

ENTRE O ESTRESSE OXIDATIVO E A NEUROPROTEÇÃO: O PAPEL EMERGENTE DA N-ACETILCISTEÍNA NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

AUTORES

Kayo, VELASCO

Mariana, Furlan ARAÚJO

Warley, Müller Rocha ARAUJO

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Wilian, Tadeu Scignolli MARQUES

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

RESUMO

As doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica, compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns, incluindo estresse oxidativo, inflamação crônica e disfunção mitocondrial. Nesse contexto, a N-acetilcisteína (NAC) emerge como um candidato promissor devido à sua capacidade de modular vias redox, restaurar os níveis de glutationa intracelular e exercer efeitos anti-inflamatórios. Evidências experimentais e clínicas sugerem que a NAC pode atenuar a progressão de processos neurodegenerativos, atuando como agente neuroprotetor. Entretanto, apesar dos resultados encorajadores, a heterogeneidade dos estudos, a variabilidade nas doses utilizadas e a limitação de ensaios clínicos robustos ainda restringem sua aplicação definitiva na prática clínica. Este artigo revisa criticamente o potencial neuroprotetor da N-acetilcisteína, destacando seus mecanismos de ação, evidências atuais e perspectivas futuras como adjuvante terapêutico em doenças neurodegenerativas.

PALAVRAS - CHAVE

N-acetilcisteína; Neuroproteção; Estresse oxidativo; Glutationa; Doenças neurodegenerativas.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis, share common pathophysiological mechanisms, including oxidative stress, chronic inflammation, and mitochondrial dysfunction. In this context, N-acetylcysteine (NAC) has emerged as a promising candidate due to its ability to modulate redox pathways, restore intracellular glutathione levels, and exert anti-inflammatory effects. Experimental and clinical evidence suggests that NAC may attenuate the progression of neurodegenerative processes by acting as a neuroprotective agent. However, despite encouraging results, the heterogeneity of studies, variability in administered doses, and the limited number of robust clinical trials still restrict its definitive application in clinical practice. This article critically reviews the neuroprotective potential of N-acetylcysteine, highlighting its mechanisms of action, current evidence, and future perspectives as a therapeutic adjuvant in neurodegenerative diseases.

1. INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas configuram um dos maiores desafios da medicina contemporânea, não apenas pela complexidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, mas também pelo seu impacto crescente sobre os sistemas de saúde e pela ausência de terapias resolutivas. Com o aumento da expectativa de vida da população mundial, a incidência de patologias como a doença de Alzheimer (DA), a doença de Parkinson (DP) e a esclerose lateral amiotrófica (ELA) tende a crescer de forma significativa, representando uma ameaça não apenas individual, mas também socioeconômica (PRATICÒ; MYTHRI, 2022). Essas doenças, de caráter progressivo e geralmente irreversível, têm em comum a perda seletiva de populações neuronais e o comprometimento de circuitos essenciais à cognição, à memória e ao controle motor.

Do ponto de vista fisiopatológico, diferentes linhas de evidência apontam para a centralidade do estresse oxidativo e da inflamação crônica na cascata de eventos que culmina na degeneração neuronal. O excesso de espécies reativas de oxigênio (EROs), aliado a falhas nos sistemas antioxidantes endógenos, promove danos cumulativos a lipídios, proteínas e DNA mitocondrial, resultando em disfunção energética e morte celular (PEREIRA et al., 2023). Paralelamente, a ativação sustentada de micróglia e astrócitos contribui para a liberação de citocinas pró-inflamatórias, amplificando o processo degenerativo. A sobreposição desses mecanismos ajuda a explicar porque diferentes doenças neurodegenerativas compartilham vias patológicas semelhantes, ainda que com manifestações clínicas distintas (AKERBOOM; STRAUSS; VELTMAN, 2021).

Nesse contexto, cresce o interesse por agentes capazes de modular essas vias patogênicas de forma ampla, oferecendo um potencial efeito neuroprotetor. Entre os compostos estudados, destaca-se a N-acetilcisteína (NAC), um derivado acetilado do aminoácido cisteína. De uso consolidado na prática clínica como mucolítico e como antídoto na intoxicação por paracetamol, a NAC tem como principal característica farmacológica a capacidade de atuar como precursora da glutatona (GSH), o mais abundante antioxidante intracelular. Ao aumentar os níveis de GSH, a NAC contribui para o equilíbrio redox celular e para a neutralização das EROs, além de modular processos inflamatórios por meio da regulação da ativação do fator de transcrição nuclear NF-κB (FLORES; ZHANG; HENDERSON, 2022).

Evidências pré-clínicas sustentam o papel neuroprotetor da NAC em diferentes modelos experimentais de neurodegeneração. Em modelos animais de doença de Alzheimer, por exemplo, a administração de NAC esteve associada à melhora da memória e à redução da deposição de β-amiloide. Na doença de Parkinson, estudos em roedores sugerem que a NAC pode reduzir a perda de neurônios dopamínergicos e melhorar

parâmetros motores. Já em modelos de ELA, há indícios de que a substância atenua a excitotoxicidade glutamatérgica e reduza a progressão da degeneração motoneuronal (PEREIRA et al., 2023).

Apesar dos achados experimentais encorajadores, a translação clínica ainda enfrenta desafios. Ensaios clínicos envolvendo NAC em pacientes com doenças neurodegenerativas têm apresentado resultados heterogêneos, em parte pela variabilidade metodológica, diferenças nas doses administradas e limitações amostrais. Alguns estudos preliminares em indivíduos com doença de Parkinson demonstraram melhora em parâmetros de ressonância magnética funcional, sugerindo aumento da atividade dopaminérgica, enquanto outros não observaram impacto significativo em desfechos clínicos de longo prazo (FLORES; ZHANG; HENDERSON, 2022).

Esse cenário reforça a necessidade de investigações mais robustas e bem delineadas, capazes de elucidar de forma definitiva o potencial translacional da NAC. A busca por terapias adjuvantes eficazes em doenças neurodegenerativas é urgente, considerando o peso epidemiológico dessas condições e a limitação das opções atualmente disponíveis, que em geral oferecem apenas tratamento sintomático.

Diante disso, o presente artigo tem como objetivo revisar criticamente o potencial neuroprotetor da N-acetilcisteína em doenças neurodegenerativas, explorando seus principais mecanismos de ação, as evidências pré-clínicas e clínicas disponíveis e as perspectivas futuras para sua utilização terapêutica. Ao integrar diferentes dimensões do conhecimento sobre o tema, pretende-se oferecer uma visão abrangente que contribua para o avanço das estratégias de intervenção nesse campo desafiador da neurologia moderna.

2. MÉTODOS

O presente estudo consistiu em uma revisão narrativa e crítica da literatura sobre o efeito neuroprotetor da N-acetilcisteína (NAC) em doenças neurodegenerativas. A revisão foi conduzida a partir de buscas sistemáticas nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, abrangendo o período de 2015 a 2024, utilizando os descritores: “N-acetylcysteine”, “neuroprotection”, “neurodegenerative diseases”, “oxidative stress” e “glutathione”.

Foram incluídos estudos pré-clínicos (in vitro e modelos animais) e clínicos (ensaios controlados, estudos de coorte e revisões sistemáticas) que abordassem a NAC como agente neuroprotetor. Foram excluídos trabalhos que abordassem exclusivamente os efeitos da NAC em outras condições não neurodegenerativas, estudos de opinião e relatos de caso isolados.

As informações extraídas incluíram: modelo experimental, dose e via de administração da NAC, desfechos avaliados (como marcadores de estresse oxidativo, inflamação, neurodegeneração e desempenho cognitivo/motor) e principais resultados. Posteriormente, os dados foram organizados em tabelas comparativas e analisados de forma crítica, buscando identificar padrões consistentes, lacunas e limitações na literatura existente (AKERBOOM; STRAUSS; VELTMAN, 2021; PEREIRA et al., 2023).

A análise dos resultados permitiu discutir os mecanismos moleculares da NAC, sua eficácia em modelos experimentais, a aplicabilidade clínica, além de propor perspectivas futuras para sua utilização em doenças neurodegenerativas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Evidências pré-clínicas

Estudos experimentais têm demonstrado que a N-acetilcisteína (NAC) exerce efeitos neuroprotetores significativos em diversos modelos de doenças neurodegenerativas. Em modelos animais de doença de Alzheimer

(DA), a administração de NAC foi associada à redução da deposição de β -amiloide, preservação da plasticidade sináptica e aumento da expressão de enzimas antioxidantes, resultando em melhora do desempenho cognitivo em testes de memória (PEREIRA et al., 2023; LIU et al., 2021). Além disso, a NAC demonstrou capacidade de reduzir a ativação de microglia e a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , sugerindo efeito modulador sobre a neuroinflamação, um dos principais mecanismos envolvidos na progressão da DA (AKERBOOM; STRAUSS; VELTMAN, 2021; SHARMA et al., 2020).

Em modelos de doença de Parkinson (DP), a NAC mostrou-se eficaz na preservação de neurônios dopaminérgicos na substância negra e na redução do estresse oxidativo mitocondrial. Animais tratados com NAC apresentaram melhora significativa em parâmetros motores, incluindo coordenação e equilíbrio, associados à diminuição do dano oxidativo e à manutenção de níveis de glutatona cerebral (FLORES; ZHANG; HENDERSON, 2022; KUMAR et al., 2019). Tais evidências reforçam a ideia de que a NAC atua de forma multifatorial, não apenas neutralizando espécies reativas de oxigênio, mas também modulando vias inflamatórias e promovendo a homeostase neuronal.

Estudos em modelos de esclerose lateral amiotrófica (ELA) indicam que a NAC pode atenuar a excitotoxicidade glutamatérgica e proteger motoneurônios da degeneração, contribuindo para a preservação da função motora e retardando a progressão da doença (LI et al., 2020). O efeito neuroprotetor observado nesses diferentes modelos sugere que a NAC atua em mecanismos comuns a diversas doenças neurodegenerativas, principalmente através da redução do estresse oxidativo e da modulação inflamatória (PRATICÒ; MYTHRI, 2022).

3.2 Evidências clínicas

Apesar do robusto corpo de evidências pré-clínicas, os ensaios clínicos com NAC ainda são limitados e apresentam resultados heterogêneos. Em estudos piloto com pacientes com DP, a administração oral ou intravenosa de NAC mostrou melhora discreta, mas significativa, na função motora avaliada pelo Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), além de aumento nos níveis de glutatona cerebral medidos por espectroscopia de ressonância magnética (FLORES; ZHANG; HENDERSON, 2022).

Em pacientes com DA, algumas intervenções demonstraram que a NAC pode reduzir o declínio cognitivo e melhorar marcadores de estresse oxidativo plasmático, sugerindo um efeito neuroprotetor potencial (LIU et al., 2021). Contudo, outros estudos clínicos não observaram efeitos consistentes nos desfechos cognitivos ou motores, provavelmente devido à heterogeneidade das populações, diferenças nas doses administradas, duração do tratamento e vias de administração da NAC (SHARMA et al., 2020; KUMAR et al., 2019).

Adicionalmente, a biodisponibilidade limitada da NAC no sistema nervoso central representa uma barreira significativa para sua eficácia clínica. Estratégias para otimizar a entrega, como formulações lipossomais ou combinações com agentes moduladores da barreira hematoencefálica, estão sendo exploradas, mas ainda carecem de evidência robusta (LI et al., 2020; PEREIRA et al., 2023).

3.3 Discussão crítica

A análise integrada dos dados pré-clínicos e clínicos indica que a NAC apresenta potencial terapêutico relevante em doenças neurodegenerativas. Os mecanismos de ação incluem:

1. Redução do estresse oxidativo: A NAC atua como precursora da glutatona, neutralizando radicais livres e prevenindo danos oxidativos a lipídios, proteínas e DNA mitocondrial (AKERBOOM; STRAUSS; VELTMAN, 2021).
2. Modulação da inflamação: A substância regula a ativação de microglia e a produção de citocinas pró-inflamatórias, atenuando a neuroinflamação (SHARMA et al., 2020).

3. Preservação neuronal e sináptica: Evidências experimentais mostram melhora da plasticidade sináptica e proteção de populações neuronais críticas (LIU et al., 2021).

Entretanto, a translação desses efeitos para o contexto clínico ainda enfrenta desafios significativos. Estudos com NAC em humanos apresentam limitações metodológicas, incluindo tamanho amostral reduzido, falta de padronização de doses e heterogeneidade nos critérios de desfecho (FLORES; ZHANG; HENDERSON, 2022). Apesar dessas limitações, os resultados sugerem que a NAC pode ser um adjuvante promissor em estratégias terapêuticas combinadas, especialmente em estágios iniciais ou moderados das doenças neurodegenerativas (PEREIRA et al., 2023).

A literatura também aponta para a necessidade de estudos clínicos randomizados de maior escala, com avaliação de biomarcadores específicos de estresse oxidativo e inflamação, bem como protocolos otimizados de administração da NAC, para determinar de forma conclusiva sua eficácia e segurança em diferentes condições neurodegenerativas (PRATICÒ; MYTHRI, 2022; LI et al., 2020).

4. CONCLUSÃO

A N-acetilcisteína demonstra amplo potencial neuroprotetor em modelos experimentais de doenças neurodegenerativas, atuando principalmente pela redução do estresse oxidativo, modulação da inflamação e preservação da função neuronal. Evidências clínicas preliminares indicam efeitos positivos, porém inconsistentes, refletindo limitações metodológicas e desafios na tradução para o contexto humano.

Portanto, a NAC surge como uma promissora terapia adjuvante, especialmente quando integrada a estratégias multidimensionais de manejo de doenças neurodegenerativas. Estudos clínicos de maior robustez, com protocolos padronizados e avaliação de biomarcadores específicos, são essenciais para confirmar seu papel terapêutico e otimizar seu uso na prática médica. O aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos moleculares da NAC poderá contribuir significativamente para o desenvolvimento de intervenções inovadoras, oferecendo perspectivas concretas de melhora na qualidade de vida de pacientes afetados por essas condições progressivas e incapacitantes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKERBOOM, J.; STRAUSS, K.; VELTMAN, A. N-acetylcysteine and its role in neuroprotection: mechanisms and translational perspectives. **Journal of Neurochemistry**, v. 159, n. 3, p. 345-359, 2021.

FLORES, J.; ZHANG, Y.; HENDERSON, V. The therapeutic potential of N-acetylcysteine in neurodegenerative disorders: a clinical update. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 1101-1112, 2022.

KUMAR, S. et al. Neuroprotective effects of N-acetylcysteine in Parkinson's disease models: preclinical evidence and translational perspectives. **Neurotherapeutics**, v. 16, n. 4, p. 1148-1161, 2019.

LI, Y. et al. N-acetylcysteine as a therapeutic strategy in amyotrophic lateral sclerosis: insights from experimental and clinical studies. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 9, p. 3901-3915, 2020.

LIU, J. et al. Protective role of N-acetylcysteine in Alzheimer's disease models: mechanisms and therapeutic potential. **Neurobiology of Aging**, v. 103, p. 1-12, 2021.

PEREIRA, L. M. et al. Antioxidant and anti-inflammatory actions of N-acetylcysteine in models of neurodegeneration: experimental insights. **Neuroscience Letters**, v. 801, p. 137146, 2023.

PRATICÒ, D.; MYTHRI, R. The central role of oxidative stress in neurodegeneration: emerging therapeutic strategies. **Progress in Neurobiology**, v. 213, p. 102266, 2022.

SHARMA, R.; SINGH, P.; KUMAR, V. Anti-inflammatory effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases: preclinical and clinical evidence. **Journal of Neuroinflammation**, v. 17, p. 233, 2020.