



MUTUALIDADE ENTRE FERROPTOSE E SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO NA FERTILIDADE

ANA CLARA RIBEIRO DE ALMEIDA; DANIELLA REGINA ARANTES MARTINS SALHA

Introdução: Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma desordem endócrino-metabólica com intenso processo inflamatório e possível comprometimento da fertilidade. A ferroptose, morte celular por excesso férrico e peroxidação lipídica, participa de processos fisiopatológicos inflamatórios, incluindo SOP. **Objetivos:** investigar implicações da ferroptose na SOP e fertilidade. **Metodologia:** revisão narrativa utilizando *Medical Subject Headings* (MeSH) em inglês “ferroptosis”, “polycystic ovary syndrome” e “infertility” nas bases *Embase*, *Scopus*, *Web of Science* e *Pubmed*. Por ser um tópico cujos estudos são recentes, incluiu-se artigos completos em todos idiomas e anos de publicação. **Resultados:** Selecionou-se 19 trabalhos, acatando-se 3 após critérios de exclusão (artigos de revisão, repetidos, que não atendiam aos objetivos e de acesso restrito). Em SOP, identificou-se expressão aumentada de marcadores moleculares e histológicos de ferroptose em mulheres e modelos murinos (ratas). Observou-se aumento de ferro, malondialdeído, níveis androgênicos, peroxidação lipídica uterina e redução de glutathione peroxidase 4 (GPx4) - regulador anti-ferroptótico. Tratamentos com ferrostatina-1 (tratamento para ferroptose), flutamida (bloqueador da sinalização do receptor androgênico [AR]) e N-acetilcisteína (NAC) (precursor da glutathione intracelular) trouxeram melhorias nesses biomarcadores. Ferrostatina-1 melhorou intolerância à glicose, disfunção hormonal, hiperandrogenismo, anovulação. Ferro e malondialdeído foram reduzidos, com aumento de viabilidade de células granulosas, GPx4, número de folículos antrais e corpos lúteos. Flutamida aumentou níveis de GPx4 e reduziu ferro. NAC atenuou a ferroptose uterina, revertendo parcialmente anormalidades mitocondriais placentárias. A expressão alterada da proteína supressora de ferroptose 1 (AIFM2) placentária aumentou após tratamento com 100mg/kg/peso de NAC. 200mg/kg/peso de NAC restabeleceu a GPx4 placentária. Ambas as doses reduziram malondialdeído uterino e placentário. Outrossim, ratas saudáveis tratadas com promotor de ferroptose (RSL3) desenvolveram hiperandrogenismo; morfologia ovariana de SOP; aumento de hormônio luteinizante (LH), razão LH/Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e testosterona sérica. Ademais, interação irregular entre AR e sinalização do fator nuclear eritroide 2-relacionado ao fator 2 (NRF2) parece contribuir para ferroptose uterina, podendo participar da fisiopatologia abortiva nessas mulheres. Ferroptose uterina mediada por AR pode comprometer a implantação e aumentar a perda fetal. **Conclusão:** a fisiopatologia da SOP leva à ferroptose que, por sua vez, contribui para as complicações da SOP, podendo favorecer o quadro de fertilidade em mulheres.

Palavras-chave: **FERROPTOSE; HIPERANDROGENISMO; MITOCÔNDRIA; GLUTATHIONE PEROXIDASE 4; N-ACETILCISTEÍNA**