



Active Pharmaceutica
IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE INSUMOS FARMACÉUTICOS



N ACETIL L CISTEÍNA

Atividade
antioxidante potente

Anti-inflamatório

Efeito neuroprotetor

■ O QUE É?

A N acetil L cisteína (também conhecida como N-acetilcisteína ou NAC) vem sendo amplamente utilizada ao longo das últimas décadas como agente mucolítico e para o tratamento de diversos distúrbios, incluindo intoxicação por acetaminofeno (paracetamol).

Encontrada em grande quantidade em espécies do gênero *Allium* (como *Allium cepa*, conhecida como cebola), a NAC é um precursor do aminoácido L-cisteína e, conseqüentemente, de glutathione (GSH) – o antioxidante mais abundante no organismo humano.

Entretanto, ao contrário da GSH, a NAC apresenta uma melhor biodisponibilidade quando administrada por via oral ou tópica, e tem sido indicada como um suplemento antioxidante para prevenção e tratamento de quadros patológicos relacionados ao acúmulo de espécies reativas no organismo, tais como dano oxidativo induzido por hiperglicemia, doenças hepáticas e lesão cerebral traumática.^{1,2,3}

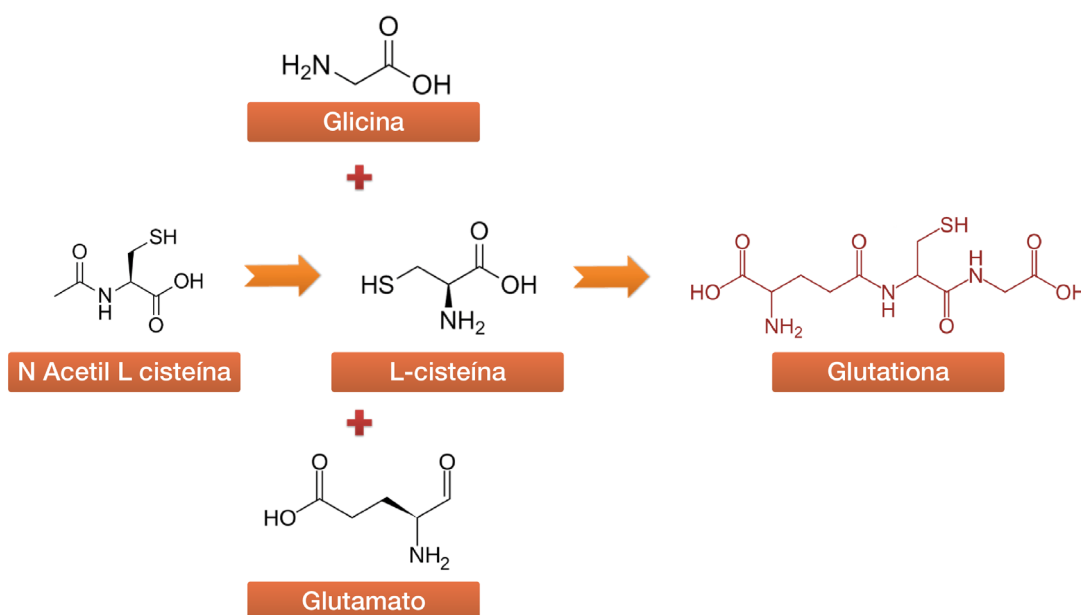


Figura 1 - A N acetil L cisteína (NAC) é um precursor do aminoácido L-cisteína, utilizado também para a síntese endógena de glutathione (GSH), um antioxidante essencial para a prevenção do acúmulo de espécies reativas e, conseqüentemente, de danos oxidativos em macromoléculas do organismo.

Adaptado de <https://www.chemsrc.com/en/>, 2020.

■ QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

Além de favorecer a síntese de glutatona, a NAC também atua diretamente como antioxidante devido à interação do grupamento sulfidril (-SH) presente em sua molécula com diferentes espécies reativas de oxigênio. Também, já foi demonstrado que a NAC possui propriedade anti-inflamatória, associada à inibição do fator nuclear kappa B (NF-kB).²

O NF-kB é um fator de transcrição crítico para o desenvolvimento de quadros inflamatórios e regulação da resposta imune, pois modula a expressão de inúmeros genes relacionados a estes processos. O efeito anti-inflamatório da NAC está associado à inibição da ubiquitinação e degradação de I-kB, responsável pela inibição do NF-kB. Dessa forma, quando a degradação de I-kB é inibida, ele permanece disponível para bloquear a translocação e ativação do NF-kB. Além disso, a NAC também controla a atividade de outros fatores de transcrição relacionados à inflamação, como do complexo c-Fos/c-Jun e de fatores ativadores de transcrição de sinal e transdutores de ativação (STATs), bem como de inibidores de ciclina.²

Adicionalmente, a NAC influencia o processo de transmissão sináptica devido à suas propriedades antioxidante e anti-inflamatória (que resultam em efeito neuroprotetor), assim como através da modulação do estado de oxirredução de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA. Diversos distúrbios do sistema nervoso central estão associados ao dano oxidativo ocasionado pela hiperatividade ou a hipofunção de receptores NMDA que, por sua vez, sofre influência do estado redox celular. Estudos demonstram que espécies reativas se ligam a sítios destes receptores, reduzindo a sua atividade. A NAC, por sua vez, ao neutralizar tais espécies oxidativas, impede que alterações funcionais dos receptores NMDA acarretem em efeitos deletérios na transmissão sináptica.^{3,4}

Por fim, a NAC também atua como agente mucolítico devido à sua capacidade de clivar ligações dissulfeto entre glicoproteínas, responsáveis por conferir viscosidade ao muco. Dessa forma, a suplementação com NAC torna o muco mais fluido e facilita sua depuração dos brônquios.⁵

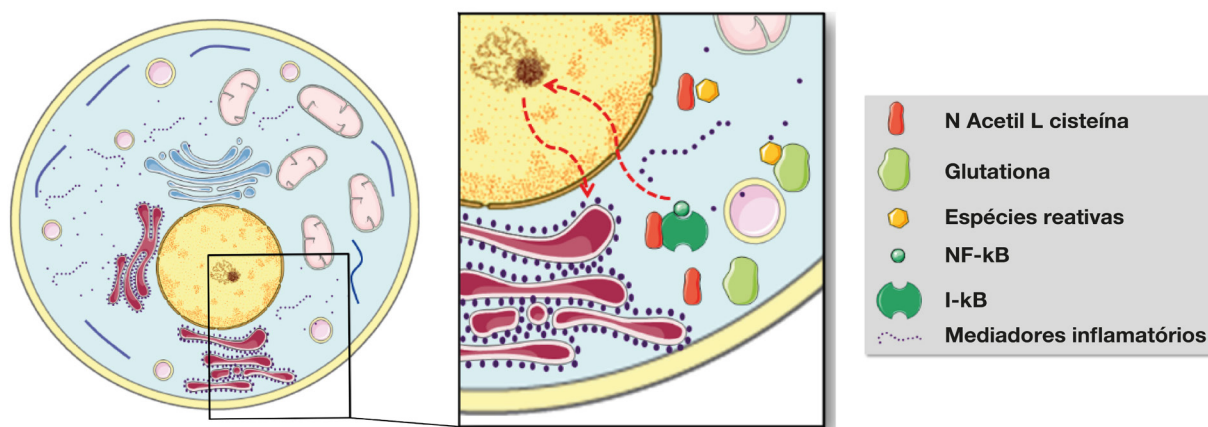


Figura 2 -Os efeitos benéficos da suplementação com N acetil L cisteína (NAC) podem ser atribuídos a diferentes mecanismos antioxidantes e anti-inflamatórios. A NAC é capaz de neutralizar espécies reativas de maneira direta ou através do aumento da síntese de glutatona. Além disso, ao interagir com o I-kB, a NAC reduz a translocação e a ativação do NF-kB, reduzindo a síntese de mediadores inflamatórios. Adaptado de www.smart.servier.com, 2020.

EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

■ INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

A insuficiência hepática é caracterizada por um prejuízo acentuado da função hepática, principalmente em decorrência de toxicidade induzida por xenobióticos e toxinas, infecções virais, doenças auto-imunes ou lesão isquêmica. Fatores como estresse oxidativo e peroxidação lipídica são determinantes para a patogênese da insuficiência hepática, e o tratamento com NAC tem se mostrado efetivo na proteção dos hepatócitos contra danos oxidativos, neutralizando espécies reativas,

melhorando as defesas antioxidantes e facilitando o fluxo sanguíneo local.^{3,6}

Estudos clínicos já demonstraram que em pacientes com insuficiência hepática induzida por drogas hepatotóxicas ou esteatose, o tratamento diário com 600 a 1200 mg de NAC por via oral, promove uma redução significativa de marcadores de lesão hepática, incluindo as enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama-glutamil transferase (GGT).^{7,8,9}

■ HIPERGLICEMIA E FUNÇÃO ENDOTELIAL

A hiperglicemia é um dos principais fatores envolvidos no desenvolvimento de complicações microvasculares (como retinopatia e nefropatia) em pacientes diabéticos, uma vez que o aumento do fluxo de glicose pela via dos polióis acarreta no acúmulo de radicais livres no organismo. Diversos estudos experimentais já relataram o potencial benéfico da suplementação com NAC como agente terapêutico contra resistência à insulina, diabetes tipo 2 e suas complicações.

Adicionalmente, um estudo randomizado e duplo-cego realizado com 24 pacientes diabéticos demonstrou que o tratamento por via oral com 600 mg de NAC, duas vezes ao dia, por 6 meses, promove uma redução da pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total, LDL-colesterol, proteína C-reativa e outros mediadores inflamatórios relacionados à coagulação sanguínea. Dessa forma, a NAC também contribui para a melhora da função endotelial e reduz o risco de complicações cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2.¹⁰

■ DOENÇAS PULMONARES

As propriedades mucolítica e antioxidante da NAC têm se mostrado úteis para o tratamento de doenças pulmonares crônicas. Em uma metanálise que avaliou os dados obtidos em 8 estudos clínicos randomizados e duplo-cegos, foi demonstrado que a administração de NAC por via oral (com doses diárias variando de 400 a 1200 mg) promove uma melhora significativa do quadro clínico de pacientes com bronquite crônica, bem como diminui o número de exacerbações agudas da doença.^{5,11}

■ TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS, DEPENDÊNCIA, ADIÇÃO E COMPULSÃO

O estresse oxidativo tem sido implicado como um dos principais fatores envolvidos no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, tais como na esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior e dependência química. Um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado com 140 indivíduos com esquizofrenia demonstrou que o tratamento diário com 2 g de NAC por via oral, durante 24 semanas, promove uma melhora significativa dos sintomas associados a este transtorno.¹²

De maneira semelhante, a eficácia do tratamento com NAC também foi avaliada em pacientes com transtorno bipolar. Foi observado em um estudo duplo-cego e controlado por placebo realizado com 75 pacientes diagnosticados com

transtorno bipolar que o tratamento por via oral com 2 g de NAC (1 g duas vezes ao dia), durante 24 semanas, promove uma redução significativa dos sintomas depressivos nestes pacientes, resultando em uma melhora significativa da qualidade de vida.¹³

Alguns estudos ainda sugerem o potencial benéfico da NAC no tratamento de transtorno de dependência, adição e compulsão, ocasionados por alterações na liberação de neurotransmissores e alterações neurológicas que guiam estes comportamentos. Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado com 27 indivíduos demonstrou que a NAC é eficaz para o tratamento de dependência e compulsão a jogos. Após o tratamento por via oral com 600 a 1800 mg de NAC por dia, durante 8 semanas, foi observada uma redução de aproximadamente 30% no comportamento compulsivo, 41,4% nos comportamentos depressivos e 37,2% nos sintomas ansiosos, além de uma melhora de 16% na qualidade de vida geral.¹⁴

Além do tratamento de dependência e compulsão a jogos, outros estudos clínicos demonstram que a NAC é bem tolerada por indivíduos saudáveis dependentes de cocaína, e que o tratamento por via oral com doses diárias entre 1200 a 3600 mg reduz os sintomas de abstinência e o desejo de consumo desta substância.^{15,16}

■ OUTRAS EVIDÊNCIAS

Recentemente, tem sido demonstrado que a administração de NAC por via oral é eficaz para o tratamento de diversas condições dermatológicas relacionadas a transtornos psiquiátricos compulsivos, tais como transtorno de escoriação (450 a 1200 mg/dia). Além da melhora das defesas antioxidantes, redução de danos induzidos por estresse oxidativo, atenuação de processos inflamatórios e melhora da cicatrização, a clivagem de NAC em cisteína e posteriormente em cistina também está associada à inibição da liberação de glutamato no núcleo accumbens, reduzindo os comportamentos compulsivos.^{17,18}

Outros estudos demonstraram que o tratamento tópico com NAC, por sua vez, melhora o aspecto da pele em pacientes com dermatite atópica ou acne vulgar. A aplicação de uma solução contendo 20% de NAC 2 vezes por dia, durante 4 semanas, se mostrou eficaz em promover uma melhora da hidratação da pele e reduzir a perda de água transepidermica em pacientes com dermatite atópica, minimizando o prurido e a irritação da pele. Além disso, um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado com 99 indivíduos demonstrou que a utilização de um gel de NAC a 5% reduz a produção de sebo na pele, inibe o crescimento de *Propionibacterium acnes* e promove uma redução significativa das lesões acneicas (comedões).¹⁹

SUGESTÃO POSOLÓGICA:

USO ORAL: 600 a 1800 mg ao dia.²⁰

OBSERVAÇÕES

Após administração por via oral, a NAC sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e sua biodisponibilidade permanece entre 6 e 10%, o que justifica a necessidade de utilização de doses mais elevadas. Entretanto, mesmo em doses diárias superiores a 3600 mg, a NAC é bem tolerada e não são observados efeitos adversos significativos.¹⁵

Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica ou de outro profissional da saúde habilitado.

Informativo destinado a profissionais da saúde.



LITERATURAS CONSULTADAS

1. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2013;1830(8):4117-4129. doi:10.1016/j.bbagen.2013.04.016
2. Pei Y, Liu H, Yang Y, et al. Biological activities and potential oral applications of N-acetylcysteine: Progress and prospects. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/2835787
3. Šalamon Š, Kramar B, Marolt TP, Poljšak B, Milisav I. Medical and dietary uses of n-acetylcysteine. *Antioxidants.* 2019;8(5):1-16. doi:10.3390/antiox8050111
4. Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. *Molecules.* 2018;23(12). doi:10.3390/molecules23123305
5. Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(12):1955-1962.
6. Elbini Dhoubi I, Jallouli M, Annabi A, Gharbi N, Elfazaa S, Lasram MM. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches. *Life Sci.* 2016;151:359-363. doi:10.1016/j.lfs.2016.03.003
7. Emel Pamuk G, Sonsuz A. N-Acetylcysteine in The Treatment Of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(10):1220-1221.
8. Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(10):1235-1238. doi:10.1097/MEG.0b013e32833aa11b
9. de OLIVEIRA CPM de S, Cotrim HP, Stefano JT, Siqueira ACG, Salgado ALA, Parise ER. N-acetylcysteine and/or ursodeoxycholic acid associated with metformin in non-alcoholic steatohepatitis: An open-label multicenter randomized controlled trial. *Arq Gastroenterol.* 2019;56(2):184-190. doi:10.1590/s0004-2803.201900000-36
10. Martina, V., Masha, A., Gigliardi, V. R., Brocato, L., Manzato, E., Berchio, A., Iannone A. Long-Term N-Acetylcysteine and L-Arginine Administration Reduces Endothelial Activation and Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(5):940-944.
11. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: A meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2000;22(2):209-221. doi:10.1016/S0149-2918(00)88479-9
12. Berk M, Copolov D, Dean O, et al. N-Acetyl Cysteine as a Glutathione Precursor for Schizophrenia-A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry.* 2008;64(5):361-368. doi:10.1016/j.biopsych.2008.03.004
13. Berk M, Copolov DL, Dean O, et al. N-Acetyl Cysteine for Depressive Symptoms in Bipolar Disorder-A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):468-475. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.022
14. Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N-Acetyl Cysteine, a Glutamate-Modulating Agent, in the Treatment of Pathological Gambling: A Pilot Study. *Biol Psychiatry.* 2007;62(6):652-657. doi:10.1016/j.biopsych.2006.11.021
15. Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, et al. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:389-394.
16. Kamijima K, Yasuda M, Yamamura K, Fukuta Y. Real-world effectiveness and safety of aripiprazole augmentation therapy in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2105-2112. doi:10.1080/03007995.2018.1519317
17. Janeczek M, Moy L, Riopelle A, et al. The potential uses of N-acetylcysteine in dermatology: A review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(5):20-26.
18. Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, et al. Effects of topical N-acetylcysteine on Skin Hydration/Transepidermal Water Loss in Healthy Volunteers and Atopic Dermatitis Patients. *Ann Dermatol.* 2015;27(4):450-451. doi:10.5021/ad.2015.27.4.450
19. Montes L, Wilborn W, Montes CM. Topical acne treatment with acetylcysteine: clinical and experimental effects. *Skinmed.* 2012;10(6).
20. vBatistuzzo JA de O, Itaya M, Eto Y. *Formulário Médico Farmacêutico.* 5th ed.; 2015.