássicos de apoptose e de necroptose, dado que depende do metabolismo do ferro e da peroxidação lipídica, vias não alcançadas por essas intervenções.

A caracterização mecanística inclui a geração de espécies reativas de oxigênio, a disfunção mitocondrial, o estresse do retículo endoplasmático, a ativação de processos autofágicos, com destaque para a ferritinofagia, e a regulação por RNAs não codificantes (ZHAO et al., 2023; JIN et al., 2024). Deng et al. (2024) sintetizam as abordagens dirigidas à ferroptose nesse cenário, no qual as opções clínicas atuais são restritas. Em modelos experimentais, intervenções como ferrostatina-1, liproxstatina-1, quelantes de ferro (deferoxamina), superexpressão ou preservação de GPX4 e inibição de ACSL4 reduziram a área de infarto e preservaram a função ventricular (FANG et al., 2023; JIN et al., 2024).

3.3.2 AVC isquêmico e lesão de reperfusão cerebral

O tecido nervoso reúne condições que o tornam particularmente vulnerável: alta concentração de PUFAs, notadamente ácido araquidônico, elevada taxa metabólica e capacidade antioxidante relativamente limitada. Tuo e Lei (2024) revisam a ferroptose em modelos animais de AVC isquêmico e destacam que a reperfusão, embora indispensável, pode por si mesma induzir lesão neuronal, ainda sem explicação mecanística completa. Long et al. (2025) acrescentam que a ferroptose atua como amplificador patogênico, sinergizando com a neuroinflamação e a disfunção mitocondrial para expandir a área de injúria neuronal.

Entre os achados mais específicos, Tuo et al. (2022) demonstraram que a trombina, serina protease central na fisiopatologia do AVC isquêmico, promove

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

mobilização de ácido araquidônico e sua esterificação pela ACSL4, gerando fosfatidiletanolaminas pró-ferroptóticas; a inibição genética ou farmacológica de diferentes pontos desse eixo atenuou os desfechos em modelos *in vitro* e *in vivo*. Esse resultado é relevante porque conecta diretamente o mecanismo da oclusão vascular ao mecanismo da morte celular. Na mesma direção, Cui et al. (2021) mostraram que a inibição de ACSL4, por rosiglitazona, favorece a recuperação neurológica após oclusão da artéria cerebral média em camundongos, com supressão dos marcadores de peroxidação lipídica, e Zhuo et al. (2024) consolidam a ACSL4 como alvo e potencial biomarcador na isquemia cerebral.

Outras estratégias com resultados pré-clínicos favoráveis incluem compostos contendo selênio, que reduzem o volume de infarto cerebral por aumento da expressão de GPX4, e os antioxidantes captadores de radicais já citados (TUO; LEI, 2024). Chai, Zheng e Shen (2024) revisam especificamente a inibição farmacológica da ferroptose no tratamento do AVC isquêmico, enquanto Long et al. (2025) incluem terapias gênicas e abordagens baseadas em nanomedicina entre as perspectivas emergentes, com destaque para a busca de biomarcadores clínicos, como a FABP5, e de sistemas de entrega dirigida.

3.3.3 Obstáculos à translação clínica

Apesar da consistência dos achados experimentais, nenhuma terapia antiferroptótica foi incorporada à prática clínica, e esse é o ponto que exige maior cautela na interpretação da literatura. Praticamente toda a evidência disponível em isquemia-reperfusão provém de modelos animais, sobretudo roedores jovens e sem comorbidades, cuja fisiologia difere substancialmente daquela do paciente idoso com aterosclerose, diabetes ou doença renal crônica. Long et al. (2025) identificam três obstáculos principais: a janela terapêutica estreita, exigindo administração em intervalo próximo à reperfusão; a heterogeneidade dos pacientes, que compromete a generalização; e a necessidade de equilibrar eficácia e segurança diante dos efeitos sistêmicos da modulação do metabolismo do ferro e dos lipídios.

O risco inverso também é concreto. O ferro é essencial à eritropoese, à função mitocondrial e à imunidade, e a GPX4 é indispensável em diversos tecidos; a inibição

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

sistêmica e prolongada da ferroptose pode, em teoria, favorecer a sobrevivência de células com dano genômico, risco oposto ao que se corre ao induzir ferroptose em contexto oncológico. Acrescente-se a limitação metodológica apontada por Mishima et al. (2025): parte dos estudos infere ferroptose a partir de marcadores inespecíficos ou de inibidores com múltiplos alvos, o que pode superestimar a contribuição desse mecanismo em relação a outras modalidades de morte celular que ocorrem simultaneamente na reperfusão.

3.4 Síntese integrada: um alvo de dupla direção

A comparação dos dois cenários evidencia a singularidade da ferroptose como alvo terapêutico. Os mesmos determinantes moleculares, ou seja, o ferro lábil, os PUFAs esterificados em fosfolipídios e a capacidade de reparo via GPX4 e vias paralelas, são manipulados em direções opostas conforme o objetivo clínico: amplificados para eliminar células tumorais resistentes à apoptose, atenuados para preservar cardiomiócitos e neurônios na reperfusão. A ACSL4 ilustra bem essa dualidade: sua inibição protege o tecido nervoso na isquemia (CUI et al., 2021; TUO et al., 2022), mas sua expressão é justamente o que torna a célula tumoral vulnerável à indução terapêutica (DOLL et al., 2017).

Daí decorre a exigência central para a área, que é a seletividade. Tanto a indução quanto a inibição precisam ser restritas ao tecido-alvo e ao intervalo temporal pertinente, o que remete ao desenvolvimento de sistemas de entrega dirigida, de fármacos com melhor perfil farmacocinético e, sobretudo, de biomarcadores que permitam identificar quais pacientes e quais tumores apresentam dependência real dessas vias (NAKAMURA; CONRAD, 2024; LONG et al., 2025). A padronização metodológica proposta por Mishima et al. (2025) é condição para que os achados pré-clínicos se traduzam em hipóteses clínicas testáveis.

4. Considerações Finais

A ferroptose consolidou-se, no período analisado, como modalidade de morte celular regulada com mecanismo molecular bem delineado. Em resposta à pergunta norteadora, os principais mecanismos envolvidos são a ampliação do *pool* de ferro

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

lábil, por captação via transferrina e TFR1, por ferritinofagia mediada por NCOA4, por redução da exportação pela ferroportina e por degradação do heme pela HMOX1; a oferta de fosfolipídios contendo PUFAs, dependente de ACSL4 e LPCAT3, e a falência dos sistemas de reparo de hidroperóxidos lipídicos, centrados no eixo sistema xc^--glutationa-GPX4 e complementados pelas vias FSP1-coenzima Q10 e vitamina K, DHODH e GCH1-tetra-hidrobiopterina, sob controle transcricional de NRF2, p53 e BAP1.

Quanto ao primeiro objetivo específico, a literatura sustenta que a indução da ferroptose atua como mecanismo de supressão tumoral, por repressão de *SLC7A11* mediada por p53 e BAP1 e por vigilância imunológica dependente de interferon-γ, e oferece via terapêutica para contornar a resistência à apoptose, dado que células em estado mesenquimal e células persistentes tolerantes a fármacos apresentam dependência acentuada de GPX4. Quanto ao segundo, a ferroptose agrava as lesões por isquemia-reperfusão no miocárdio e no encéfalo, e sua inibição farmacológica, por antioxidantes captadores de radicais, quelantes de ferro, compostos de selênio e inibidores de ACSL4, demonstrou proteção tecidual consistente em modelos experimentais.

Reconhece-se, como limitação deste estudo, o caráter narrativo da revisão, que não emprega protocolo sistemático de seleção nem avaliação formal do risco de viés, e a predominância de evidências pré-clínicas na literatura analisada. Essas ressalvas não invalidam o panorama apresentado, mas delimitam seu alcance: trata-se de um alvo promissor e mecanisticamente sólido, ainda não validado clinicamente.

Três frentes merecem prioridade na pesquisa futura. A primeira é a validação de biomarcadores que permitam estratificar pacientes segundo a dependência das vias antiferroptóticas. A segunda é o desenvolvimento de estratégias com seletividade tecidual e temporal, capazes de evitar os riscos da modulação sistêmica do ferro e da peroxidação lipídica. A terceira é a condução de ensaios clínicos controlados, precedidos da padronização metodológica necessária para que os achados experimentais sejam comparáveis entre grupos de pesquisa.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

Referências

BERNDT, C. et al. Ferroptosis in health and disease. **Redox Biology**, v. 75, 103211, 2024. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103211.

BERSUKER, K. et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. **Nature**, v. 575, n. 7784, p. 688-692, 2019. DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2.

CHAI, Z.; ZHENG, J.; SHEN, J. Mechanism of ferroptosis regulating ischemic stroke and pharmacologically inhibiting ferroptosis in treatment of ischemic stroke. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 30, n. 7, e14865, 2024. DOI: 10.1111/cns.14865.

CHEN, X. et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 18, n. 5, p. 280-296, 2021. DOI: 10.1038/s41571-020-00462-0.

CUI, Y. et al. Inhibition of acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 facilitates neurological recovery after stroke by regulation ferroptosis. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 15, 632354, 2021. DOI: 10.3389/fncel.2021.632354.

DAI, E. et al. A guideline on the molecular ecosystem regulating ferroptosis. **Nature Cell Biology**, v. 26, n. 9, p. 1447-1457, 2024. DOI: 10.1038/s41556-024-01360-8.

DENG, Y. et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: mechanism and targeted treatment for ferroptosis. **Anatolian Journal of Cardiology**, v. 28, n. 3, p. 133-141, 2024. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.3606.

DIXON, S. J. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. **Cell**, v. 149, n. 5, p. 1060-1072, 2012. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.

DIXON, S. J.; OLZMANN, J. A. The cell biology of ferroptosis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 25, n. 6, p. 424-442, 2024. DOI: 10.1038/s41580-024-00703-5.

DOLL, S. et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. **Nature Chemical Biology**, v. 13, n. 1, p. 91-98, 2017. DOI: 10.1038/nchembio.2239.

DOLL, S. et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. **Nature**, v. 575, n. 7784, p. 693-698, 2019. DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0.

FANG, X. et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease. **Nature Reviews Cardiology**, v. 20, n. 1, p. 7-23, 2023. DOI: 10.1038/s41569-022-00735-4.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

FRIEDMANN ANGELI, J. P. et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. **Nature Cell Biology**, v. 16, n. 12, p. 1180-1191, 2014. DOI: 10.1038/ncb3064.

HANGAUER, M. J. et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition. **Nature**, v. 551, n. 7679, p. 247-250, 2017. DOI: 10.1038/nature24297.

HOU, W. et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. **Autophagy**, v. 12, n. 8, p. 1425-1428, 2016. DOI: 10.1080/15548627.2016.1187366.

JIANG, L. et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. **Nature**, v. 520, n. 7545, p. 57-62, 2015. DOI: 10.1038/nature14344.

JIANG, X.; STOCKWELL, B. R.; CONRAD, M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 22, n. 4, p. 266-282, 2021. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.

JIN, B. et al. Ferroptosis and myocardial ischemia-reperfusion: mechanistic insights and new therapeutic perspectives. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 1482986, 2024. DOI: 10.3389/fphar.2024.1482986.

KAGAN, V. E. et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. **Nature Chemical Biology**, v. 13, n. 1, p. 81-90, 2017. DOI: 10.1038/nchembio.2238.

KRAFT, V. A. N. et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. **ACS Central Science**, v. 6, n. 1, p. 41-53, 2020. DOI: 10.1021/acscentsci.9b01063.

LANG, X. et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11. **Cancer Discovery**, v. 9, n. 12, p. 1673-1685, 2019. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0338.

LEI, G.; ZHUANG, L.; GAN, B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 22, n. 7, p. 381-396, 2022. DOI: 10.1038/s41568-022-00459-0.

LONG, Z. et al. Ferroptosis in ischemic stroke: mechanisms, pathological implications, and therapeutic strategies. **Frontiers in Neuroscience**, v. 19, 1623485, 2025. DOI: 10.3389/fnins.2025.1623485.

MAGTANONG, L. et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state. **Cell Chemical Biology**, v. 26, n. 3, p. 420-432, 2019. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.11.016.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

MANCIAS, J. D. et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. **Nature**, v. 509, n. 7498, p. 105-109, 2014. DOI: 10.1038/nature13148.

MAO, C. et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. **Nature**, v. 593, n. 7860, p. 586-590, 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03539-7.

MISHIMA, E. et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor. **Nature**, v. 608, n. 7924, p. 778-783, 2022. DOI: 10.1038/s41586-022-05022-3.

MISHIMA, E. et al. Recommendations for robust and reproducible research on ferroptosis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, 2025. DOI: 10.1038/s41580-025-00843-2.

NAKAMURA, T.; CONRAD, M. Exploiting ferroptosis vulnerabilities in cancer. **Nature Cell Biology**, v. 26, n. 9, p. 1407-1419, 2024. DOI: 10.1038/s41556-024-01425-8.

RODRIGUEZ, R.; SCHREIBER, S. L.; CONRAD, M. Persister cancer cells: iron addiction and vulnerability to ferroptosis. **Molecular Cell**, v. 82, n. 4, p. 728-740, 2022. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.12.001.

SHAHID, W. et al. Application of ferroptosis strategy to overcome tumor therapy resistance in breast and different cancer cells. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 27, n. 9, p. 1085-1095, 2024. DOI: 10.22038/IJBMS.2024.77465.16752.

SOULA, M. et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. **Nature Chemical Biology**, v. 16, n. 12, p. 1351-1360, 2020. DOI: 10.1038/s41589-020-0613-y.

STOCKWELL, B. R. et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. **Cell**, v. 171, n. 2, p. 273-285, 2017. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021.

STOCKWELL, B. R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. **Cell**, v. 185, n. 14, p. 2401-2421, 2022. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.003.

SUN, D. et al. Lipid metabolism in ferroptosis: mechanistic insights and therapeutic potential. **Frontiers in Immunology**, v. 16, 1545339, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1545339.

SUN, X. et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. **Hepatology**, v. 63, n. 1, p. 173-184, 2016. DOI: 10.1002/hep.28251.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 04/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/84nz8h23
Pages: 1-22

TUO, Q. Z. et al. Thrombin induces ACSL4-dependent ferroptosis during cerebral ischemia/reperfusion. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, 59, 2022. DOI: 10.1038/s41392-022-00917-z.

TUO, Q. Z.; LEI, P. Ferroptosis in ischemic stroke: animal models and mechanisms. **Zoological Research**, v. 45, n. 6, p. 1235-1248, 2024. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2024.239.

VISWANATHAN, V. S. et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. **Nature**, v. 547, n. 7664, p. 453-457, 2017. DOI: 10.1038/nature23007.

WANG, W. et al. CD8+ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. **Nature**, v. 569, n. 7755, p. 270-274, 2019. DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y.

WENZEL, S. E. et al. PEBP1 wardens ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals. **Cell**, v. 171, n. 3, p. 628-641, 2017. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.044.

XIE, L. et al. A comprehensive bibliometric analysis of ferroptosis in tumor resistance: development and emerging trends. **Frontiers in Immunology**, v. 16, 1580222, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1580222.

YANG, W. S. et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. **Cell**, v. 156, n. 1-2, p. 317-331, 2014. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010.

ZHANG, C. et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance. **Molecular Cancer**, v. 21, 47, 2022. DOI: 10.1186/s12943-022-01530-y.

ZHANG, Y. et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. **Nature Cell Biology**, v. 20, n. 10, p. 1181-1192, 2018. DOI: 10.1038/s41556-018-0178-0.

ZHAO, K. et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 396, n. 10, p. 2269-2286, 2023. DOI: 10.1007/s00210-023-02492-8.

ZHUO, B. et al. The role of ACSL4 in stroke: mechanisms and potential therapeutic target. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 480, n. 4, p. 2223-2246, 2024. DOI: 10.1007/s11010-024-05150-6.

CC BY