



## **N - acetilcisteína: múltiplos papéis na terapêutica**

### **N - acetylcysteine: multiple roles in therapy**

#### **Marcella Pereira da Silva**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Direito Unipac – Juiz de Fora

Endereço: Rua Dr. José Cesário, Nº175, Passos, Juiz de Fora - MG,  
CEP: 36025-030

E-mail: marcellapereiras777@gmail.com

#### **Bruna Pereira da Silva**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Direito Unipac – Juiz de Fora

Endereço: Rua Dr. José Cesário, Nº175, Passos, Juiz de Fora - MG,  
CEP: 36025-030

E-mail: brunapereiras070@gmail.com

#### **Giselle Moraes Candido**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Direito Unipac – Juiz de Fora

Endereço: Rua Dr. José Cesário, Nº175, Passos, Juiz de Fora - MG,  
CEP: 36025-030

E-mail: gisellecandido197@gmail.com

#### **Gabriella Ruela Zocoli**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Direito Unipac – Juiz de Fora

Endereço: Rua Dr. José Cesário, Nº175, Passos, Juiz de Fora - MG,  
CEP: 36025-030

E-mail: Gabi.zocoli@gmail.com

#### **Manuela Valente Ferreira**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Direito Unipac – Juiz de Fora

Endereço: Rua Dr. José Cesário, Nº175, Passos, Juiz de Fora - MG,  
CEP: 36025-030

E-mail: manuelavalente38@gmail.com

#### **Danielle Cristina Zimmermann Franco**

Doutora

Instituição: Faculdade de Direito Unipac – Juiz de Fora

Endereço: Rua Dr. José Cesário, Nº175, Passos, Juiz de Fora - MG,  
CEP: 36025-030

E-mail: dannyzimmermann@yahoo.com.br



## RESUMO

A N-acetilcisteína (NAC) é precursora da glutatona, sendo assim, possui função da eliminação direta das espécies reativas de oxigênio. Além disso, desempenha papel em diversas enfermidades. O objetivo desse estudo revisar as aplicações terapêuticas da NAC que não são descritas em sua bula, bem como seus efeitos adversos. Esta substância é indicada na terapia mucolítica e na overdose por paracetamol. Além de atuar como redutora de ligação dissulfeto e antioxidante. Quanto ao seu uso off label, destaca-se na hiperglicemia e nas doenças neurodegenerativas, porém sua ação não foi totalmente esclarecida. Enquanto nas doenças hepáticas, no traumatismo cranioencefálico, percebeu-se que ela atua em diversas vias. Os efeitos gastrointestinais e a anafilaxia são descritos como adversos.

**Palavras-chave:** N-acetilcisteína, efeitos adversos, uso terapêutico.

## ABSTRACT

The N-acetylcysteine (NAC) is a precursor of glutathione, thus, it has the function of directly eliminating reactive oxygen species. Moreover, it plays a role in several diseases. The objective of this study is to review the therapeutic applications of NAC that are not described in its package insert, as well as its adverse effects. This substance is indicated in mucolytic therapy and in paracetamol overdose. Besides acting as a disulfide bond reducer and antioxidant. As for its off label use, it stands out in hyperglycemia and in neurodegenerative diseases, but its action has not been fully clarified. While in liver diseases, in traumatic brain injury, it was realized that it acts in several ways. Gastrointestinal effects and anaphylaxis are described as adverse.

**Keywords:** N-acetylcysteine, adverse effects, therapeutic use.

## 1 INTRODUÇÃO

A N-acetilcisteína (NAC) é um precursor do aminoácido L-cisteína e, conseqüentemente, do antioxidante glutatona (GSH) (PIERALISI et al., 2016). O grupo sulfidril (-SH) presente na molécula de NAC contribui com diversos processos no organismo, dentre os quais a eliminação direta de espécies reativas de oxigênio (ERO) (ŠALAMON et al., 2019), modula o estado redox do N-metil-D-aspartato (NMDA) e de receptores do ácido metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) (efeito neurotransmissor) (SHAHRIPOUR; HARRIGAN; ALEXANDROV, 2014) e inibe a ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB) de células ativadas modulando a síntese de citocinas (efeito anti/pró-inflamatório) (GUO, Fengjie; et al., 2022).



Ao contrário do próprio GSH, o NAC tem melhor biodisponibilidade oral e tópica ((KANG et al., 2003), (SCHMITT et al., 2015)). Mesmo sendo usado há mais de 50 anos, ainda existem muitas controvérsias em torno dele como medicamento e suplemento dietético (MOKHTARI et al., 2017). Vários usos médicos de NAC, sendo alguns mais gerais e outros altamente específicos, como dano oxidativo induzido por hiperglicemia (DLUDLA et al., 2017), doenças hepáticas (ANDRADE et al., 2015) e traumatismo cranioencefálico (TCE) (HOFFER et al., 2017) vem sendo descritos na literatura.

O objetivo do presente estudo foi revisar na literatura sobre o estado da arte acerca das aplicações terapêuticas da NAC que não são descritas na bula do medicamento, bem como os efeitos indesejáveis que podem ser relacionados à sua administração.

## **2 MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura na base de dados Medline utilizando o termo “N-acetilcisteína”. Não foi estabelecido tipos específicos para o delineamento dos estudos incluídos, bem como período de publicação. Isso se deve ao caráter do estudo que visa investigar aplicações diversas para o composto ao longo dos anos.

## **3. RESULTADOS**

### **3.1 INDICAÇÕES PARA O USO DE NAC**

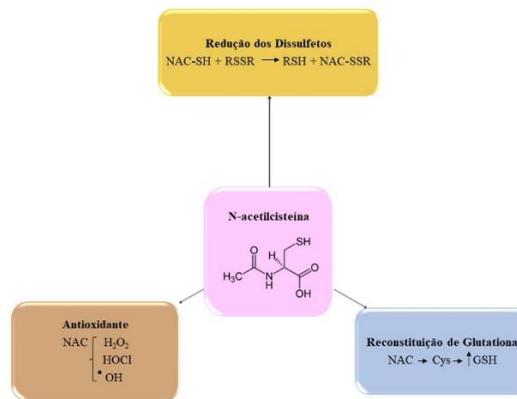
A acetilcisteína é um antioxidante e indutor de GSH indicado para terapia mucolítica e tratamento de overdose de paracetamol (PUBCHEM...,2004). Adotado inicialmente como mucolítico há cerca de 60 anos, o pró-fármaco cisteína NAC é o padrão de cuidado para tratar a intoxicação por paracetamol, estando presente na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS). Além disso, o NAC tornou-se cada vez mais famoso por seu potencial “antioxidante”. Para tal função é o composto mais amplamente utilizado na biologia experimental, bem como em estudos clínicos.

Convencionalmente, assume-se que o NAC atua como redutor de ligações dissulfeto, eliminador de ERO e/ou como precursor para a biossíntese



de GSH. Embora esses mecanismos possam ser aplicados em circunstâncias específicas, eles não podem ser generalizados para explicar os efeitos da NAC na maioria dos cenários e situações. Na figura 1, estão descritos os mecanismos de ação clássicos pelos quais NAC produz seus efeitos.

Figura 1: Mecanismos de ação clássicos descritos para a N-acetilcisteína.



Fonte: Adaptado de Pedre et al. (2021) (PEDRE et al., 2021)

O conceito de *off-label* se caracteriza pelo uso de determinada substância fora da indicação testada e licenciada. Ou seja, é o uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no País (BRASIL, 2012). Nesse aspecto envolve diversas circunstâncias como seu uso em inconformidade com as orientações da bula, como indicações e posologias não usuais; administração por via diferente da preconizada; administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado. A seguir, serão apresentadas importantes aplicações *off-label* da NAC descritas na literatura.

### 3.2 POTENCIAL CARDIOPROTEÇÃO SECUNDÁRIO A HIPERGLICEMIA

A hiperglicemia é um dano que induz o desenvolvimento de cardiomiopatia diabética em indivíduos diabéticos. A fim de evitar isso, é explorado a propriedade antioxidante da NAC. Sabe-se que a hiperglicemia produz espécies de radicais livres, levando ao estresse oxidativo e dano miocárdico. Sendo assim, uso de terapias antioxidantes para reduzir esse dano



no intracelular e aumentar o efeito dos agentes antidiabéticos atuais está entre as principais hipóteses sendo testadas para reduzir o risco de infarto do miocárdio em pacientes diabéticos. A NAC surgiu como um forte agente por suas propriedades cardioprotetoras (DLUDLA et al., 2017).

### 3.3 ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO EM DOENÇAS HEPÁTICAS

O fígado atua principalmente na eliminação de patógenos e resíduos metabólicos do organismo. (ANDRADE et al., 2015). Acredita-se que o NAC funcione na reposição de GSH e na realização de ações hepatoprotetoras não específicas, relacionadas às suas propriedades antioxidantes (MOKHTARI et al., 2017). Além disso, apresentou alternâncias estruturais no tecido hepático. A NAC melhora a função hepática em pacientes com doenças hepáticas como nas doenças gordurosas não alcoólica (ŠALAMON et al., 2019).

### 3.4 POTENCIAL TERAPIA PARA TCE

O traumatismo cranioencefálico (TCE) pode acarretar uma disfunção mitocondrial, e acarretar uma redução nas enzimas antioxidantes. O NAC pode exercer uma proteção neurológica, ajudando na inflação que ocorre após o TCE, minimizando o dano cerebral secundário mediado por mediadores imunológicos. Ele eleva a quantidade de GSH, e com isso atua como um sequestrador de ROS, levando a uma citoproteção, dado que também inibe a ativação da produção de NF -  $\kappa$ B e TNF-  $\alpha$  por LPS. Esses achados demonstram que o uso do NAC após o TCE pode ser benéfico aos pacientes. (HOFFER et al., 2017)

### 3.5 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

A administração do NAC levou a uma melhora nos sintomas apresentados em algumas patologias: Doença Espinocerebelar, Atrofia cerebelar olivo-ponto-cerebelar, Discinesia tardia, Esclerose múltipla, Doença de Huntington, Mal de Parkinson e Doença de Alzheimer. Outras como Epilepsia mioclônica do tipo Unverricht-Lundborg e Esclerose lateral amiotrófica demonstraram melhora parcial. (SHAHRIPOUR; HARRIGAN; ALEXANDROV, 2014).



### 3.6 EFEITOS INDESEJÁVEIS E TOXICIDADE DA NAC

A molécula de NAC é mais estável que a de cisteína que sofre rápida oxidação e pode se tornar uma substância irritante para vias respiratórias. Além disso, NAC é um redutor de dissulfeto superior à cisteína, o grupo amino presente na molécula a torna solúvel em pH fisiológico (em torno de 7,4) e altamente solúvel em água, sendo mais vantajosa para administração, portanto, do que a cisteína em sua forma original. (PEDRE et al., 2021)

Os efeitos adversos consistem em náuseas, vômitos, diarreia, flatulência e refluxo gastroesofágico quando administrada via oral. Pela via intravenosa, é relatado reações anafactoides e, por isso, precisam ser monitorizados. A toxicidade por NAC pode levar a overdose e óbito (ERSHAD; NAJI; VEARRIER, 2022).

## 4 CONCLUSAO

Na literatura, diversos usos para a NAC já foram documentados. Como descrito, a NAC pode ser considerada segura, exceto quando administrado por via intravenosa, devido ao risco de reação anafactoide. Porém, deve ser considerado que para receber o medicamento por tal via de administração, o paciente deve estar sob cuidados médicos em ambiente apropriado para receber socorro, caso o evento aconteça. Podendo ser considerada como um suplemento nutricional, é uma excelente fonte de grupos sulfidril. Seu potencial em prevenir apoptose e genotoxicidade relacionada ao oxigênio, já fora associado benefícios em diferentes quadros patológicos que ainda não constam oficialmente nas recomendações do produto. É de suma importância que ensaios clínicos controlados e randomizados sejam realizados para confirmar a eficácia e garantir a segurança no uso de NAC, determinando as dosagens úteis em cada situação.



## REFERÊNCIAS

PIERALISI, A. *et al.* N-acetylcysteine inhibits lipid accumulation in mouse embryonic adipocytes. **Redox Biology**, (s. l.), v. 9, p. 39-44, 10/2016 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.05.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231716300386?via%3DiHub>. Acesso em: 18 maio 2022.

ŠALAMON, Špela *et al.* Usos médicos e dietéticos da N-acetilcisteína. **Antioxidantes (Basileia)**, (s. l.), v. 8, ed. 5, p. 111, 28 abr. 2019. DOI <https://doi.org/10.3390/antiox8050111>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/8/5/111>. Acesso em: 18 maio 2022.

SHAHRIPOUR, Reza Bavarsad; HARRIGAN, Mark R.; ALEXANDROV, Andrei V. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. **Brain Behav**, (s. l.), v. 4, ed. 2, p. 108-122, 13 jan. 2014. DOI [10.1002/brb3.208](https://doi.org/10.1002/brb3.208). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.208>. Acesso em: 18 maio 2022.

GUO, Fengjie; *et al.* Stanniocalcin1 (STC1) Inhibits Cell Proliferation and Invasion of Cervical Cancer Cells. **Journal pone**, PLoS ONE, v. 8, 29 jan. 2013. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053989>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053989>. Acesso em: 18 maio 2022.

KANG, Sewon *et al.* Topical N-acetyl cysteine and genistein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin in vivo. **J Invest Dermatol**, (s. l.), v. 120, ed. 5, p. 835-841, 05/2003 2003. DOI [10.1046/j.1523-1747.2003.12122.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12122.x). Disponível em: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)30269-4/fulltext#%20](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)30269-4/fulltext#%20). Acesso em: 18 maio 2022.

SCHMITT, Bernard *et al.* Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. **Redox Biology**, (s. l.), v. 6, p. 198-205, 12/2015 2015. DOI [10.1016/j.redox.2015.07.012](https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.012). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231715000841?via%3DiHub>. Acesso em: 18 maio 2022.

MOKHTARI, Vida; *et al.* Uma revisão sobre vários usos de N-acetilcisteína. **Cell J.**, Cell J., v. 19, ed. 1, p. 11-17, Abr-Jun/2017 2017. DOI [10.22074/cellj.2016.4872](https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4872). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5241507/>. Acesso em: 19 maio 2022.

DLUDLA, Phiyayinkosi V.; *et al.* Potencial cardioprotetor da N -acetilcisteína contra o dano oxidativo induzido por hiperglicemia: um protocolo para uma revisão sistemática. **BMC Parte da Natureza Springer**, (s. l.), n. 96, 12 maio 2017. DOI <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0493-8>. Disponível em:



<https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-017-0493-8#citeas>. Acesso em: 19 maio 2022.

ANDRADE, Kívia Queiroz de *et al.* Estresse Oxidativo e Inflamação em Doenças Hepáticas: Possibilidades Terapêuticas da N -Acetilcisteína. **Int J Mol Sci** , International Journal of Molecular Sciences, v. 16, ed. 12, p. 30269-30308, 18 dez. 2015. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms161226225>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/16/12/26225>. Acesso em: 20 maio 2022.

HOFFER, Barry J *et al.* Reposicionamento de drogas para lesão cerebral traumática - N-acetilcisteína e fenserina. **J Biomed Sci** ., BMC Part of Springer Nature, v. 24, ed. 1, p. 71, 9 set. 2017. DOI 10.1186/s12929-017-0377-1. Disponível em: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0377-1>. Acesso em: 20 maio 2022.

PUBCHEM Compound Summary for CID 12035, Acetylcysteine. National Library of Medicine (US): National Center for Biotechnology Information, 2004. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetylcysteine>. Acesso em: 20 maio 2022.

PEDRE, Brandán *et al.* The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H<sub>2</sub>S and sulfane sulfur species. **Pharmacology & Therapeutics**, (s. l.), v. 228, 12/2021 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107916>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725821001182>. Acesso em: 20 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. OFF label use: a mistake or a need? **Revista de Saúde Pública** (online), (s. l.), v. 46, ed. 2, p. 395-397, 2012. DOI <https://doi.org/10.1590/S0034-89102012000200026>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/zLdN6Dfgf5B6wQvR9XNmnGR/?lang=pt#>. Acesso em: 20 maio 2022.

ERSHAD, Muhammed; NAJI, Abdullah; VEARRIER, David. **N Acetilcisteína**. StatPearls Publishing: (s. n.), 01/2022 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537183/>. Acesso em: 23 maio 2022.