

PROTEÍNAS SINALIZADORAS DE ESTRESSE OXIDATIVO (NRF2, SOD, GSH, CATALASE) COMO MODULADORES DA NEUROTOXICIDADE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA (CIPN): REVISÃO SISTEMÁTICA

OXIDATIVE STRESS SIGNALING PROTEINS (NRF2, SOD, GSH, CATALASE) AS MODULATORS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUROTOXICITY (CIPN): A SYSTEMATIC REVIEW

Jocsã David Gomes Santos¹, Kalline Vitória de Assis Costa ¹, Maria Vitória De Assis Costa¹, Josias da Silva Rodrigues¹, Ricardo Lira Araujo², Antonione Santos Bezerra Pinto².

1. Acadêmico do curso Medicina da Faculdade Afya Parnaíba;

2. Professor do curso Medicina da Faculdade Afya Parnaíba.

jocsadavid.jd@gmail.com

Eixo Temático: Eixo 01 - Saúde

RESUMO

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia constitui uma complicação relevante do tratamento oncológico, podendo comprometer a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes. Entre os mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia, destacam-se alterações do equilíbrio redox e dos sistemas antioxidantes. O presente estudo teve como objetivo analisar o papel de proteínas sinalizadoras de estresse oxidativo, com ênfase no fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2, na superóxido dismutase, na glutatona reduzida e na catalase, na modulação da neuropatia periférica induzida por quimioterapia. Foi realizada revisão sistemática da literatura, conduzida com base nas recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, considerando estudos publicados entre 2021 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram avaliados estudos clínicos envolvendo pacientes adultos submetidos à quimioterapia e com investigação de neuropatia periférica e biomarcadores relacionados ao estresse oxidativo ou aos sistemas antioxidantes. Os estudos analisados apresentaram heterogeneidade quanto aos biomarcadores, agentes quimioterápicos e métodos de avaliação. Alterações relacionadas ao metabolismo da glutatona e marcadores de dano neuroaxonal demonstraram potencial para identificação ou acompanhamento da neurotoxicidade, enquanto as evidências clínicas específicas para o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2, superóxido dismutase e catalase permaneceram limitadas. Conclui-se que o desequilíbrio redox participa da neuropatia periférica induzida por quimioterapia, mas ainda são necessários estudos clínicos padronizados para validar biomarcadores antioxidantes e estabelecer sua aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: Estresse Oxidativo. Neuropatia Periférica. Quimioterapia. Biomarcadores. Antioxidantes.

ABSTRACT

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy is a relevant complication of cancer treatment and may impair patients' functionality and quality of life. Among the mechanisms involved in its pathophysiology, alterations in redox balance and antioxidant systems stand out. This study aimed to analyze the role of oxidative stress signaling proteins, with emphasis on nuclear factor erythroid 2-related factor 2, superoxide dismutase, reduced glutathione, and catalase, in the modulation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. A systematic literature review was conducted based on the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, considering studies published between 2021 and 2026 in Portuguese, English, and Spanish. Clinical studies involving adult patients undergoing chemotherapy and investigating peripheral neuropathy and biomarkers related to oxidative stress or antioxidant systems were evaluated. The analyzed studies showed heterogeneity regarding biomarkers, chemotherapeutic agents, and assessment methods. Alterations related to glutathione metabolism and markers of neuroaxonal damage demonstrated potential for identifying or monitoring neurotoxicity, whereas specific clinical evidence for nuclear factor erythroid 2-related factor 2, superoxide dismutase, and catalase remained limited. It is concluded that redox imbalance contributes to chemotherapy-induced peripheral neuropathy, but standardized clinical studies are still needed to validate antioxidant biomarkers and establish their clinical applicability.

Keywords: Oxidative Stress. Peripheral Neuropathy. Chemotherapy. Biomarkers. Antioxidants.

INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy – CIPN) é uma das complicações neurológicas mais frequentes e incapacitantes do tratamento oncológico, acometendo pacientes submetidos a agentes neurotóxicos como platinas, taxanos, alcaloides da vinca e inibidores do proteassoma. Clinicamente, caracteriza-se por sintomas sensitivos, motores e autonômicos, incluindo parestesias, dor neuropática, alodinia, perda de sensibilidade e comprometimento funcional, que podem persistir por meses ou anos após o término da quimioterapia, comprometendo a qualidade de vida e, em muitos casos, levando à redução da dose ou interrupção do tratamento antineoplásico.¹⁻³

A fisiopatologia da CIPN é multifatorial e envolve alterações estruturais e funcionais dos neurônios periféricos, especialmente nos gânglios da raiz dorsal. Entre os mecanismos envolvidos, o estresse oxidativo ocupa posição central, uma vez que diversos quimioterápicos promovem disfunção mitocondrial, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), peroxidação lipídica, dano ao DNA e ativação de vias pró-inflamatórias e pró-apoptóticas, culminando em degeneração axonal e neurotoxicidade periférica.^{2 3}

Em condições fisiológicas, a homeostase redox neuronal é mantida por sistemas antioxidantes endógenos regulados, em grande parte, pela via do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2). A ativação dessa via estimula a expressão de enzimas citoprotetoras, como superóxido dismutase (SOD), catalase, glutatona reduzida (GSH) e heme oxigenase-1 (HO-1), responsáveis pela neutralização do excesso de radicais livres e pela proteção contra o dano oxidativo celular. A desregulação desses mecanismos tem sido associada ao desenvolvimento e à progressão da neuropatia induzida por quimioterapia, tornando esses biomarcadores potenciais indicadores de susceptibilidade e gravidade da doença.^{2 4}

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos moleculares da CIPN, ainda não existe consenso sobre quais biomarcadores oxidativos e antioxidantes apresentam maior utilidade clínica para diagnóstico precoce, estratificação de risco ou monitoramento da neurotoxicidade. Revisões recentes destacam a heterogeneidade metodológica dos estudos clínicos e a ausência de biomarcadores validados para aplicação rotineira na prática assistencial, evidenciando uma importante lacuna no conhecimento científico.¹

Diante desse contexto, esta revisão de literatura tem como objetivo analisar as evidências científicas acerca do papel das proteínas sinalizadoras de estresse oxidativo, com ênfase em Nrf2, SOD, GSH e catalase, como moduladores da neurotoxicidade induzida por quimioterapia, discutindo sua participação na fisiopatologia da CIPN e seu potencial como biomarcadores de dano neuronal e alvos terapêuticos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida com base nas recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), visando à identificação, seleção e síntese de evidências científicas sobre a relação entre biomarcadores de estresse oxidativo e neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN).

A pergunta norteadora da revisão foi: qual é o papel das proteínas sinalizadoras de estresse oxidativo, especialmente Nrf2, superóxido dismutase (SOD), glutathione reduzida (GSH) e catalase, na modulação da neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes oncológicos?

A estratégia de busca considerou as bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO, com delimitação para estudos publicados entre 2021 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram considerados os termos relacionados à neuropatia periférica induzida por quimioterapia, estresse oxidativo e sistemas antioxidantes, incluindo “chemotherapy-induced peripheral neuropathy”, “CIPN”, “peripheral neuropathy”, “oxidative stress”, “Nrf2”, “glutathione”, “superoxide dismutase” e “catalase”, combinados por operadores booleanos.

Foram considerados elegíveis estudos clínicos observacionais, transversais, de coorte e ensaios clínicos envolvendo pacientes adultos submetidos à quimioterapia com agentes potencialmente neurotóxicos e que apresentassem avaliação de CIPN e de biomarcadores relacionados ao estresse oxidativo ou sistemas antioxidantes. Foram excluídos estudos exclusivamente experimentais em modelos animais ou celulares, relatos de caso, revisões, editoriais e publicações que não apresentassem informações relevantes para a questão norteadora.

A triagem dos estudos considerou inicialmente a análise dos títulos e resumos, seguida da avaliação do texto completo dos trabalhos potencialmente elegíveis. Foram extraídas informações referentes à população estudada, agente quimioterápico utilizado, biomarcadores avaliados, métodos de mensuração, instrumentos utilizados para avaliação da neuropatia e principais desfechos relacionados à CIPN.

Considerando a heterogeneidade dos delineamentos, biomarcadores e métodos de avaliação identificados na literatura, os achados foram organizados e sintetizados de forma narrativa, com ênfase na associação entre alterações do equilíbrio redox, sistemas antioxidantes e desenvolvimento ou gravidade da neuropatia periférica induzida por quimioterapia.

RESULTADOS

Os estudos clínicos recentes identificados demonstraram que a relação entre estresse oxidativo, sistemas antioxidantes e neuropatia periférica induzida por quimioterapia apresenta resultados heterogêneos, embora apontem para a participação do desequilíbrio redox na ocorrência e na evolução da neurotoxicidade. Entre os biomarcadores investigados, destacaram-se alterações relacionadas ao metabolismo da glutathione, à atividade da superóxido dismutase e a marcadores de dano neuroaxonal.

Em estudo prospectivo apresentado em 2021, Degen et al. avaliaram a capacidade de reciclagem da glutathione em pacientes submetidos à quimioterapia com agentes associados à CIPN. Foram acompanhados 276 pacientes, e, entre aqueles que desenvolveram neuropatia grave, 71% apresentaram redução de pelo menos 40% na capacidade de reciclagem da glutathione em relação ao período pré-tratamento. A redução desse parâmetro precedeu o aparecimento dos sintomas neuropáticos em aproximadamente quatro semanas, sugerindo potencial utilidade do metabolismo da glutathione como marcador preditivo de risco para CIPN.⁵

A participação de sistemas relacionados à glutatona também foi investigada por meio da avaliação de polimorfismos em genes da família das glutatona S-transferases. Em uma coorte de 172 pacientes com câncer e CIPN, não foram identificadas associações significativas entre os marcadores genéticos GSTM1, GSTT1 e GSTP1 avaliados e a ocorrência ou gravidade da neuropatia.⁶ Esses resultados indicam que a participação da via da glutatona na CIPN não necessariamente se traduz em uma associação simples entre determinados polimorfismos e o fenótipo clínico, evidenciando a complexidade dos mecanismos envolvidos.

Em relação a biomarcadores de lesão neuronal, Burgess et al. avaliaram pacientes submetidos a paclitaxel e carboplatina e observaram aumento sérico do neurofilamento de cadeia leve (NfL) durante a quimioterapia. Além disso, a variação do NfL após o início do tratamento apresentou capacidade de prever o desenvolvimento posterior de CIPN de grau 2–3, indicando associação entre dano neuroaxonal mensurável e desenvolvimento de neuropatia clinicamente relevante.⁷ Embora o NfL não constitua um marcador antioxidante, seu comportamento reforça a possibilidade de utilizar biomarcadores sanguíneos para acompanhar a lesão neural associada à neurotoxicidade.

Resultados semelhantes foram observados por Velasco et al. em estudo prospectivo longitudinal envolvendo pacientes tratados com paclitaxel, brentuximabe vedotina ou oxaliplatina. Dos 82 pacientes analisados, 29,4% dos tratados com paclitaxel, 31% dos tratados com brentuximabe vedotina e 36,8% dos tratados com oxaliplatina desenvolveram CIPN clinicamente relevante. Os níveis plasmáticos de NfL aumentaram significativamente durante o tratamento e diminuíram durante o período de recuperação. As alterações foram mais precoces e mais pronunciadas entre os pacientes tratados com paclitaxel, apesar da ausência de diferença significativa na frequência de CIPN entre os grupos.⁸

Quanto especificamente à superóxido dismutase, evidências clínicas recentes foram obtidas com a utilização de uma formulação de SOD modificada, a superóxido dismutase lipossomada/lecitinizada (PC-SOD), como estratégia de prevenção da neurotoxicidade por oxaliplatina. Em ensaio clínico randomizado de fase II, 90 pacientes com câncer colorretal foram distribuídos para receber PC-SOD ou placebo durante o tratamento com mFOLFOX6. O desfecho primário, definido pelo tempo até o desenvolvimento de CIPN grau ≥ 2 segundo o NCI-CTCAE, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (HR 0,88; IC95% 0,44–1,78; $p=0,72$). Entretanto, a PC-SOD esteve associada a atraso no desenvolvimento de CIPN grau ≥ 1 pelo NCI-CTCAE (HR 0,62; IC95% 0,40–0,96; $p=0,01$, análise exploratória pós-hoc) e apresentou tendência de atraso para CIPN grau ≥ 2 segundo o DEB-NTC (HR 0,73; IC95% 0,48–1,12; $p=0,08$).⁹

De maneira geral, os estudos clínicos recentes sustentam a participação de mecanismos relacionados ao desequilíbrio redox na CIPN, mas não demonstram evidência clínica uniforme para todos os biomarcadores investigados. Os dados disponíveis sugerem maior consistência para alterações relacionadas à glutatona e para marcadores de dano neuroaxonal, enquanto a evidência clínica específica sobre Nrf2 e sobre alterações séricas de SOD e catalase permanece limitada. Assim, os resultados disponíveis não permitem estabelecer, até o momento, um único biomarcador antioxidante como marcador clínico validado para diagnóstico, previsão ou estratificação da gravidade da CIPN.

CONCLUSÃO

As evidências analisadas indicam que alterações relacionadas ao equilíbrio redox e aos sistemas antioxidantes estão envolvidas na fisiopatologia da neuropatia periférica induzida por

quimioterapia. Alterações no metabolismo da glutatona e a utilização de biomarcadores de dano neuroaxonal, como o neurofilamento de cadeia leve, demonstram potencial para auxiliar na identificação e no acompanhamento da neurotoxicidade associada ao tratamento oncológico. Entretanto, os achados disponíveis apresentam heterogeneidade quanto aos biomarcadores avaliados, métodos empregados e agentes quimioterápicos estudados, não permitindo estabelecer, até o momento, um biomarcador antioxidante isolado como parâmetro clínico validado para diagnóstico ou previsão da CIPN.

A literatura recente reforça a necessidade de estudos clínicos padronizados que investiguem especificamente Nrf2, SOD, GSH e catalase em pacientes submetidos à quimioterapia, com protocolos uniformes de avaliação e acompanhamento longitudinal. A validação desses biomarcadores poderá contribuir futuramente para a identificação precoce de pacientes em maior risco de neuropatia, para o monitoramento da neurotoxicidade e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas aos mecanismos de estresse oxidativo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soejitno A, Widyadharma IPE. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy biomarkers: current updates, challenges, and potentials. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2024;60:92.
2. Chen X, Gan Y, Au NPB, Ma CHE. Current understanding of the molecular mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci.* 2024;17:1345811.
3. Contributions of neuroimmune interactions to chemotherapy-induced peripheral neuropathy development and its prevention/therapy. *Biochem Pharmacol.* 2024;222:116070.
4. The Analgesic Effects of Nrf2 Activators in Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain: Evidence from Animal Studies and Consequences for Translation into Clinical Trials. *Antioxidants (Basel).* 2024.
5. Degen KC, Ahuja V, Metz N, Ghaneie A, Lothe Shevade A. Predictive assay for chemotherapy-induced peripheral neuropathy associated with vinca alkaloids in lymphoid malignancies. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):4106. doi:10.1182/blood-2021-153772.
6. [Estudo sobre polimorfismos GSTM1, GSTT1 e GSTP1 em coorte de CIPN]. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy cohort. 2023. doi:10.1007/s00432-023-04677-3.
7. Burgess BL, Cho E, Honigberg L. Neurofilament light as a predictive biomarker of unresolved chemotherapy-induced peripheral neuropathy in subjects receiving paclitaxel and carboplatin. *Sci Rep.* 2022;12(1):15593. doi:10.1038/s41598-022-18716-5.
8. Velasco R, Marco C, Domingo-Domenech E, Stradella A, Santos C, Laquente B, et al. Plasma neurofilament light chain levels in chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity according to type of anticancer drug. *Eur J Neurol.* 2024;31(9). doi:10.1111/ene.16369.
9. Kato T, Yamazaki K, Yamada T, Tanji H, Ogihara K, Ishikawa T, et al. Lecithinized superoxide dismutase prevents oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study. *ESMO Gastrointest Oncol.* 2025;10:100269. doi:10.1016/j.esmogo.2025.100269.