



## **Contemporânea**

*Contemporary Journal*

Vol. 4 N°. 12: p. 01-19, 2024

ISSN: 2447-0961

### **Artigo**

# **A EFICÁCIA DO USO DE N-ACETILCISTEÍNA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS COGNITIVOS**

THE EFFECTIVENESS OF N-ACETYLCYSTEINE USE IN THE TREATMENT OF COGNITIVE DISORDERS

LA EFICACIA DEL USO DE N-ACETILCISTEÍNA EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS

DOI: 10.56083/RCV4N12-282

Receipt of originals: 11/29/2024

Acceptance for publication: 12/20/2024

## **Karina Meneses Fortes Castelo Branco**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

Endereço: Parnaíba, Piauí, Brasil

E-mail: karinamfcbranco@gmail.com

## **Gercione Rocha e Silva**

Graduada em Fisioterapia

Instituição: Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão (UNIFACEMA)

Endereço: Caxias, Maranhão, Piauí

E-mail: rochaesilvagercione@gmail.com

## **Emerson Alcantara de Sousa Filho**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

Endereço: Parnaíba, Piauí, Brasil

E-mail: emersonalcantara@outlook.com.br

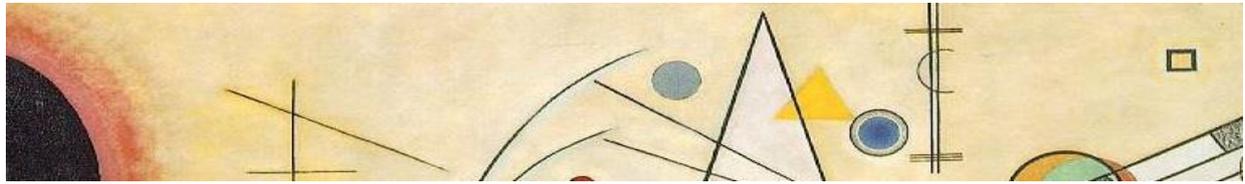
## **Isabela Alcântara Borges Vieira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Itumbiara, Goiás, Brasil

E-mail: isabelaalcantara26@outlook.com



## **Cyntya Halyne Ferreira da Ponte**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

Endereço: Parnaíba, Piauí, Brasil

E-mail: cyntyahfponte@gmail.com

## **Jonas Campos Silva**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Itumbiara, Goiás, Brasil

E-mail: jonascansilva@gmail.com

## **Igor Wilk Guimarães**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

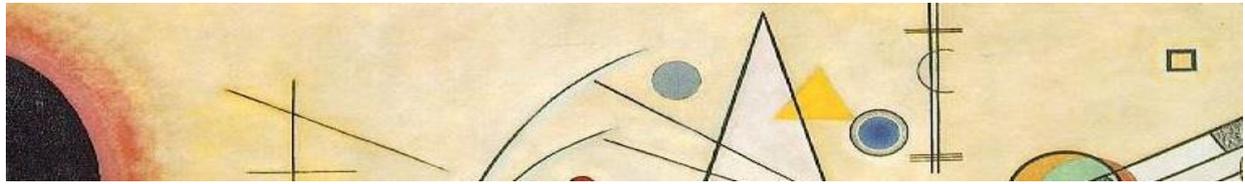
Endereço: Goiania, Goiás, Brasil

E-mail: igorwilk18gmail.com

**RESUMO:** Analisar os possíveis efeitos terapêuticos e preventivos da N-acetil-L-cisteína (NAC) nos transtornos mentais com foco em transtornos bipolares, esquizofrenia e transtorno do espectro autista. Realizou-se uma revisão sistemática nas bases de dados Public Medline (Pubmed) e ScienceDirect. Essa busca desenvolveu-se durante os meses de março, abril e maio de 2024. A NAC demonstrou ser uma substância promissora no tratamento dos transtornos mentais investigados, com efeitos terapêuticos importantes, como a redução do estresse oxidativo, regulação da neurotransmissão glutamatérgica e dopaminérgica, além de atuar como modulador inflamatório. Estudos revisados indicam que a NAC melhora sintomas negativos na esquizofrenia, como déficits cognitivos e sociais, contribui para a estabilização do humor em pacientes com transtorno bipolar e reduz comportamentos repetitivos em indivíduos com TEA. A N-acetilcisteína mostra-se uma alternativa viável e promissora no tratamento de transtornos neurocognitivos, com potencial para melhorar sintomas associados à esquizofrenia, transtorno bipolar e TEA. Apesar de necessitar de mais estudos clínicos para consolidar seu uso, as evidências atuais indicam sua segurança e eficácia como adjuvante ao tratamento padrão.

**PALAVRAS-CHAVE:** N-Acetilcisteína, transtornos neurocognitivos, transtornos psíquicos, transtornos mentais.

**ABSTRACT:** To analyze the possible therapeutic and preventive effects of N-acetyl-L-cysteine (NAC) in mental disorders with a focus on bipolar disorders, schizophrenia and autism spectrum disorder. A systematic review was conducted in the Public Medline (Pubmed) and ScienceDirect databases. This search took place during the months of March, April, and May 2024. NAC has shown to be a promising substance in the treatment of the mental disorders investigated, with important therapeutic effects, such as reducing oxidative



stress, regulating glutamatergic and dopaminergic neurotransmission, in addition to acting as an inflammatory modulator. Reviewed studies indicate that NAC improves negative symptoms in schizophrenia, such as cognitive and social deficits, contributes to mood stabilization in patients with bipolar disorder, and reduces repetitive behaviors in individuals with ASD. N-acetylcysteine is a viable and promising alternative in the treatment of neurocognitive disorders, with the potential to improve symptoms associated with schizophrenia, bipolar disorder, and ASD. Although more clinical studies are needed to consolidate its use, current evidence indicates its safety and efficacy as an adjunct to standard treatment.

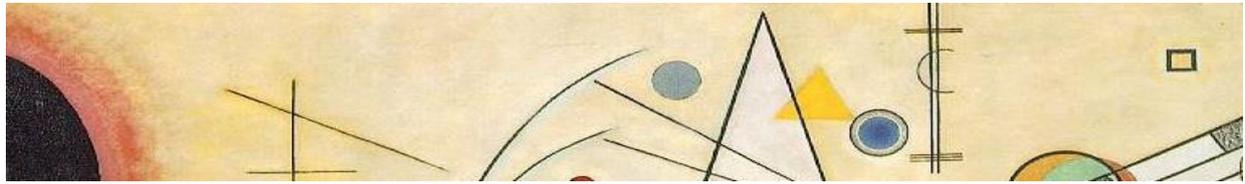
**KEYWORDS:** N-Acetylcysteine, neurocognitive disorders, psychic disorders, mental disorders.

**RESUMEN:** Analizar los posibles efectos terapéuticos y preventivos de la N-acetil-L-cisteína (NAC) sobre los trastornos mentales con un enfoque en los trastornos bipolares, la esquizofrenia y el trastorno del espectro autista. Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos Public Medline (Pubmed) y ScienceDirect. Esta búsqueda se llevó a cabo durante los meses de marzo, abril y mayo de 2024. NAC ha demostrado ser una sustancia prometedora en el tratamiento de los trastornos mentales investigados, con importantes efectos terapéuticos, como la reducción del estrés oxidativo, la regulación de la neurotransmisión glutamatérgica y dopaminérgica, además de actuar como modulador inflamatorio. Los estudios revisados indican que la NAC mejora los síntomas negativos en la esquizofrenia, como los déficits cognitivos y sociales, contribuye a la estabilización del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar y reduce los comportamientos repetitivos en personas con TEA. La N-acetilcisteína es una alternativa viable y prometedora en el tratamiento de los trastornos neurocognitivos, con el potencial de mejorar los síntomas asociados con la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el TEA. Aunque se necesitan más estudios clínicos para consolidar su uso, la evidencia actual indica su seguridad y eficacia como complemento del tratamiento estándar.

**PALABRAS CLAVE:** N-acetilcisteína, trastornos neurocognitivos, trastornos psíquicos, trastornos mentales.



Artigo está licenciado sob forma de uma licença  
Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.



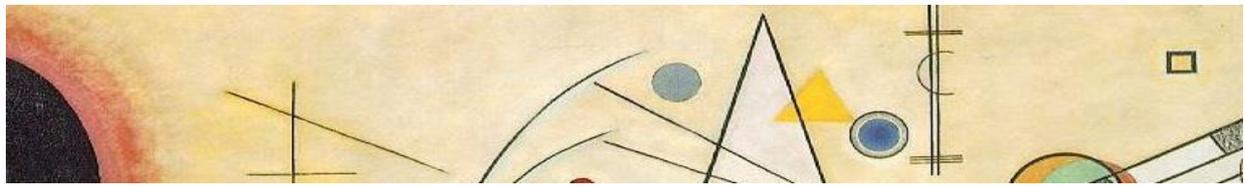
## 1. Introdução

A N-acetilcisteína (NAC) é um derivado sintético do aminoácido endógeno L-cisteína e um precursor do tripéptido glutathiona (GSH). Devido a isso, a NAC é um potencial modulador do estresse oxidativo, visto que o GSH caracteriza-se como fator do mecanismo pelo qual as espécies reativas de oxigênio (ROS) são eliminadas. Por isso, a NAC, desenvolvida artificialmente em 1970, é utilizada como agente mucolítico, além de ser autorizada pela Federal Drug Administration (FDA) para o tratamento de doses potencialmente hepatotóxicas de paracetamol (Bradlow et al., 2022; Raghu et al., 2021).

Nos últimos anos, observou-se que o mecanismo de ação celular da N-acetilcisteína não se resume somente à modulação do estresse oxidativo, mas também à regulação da neurotransmissão por diversos neurotransmissores, como glutamato e dopamina, atuação sobre mediadores inflamatórios e reversão da disfunção mitocondrial (Smaga; Frankowska; Filip, 2021).

À luz dessa novidade, a medicina evidenciou a possibilidade da utilização da NAC em outras patologias, tais como os transtornos psiquiátricos. Isso porque a disfunção mitocondrial, o processo inflamatório e a desregulação redox são elementos comuns ligados ao transtorno bipolar, à esquizofrenia e ao transtorno do espectro do autismo (TEA). Ademais, a inflamação crônica e a disfunção dos sistemas glutamatérgico e dopaminérgico estão associadas às patogêneses, seja de forma mútua ou de forma individual nesses transtornos cognitivos (Bradlow et al., 2022).

Atualmente, a conduta terapêutica dos transtornos cognitivos envolve, na maioria das vezes, a polifarmácia. Essa realidade é preocupante, uma vez que há uma grande exposição crônica, principalmente de crianças, aos efeitos adversos dessas medicações. Sendo assim, a NAC surge como um possível aliado no complemento à medicação antipsicótica para melhorar os



sintomas dessas patologias(Reyes & Pizarro, 2022).

Por isso, o estudo em questão justifica-se pela necessidade de compreender melhor a utilidade da NAC no tratamento de transtornos neurocognitivos. Deste modo, o objetivo desta revisão sistemática da literatura foi analisar os possíveis efeitos terapêuticos e preventivos da N-acetil-L-cisteína nos diferentes transtornos neurocognitivos, por meio dos seguintes objetivos específicos: compreender os mecanismos de ação pelos quais a NAC pode exercer seus efeitos terapêuticos e preventivos nos diversos transtornos cognitivos; Examinar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a eficácia da NAC no tratamento de dos diferentes transtornos neurocognitivos; Investigar o potencial preventivo da NAC em indivíduos com risco de desenvolver transtornos neurocognitivos, avaliando estudos que abordem a prevenção primária e secundária.

## **2. Metodologia**

Esse trabalho concerne de uma revisão de literatura, do tipo sistemática, uma vez que utilizou métodos explícitos e sistemáticos para agrupar e sintetizar resultados de estudos que abordaram a seguinte questão: "*Quais as possíveis indicações da N-acetilcisteína na conduta terapêutica e preventiva dos transtornos cognitivos*"?, por meio da estrutura PICO (Problem-Intervention-Comparison-Outcomes). Para isso, utilizou-se como referência a declaração Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses (PRISMA), 2020, a fim de desenvolver um estudo transparente, por meio da elaboração de métodos e de resultados com detalhes suficientes para permitir que os usuários avaliem a confiabilidade e a aplicabilidade dos resultados dessa revisão (Page et al., 2021).



## 2.1 Estratégia de Busca

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica on-line sistemática nas bases de dados Public Medline (Pubmed) e ScienceDirect. Essa busca desenvolveu-se durante os meses de março, abril e maio de 2024. A estratégia de pesquisa utilizou os descritores presentes nos vocabulários MeSH, usando termos de pesquisa – “N-acetilcisteína”, “acetilcisteína” ou “NAC ” associado por intermédio do operador booleano AND com termos de pesquisa amplo – “Transtornos neurocognitivos”, “Transtornos psíquicos”, “Transtornos mentais”. E o operador booleano OR com transtornos psiquiátricos e neurológicos específicos – “autismo”, “transtorno autista”, “TEA”, “transtorno depressivo”, “depressão maior”, “transtorno bipolar”, “esquizofrenia”, “ansiedade”, “déficit de atenção transtorno de hiperatividade”, “TDAH”, “transtorno obsessivo compulsivo”, “TOC” ou “doença de Parkinson”. Esses termos foram escolhidos por abrangerem o principal eixo temático do artigo.

## 2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

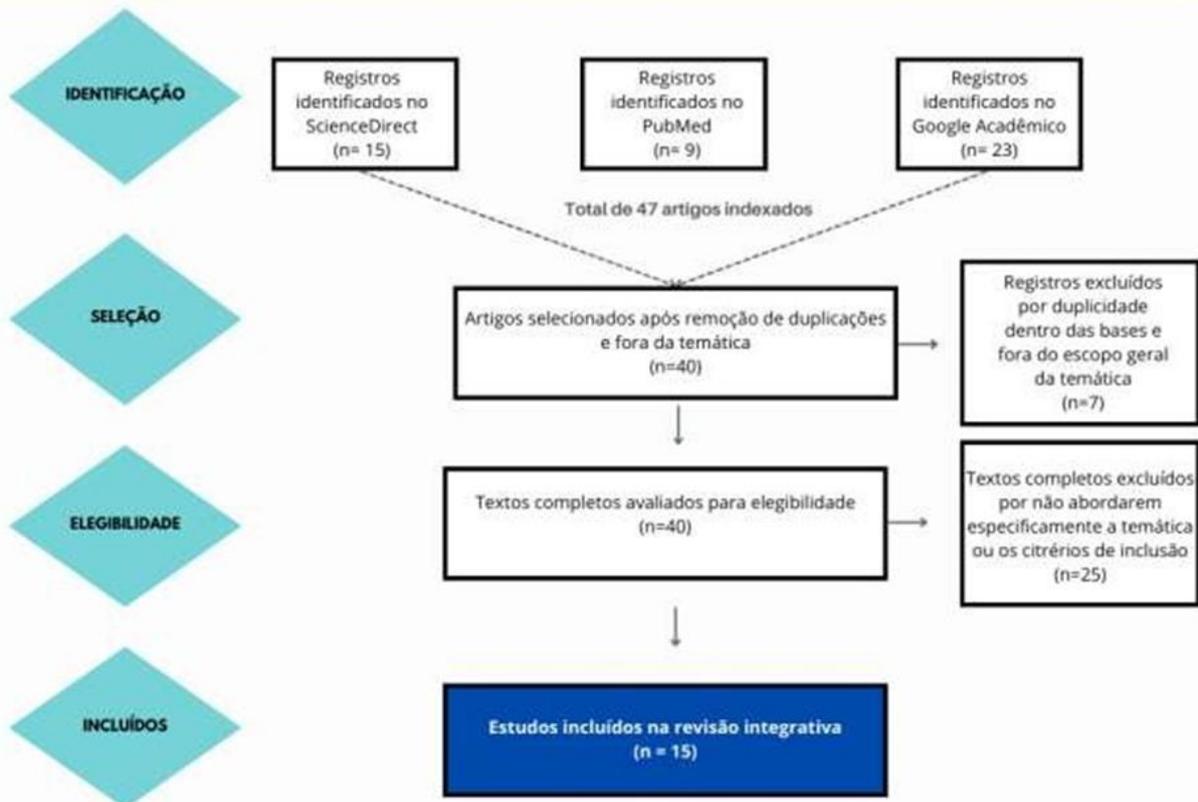
O filtro temporário utilizado foi o período de 2014 a 2024, não sendo utilizado seleção ou exclusão com base no idioma. Para inclusão, os critérios foram estudos clínicos em humanos, sendo ensaios clínicos randomizados ou ensaios não randomizados, estudos de caso, estudos de coorte e estudos de caso- controle que investiguem os efeitos da NAC em transtornos neurocognitivos, como TEA, esquizofrenia e transtorno bipolar. Os critérios de exclusão foram estudos realizados em animais, revisões narrativas, artigos duplicados ou estudos que não medissem um desfecho clínico relacionado ao efeito de NAC.



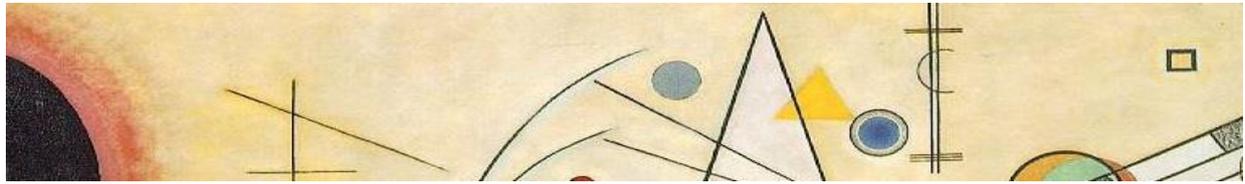
### 2.3 Avaliação por Título e Resumo, Leitura Integral e Extração dos Dados

Os documentos encontrados nas bases de dados foram incluídos no software Covidence, com isso, a primeira etapa do trabalho foi a realização da checagem de duplicatas intra e inter-bases. Posteriormente, dois pesquisadores da equipe foram responsáveis pela seleção (Figura 1). Primeiramente, analisou-se os títulos dos documentos encontrados. Em um segundo momento, os avaliadores fizeram a leitura dos resumos dos documentos encontrados. E em um último momento, desenvolveu-se uma análise crítica geral dos documentos encontrados, onde foram observados a coerência de cada estudo, a qualidade metodológica e os resultados alcançados, conforme as diretrizes do PRISMA *flowdiagram* (PRISMA, 2020).

Figura 1 - fluxograma PRISMA 2020 com o processo de busca e seleção até a inclusão



Fonte: Adaptado do diagrama disponível em PAGE *et al.*, 2021, acesso através do PubMed.



### **3. Resultados e Discussões**

#### **3.1 Mecanismos Terapêuticos Gerais da N-acetilcisteína**

Ao longo das décadas, descobriram-se várias ações que a NAC pode atuar, dentre elas tem-se que funciona como um antioxidante estimulando a síntese de glutatona, atua na disfunção mitocondrial, na apoptose e no processo inflamatório, bem como possui efeitos indiretos sobre neurotransmissores como glutamato e dopamina, como demonstrado na figura 2 (Raghu *et al.*, 2021; Bradlow *et al.*, 2022).

Nesse contexto, no que se refere à fisiopatologia, sabe-se que a NAC aumenta a atividade de secreção das células alveolares do tipo II, levando ao aumento do surfactante alveolar. Além disso, também foram relatadas propriedades antimicrobianas e anti-biofilme contra vários patógenos respiratórios, bem como interferência nas vias inflamatórias. Sendo por isso aprovado para uso em condições com secreções mucosas anormais, viscosas ou espessadas, como pneumonia, bronquite, traqueobronquite, fibrose cística, pacientes com traqueostomia, complicações pulmonares pós-operatórias, condições torácicas pós-traumáticas e antes da broncoscopia diagnóstica para ajudar na obstrução mucosa (Raghu *et al.*, 2021; Ershad; Naji; Vearrier, 2023).



Figura 2 - Ações biológicas da N-acetilcisteína



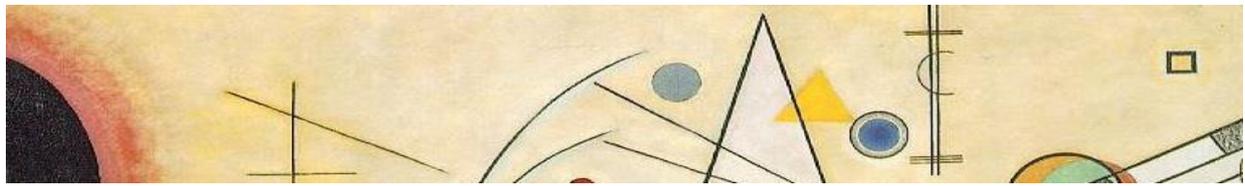
Fonte: Raghu et al., 2021; Ershad; Naji; Vearrier, 2023; Bradlow et al., 2022.

## 3.2 Fisiopatologias dos Diferentes Transtornos Cognitivos

### 3.2.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença mental grave que afeta 0,3% da população mundial e é caracterizada por diversos sintomas, como: alucinações, delírios, distúrbios do pensamento, interações sociais prejudicadas, anedonia e dificuldades de atenção (Smaga; Frankowska; Filip, 2021).

Os principais processos neurobiológicos envolvidos na esquizofrenia incluem a desregulação da neurotransmissão glutamatérgica e o estresse oxidativo. No que se refere ao glutamato, evidencia-se uma diminuição dessa substância no córtex pré-frontal. Essa redução está associada a déficits cognitivos e sintomas negativos da esquizofrenia, que incluem dificuldades nas interações sociais e no funcionamento emocional. Além disso, a hiperatividade dopaminérgica na Via Mesolímbica está relacionada aos sintomas positivos da esquizofrenia, como alucinações e delírios. (Smaga; Frankowska; Filip, 2021; Mullier *et al.*, 2019).



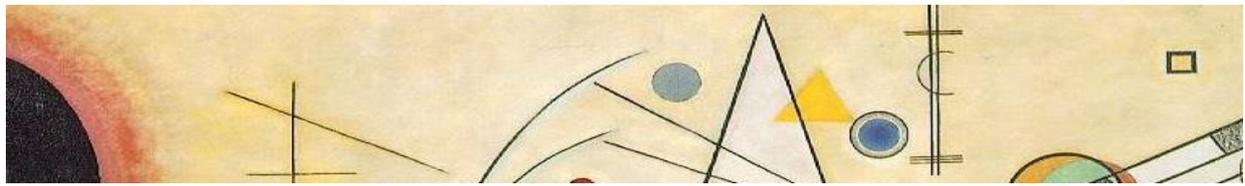
### **3.2.2 Transtorno bipolar**

Segundo o Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais (DMS-5), o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) se caracteriza por oscilações episódicas do humor entre polos de mania, depressão e hipomania. Além disso, o Transtorno Bipolar se classifica como o TAB do Tipo I, havendo pelo menos um episódio de mania, TAB do Tipo II, no qual há, ao menos, um episódio de hipomania e um episódio depressivo, e estado misto.

A literatura aponta diversos fatores que estão associados ao desenvolvimento do TAB, dentre eles tem-se o ambiente, a predisposição genética e a desregulação de neurotransmissores, causando alteração na sinalização intracelular de cálcio. Conseqüentemente, de acordo com Kato (2019), a excitabilidade alterada, como nos neurônios monoaminérgicos, afetam a atividade do núcleo talâmico paraventricular (NTP), que envia resultados para o núcleo accumbens (Nac), a amígdala (Amy) e o córtex pré-frontal medial (CPFm), desempenhando um papel na regulação da emoção. Além disso, há um desequilíbrio na neurotransmissão de serotonina a nível de núcleo dorsal da rafe, que afeta diretamente o NTP.

### **3.2.3 Transtorno do espectro autista**

O transtorno do espectro autista (TEA) é definido por déficits persistentes na capacidade de iniciar e sustentar a comunicação na interação social recíproca, com um intervalo de condutas restringidas, repetitivas e estereotipadas. De acordo com a Classificação Internacional de Enfermidades da Organização Mundial da Saúde e o DSM-5, os déficits ocasionam comprometimento nos aspectos pessoais, familiares, educacionais, nacionais e em outras áreas importantes do funcionamento, são de natureza generalizada e podem variar de acordo com os contextos (Granana, 2022).

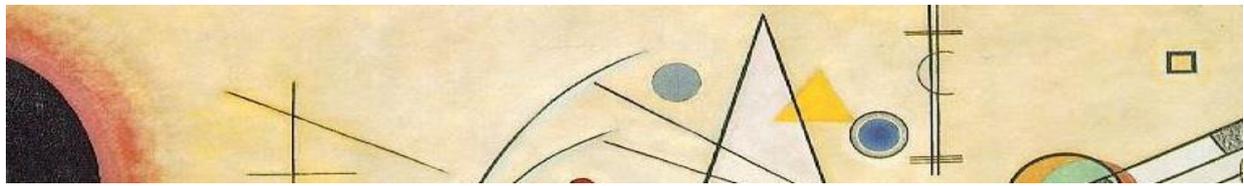


No que se refere à fisiopatologia, sabe-se que as vias neurais postuladas como base biológica no TEA estão relacionadas com: 1) desequilíbrio entre as vias glutamatérgica e gabaérgica; 2) via colinérgica; e 3) plasticidade sináptica e estresse oxidativo. Além disso, a glutação também está relacionada às frequentes disfunções gastrointestinais e imunológicas nas pessoas com TEA. Por isso, o NAC pode servir como uma possível opção de tratamento devido ao seu importante papel limitante no metabolismo da glutação (Reyes & Pizarro, 2022).

### 3.3 Mecanismos Potenciais da N-acetilcisteína na Conduta Terapêutica de Transtornos Cognitivos

A principal ação da N-acetilcisteína (NAC) nas fisiopatologias dos transtornos psiquiátricos está relacionada ao seu poderoso efeito antioxidante (Tabela 1). Isso é de extrema importância porque muitos desses transtornos, como a esquizofrenia, o transtorno bipolar e a depressão, estão associados ao aumento do estresse oxidativo, que é um estado de desequilíbrio entre as espécies reativas de oxidação (EROs), que são aumentadas, e as defesas antioxidantes do organismo, que estão diminuídas. Esse desequilíbrio leva a danos celulares e à disfunção dos processos biológicos normais (Mullier *et al.*, 2019).

O estresse oxidativo prolongado e severo pode causar depleção dos níveis de glutathione (GSH), que é um dos principais antioxidantes celulares. Esse processo ocorre por meio da formação excessiva de dissulfeto de glutathione, uma forma oxidada da GSH que reduz a capacidade antioxidante das células. Quando os níveis de glutação são reduzidos, as células se tornam mais vulneráveis aos danos causados pelos EROs, o que pode afetar significativamente a função dos neurônios e das células gliais no cérebro, agravando os sintomas de transtornos psiquiátricos (Mullier *et al.*, 2019).



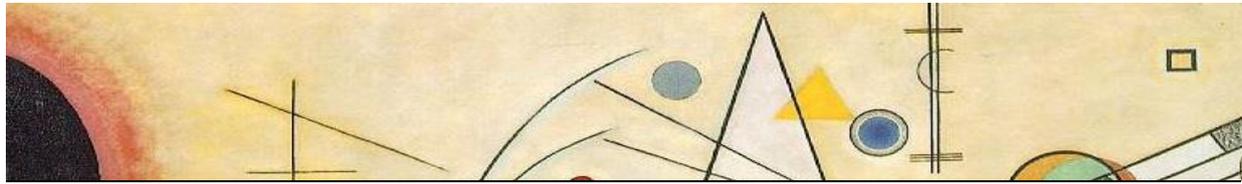
Nesse contexto, a N-acetilcisteína se destaca como um potente agente redutor do estresse oxidativo, uma vez que atua como um precursor da glutathiona, o que torna crucial na manutenção e restauração dos níveis de GSH no cérebro. A NAC fornece cisteína, um aminoácido que é um dos componentes essenciais da descrição do GSH, o que facilita a produção de mais glutação e melhora a capacidade do cérebro de neutralizar os EROs (Bradlow *et al.*, 2022).

Esse aumento nos níveis de glutathiona, processo conhecido como glutathionação, é fundamental para regular o estado redox do cérebro. Isso é particularmente importante nos transtornos psiquiátricos, uma vez que o estresse oxidativo e o desequilíbrio redox são conhecidos por contribuir para a neuroinflamação, a disfunção mitocondrial e a morte celular — todos os processos implicados na neurodegeneração e na exacerbação de sintomas psiquiátricos. Portanto, ao aumentar os níveis de GSH e restaurar o equilíbrio redox, o NAC pode ter um impacto positivo na modulação desses processos, melhorando significativamente a função cerebral e aliviando os sintomas psiquiátricos (Smaga I *et al.*, 2021).

Além disso, estudos demonstraram que o uso de NAC pode ser eficaz como adjuvante no tratamento de vários transtornos psiquiátricos, auxiliando na redução de sintomas como impulsividade, irritabilidade e sintomas negativos em transtornos como esquizofrenia e transtorno bipolar. Ao melhorar a capacidade antioxidante cerebral, o NAC também pode proteger contra a progressão dos danos celulares que prejudicam o declínio cognitivo e outras complicações neuropsiquiátricas (Bradlow *et al.*, 2022).

Tabela 1 - Mecanismo de ação da NAC nos diferentes transtornos neurocognitivos

<b>Transtorno neurocognitivo</b>	<b>Mecanismo de ação da NAC</b>	<b>Referências</b>
<b>Esquizofrenia</b>	↑ <b>Glutathiona</b> ↑ <b>Dopamina</b> ↓ <b>Glutamato</b> ↓ <b>Citocinas inflamatórias</b>	<b>Mullier <i>et al.</i>, 2019.</b> <b>Smaga; Frankowska; Filip, 2021.</b>

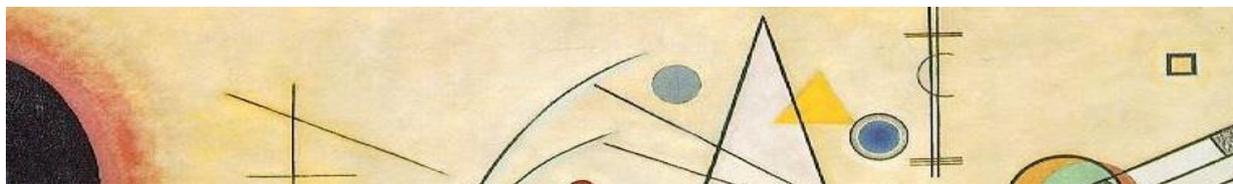


<b>Transtorno bipolar</b>	↓ <b>Citocinas inflamatórias</b> ↓ <b>Regulação da disfunção mitocondrial</b> ↓ <b>Glutamato</b>	<b>Smaga; Frankowska; Filip, 2021.</b>
<b>TEA</b>	↓ <b>Estresse oxidativo</b> ↓ <b>Restauração da glutação intracelular</b> ↓ <b>Glutamato</b>	<b>Reyes &amp; Pizarro, 2022.</b> <b>Smaga; Frankowska; Filip, 2021.</b>

Legenda: ↓ = diminuição; ↑ = aumento.  
Fonte: Autoria Própria.

A NAC tem atraído crescente interesse no campo da neuropsiquiatria, graças à sua ação abrangente que vai além da função antioxidante tradicionalmente associada à GSH. O estresse oxidativo desempenha um papel central na fisiopatologia de várias doenças neuropsiquiátricas, e o fato de a NAC ser um precursor direto da glutathione faz dela uma alternativa terapêutica interessante para a modulação do equilíbrio redox. Este efeito antioxidante, no entanto, é apenas uma faceta de sua ampla gama de funções que incluem a regulação da neurotransmissão, o controle da inflamação e a melhoria da função mitocondrial, todos esses fatores amplamente envolvidos em condições como esquizofrenia, transtorno bipolar e transtorno do espectro autista (TEA) (Dean et al., 2021; Berk et al., 2020).

No contexto da esquizofrenia, a NAC se mostrou eficaz na mitigação dos sintomas negativos, que são frequentemente resistentes ao tratamento convencional com antipsicóticos. Esses sintomas, como anedonia, isolamento social e comprometimento cognitivo, estão fortemente relacionados ao estresse oxidativo e à disfunção dos interneurônios da parvalbumina e oligodendrócitos, que desempenham papel fundamental na neuroplasticidade e na mielinização das fibras nervosas (Mullier et al., 2019). A restauração dos níveis de GSH pelas vias promovidas pela NAC pode proteger esses neurônios de danos oxidativos, ajudando a melhorar a conectividade neural e a funcionalidade cognitiva. Estudos clínicos randomizados mostraram que a suplementação com NAC em pacientes



esquizofrênicos por um período de seis meses resultou em uma melhoria significativa da velocidade de processamento mental e na qualidade da interação social, destacando seu papel como adjuvante eficaz ao tratamento com antipsicóticos tradicionais (Berk et al., 2020; Khan et al., 2022).

Além disso, a NAC também exerce impacto significativo na modulação da neurotransmissão glutamatérgica, um aspecto central na esquizofrenia. A redução do glutamato no córtex pré-frontal, uma característica dessa doença, pode estar associada a déficits cognitivos e emocionais observados nesses pacientes. A NAC, ao regular os níveis de glutamato e dopamina, contribui para a redução da excitação neural excessiva e ajuda a estabilizar a neurotransmissão, um fator essencial para o tratamento das alucinações e delírios associados à esquizofrenia (Smaga; Frankowska; Filip, 2021). Este achado é particularmente relevante, considerando que as terapias antipsicóticas atuais nem sempre conseguem controlar esses aspectos do transtorno.

No transtorno bipolar, a NAC surge como uma promissora intervenção auxiliar, especialmente no controle da disfunção mitocondrial e no equilíbrio inflamatório. O transtorno bipolar é caracterizado por uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e biológicos, com destaque para a regulação inadequada dos sistemas neurotransmissores e dos processos inflamatórios. Estudos indicam que a disfunção mitocondrial, que leva à produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio (ROS), está intimamente associada aos episódios maníacos e depressivos (Kato, 2019).

A NAC, ao atuar diretamente na restauração da função mitocondrial, pode ajudar a estabilizar o humor e reduzir a intensidade dos episódios maníacos e depressivos, servindo como coadjuvante às terapias farmacológicas tradicionais. Revisões sistemáticas recentes indicam que a suplementação com NAC, associada a estabilizadores de humor, pode reduzir significativamente os sintomas depressivos em pacientes bipolares, além de



promover uma melhoria cognitiva geral (Magalhães et al., 2019; Allen et al., 2021).

Outro aspecto importante a ser discutido é o potencial preventivo da NAC no transtorno bipolar. Além de seu papel como adjuvante terapêutico, estudos recentes sugerem que a NAC pode ter efeitos preventivos em indivíduos com risco elevado de desenvolver o transtorno. Ao regular os níveis de GSH e atenuar o estresse oxidativo, a NAC pode ajudar a proteger o cérebro de danos relacionados à inflamação e à excitotoxicidade, dois processos fortemente implicados na progressão do transtorno bipolar (Berk et al., 2020).

No que tange ao transtorno do espectro autista (TEA), a NAC tem sido objeto de crescente interesse devido à sua capacidade de restaurar o equilíbrio glutamatérgico e reduzir o estresse oxidativo, duas características frequentemente alteradas em pacientes com TEA (Yüksel et al., 2021). Indivíduos com TEA apresentam déficits significativos na capacidade de interação social, bem como comportamentos repetitivos e estereotipados, que podem ser exacerbados por disfunções no sistema redox cerebral. Estudos sugerem que o uso de NAC pode melhorar a interação social e reduzir os comportamentos repetitivos, efeitos que são particularmente notáveis em crianças e adultos com autismo de grau moderado a grave.

A ação da NAC na redução do estresse oxidativo também pode ser benéfica no controle de outras manifestações associadas ao TEA, como disfunções gastrointestinais e imunológicas, que frequentemente acompanham essa condição (Delorme et al., 2022). Além disso, o efeito restaurador da NAC na homeostase glutamatérgica tem implicações importantes no desenvolvimento neurocognitivo, particularmente na fase infantil, o que reforça o seu potencial terapêutico a longo prazo.

Outro ponto relevante é a segurança e tolerabilidade da NAC em uso clínico, o que a torna uma alternativa viável para populações vulneráveis, como crianças e adolescentes, nos quais o uso de antipsicóticos e



estabilizadores de humor é frequentemente limitado pelos efeitos colaterais a longo prazo. A NAC tem uma longa história de uso seguro como agente mucolítico e no tratamento de overdose por paracetamol, com poucos efeitos adversos relatados em contextos psiquiátricos, o que aumenta sua atratividade como tratamento complementar em condições neuropsiquiátricas complexas (Ershad; Naji; Vearrier, 2023).

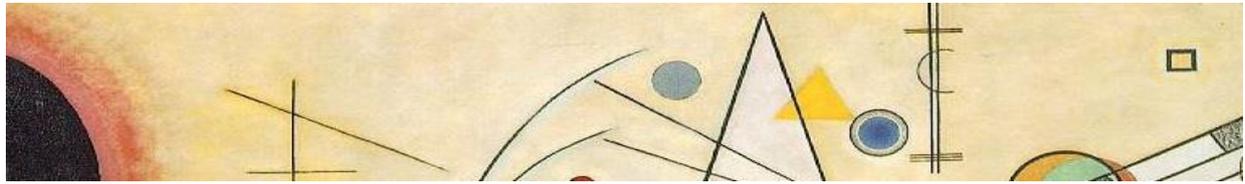
Contudo, é importante salientar que, apesar das evidências promissoras, ainda há uma necessidade de estudos clínicos mais robustos e de longa duração para confirmar a eficácia da NAC em diferentes populações e estágios dos transtornos neurocognitivos. A maioria dos estudos existentes apresenta limitações quanto ao tamanho das amostras, à variabilidade dos desfechos e ao acompanhamento de longo prazo. Além disso, a variabilidade nas respostas terapêuticas sugere que fatores genéticos e ambientais podem influenciar significativamente a eficácia da NAC, exigindo uma abordagem mais personalizada no tratamento de pacientes com esses transtornos (Berk et al., 2020).

#### **4. Conclusão**

A NAC revela-se uma substância de grande relevância terapêutica, com múltiplas aplicações no campo da psiquiatria, particularmente em transtornos neurocognitivos, como a esquizofrenia, o transtorno bipolar e o transtorno do espectro autista (TEA). A presente revisão da literatura evidenciou que os mecanismos de ação da NAC vão além de suas propriedades antioxidantes, abarcando a regulação de neurotransmissores, a modulação do processo inflamatório e a restauração da função mitocondrial. Esses processos são fundamentais para o tratamento de patologias em que o estresse oxidativo e a desregulação dos sistemas glutamatérgico e dopaminérgico desempenham um papel central.



A heterogeneidade das respostas terapêuticas e os mecanismos ainda não totalmente elucidados representam desafios a serem enfrentados em futuras pesquisas. No entanto, com base nos dados atualmente disponíveis, a NAC se apresenta como uma intervenção segura, bem tolerada e com potencial preventivo, oferecendo uma alternativa promissora à polifarmácia, especialmente em populações mais vulneráveis, como crianças com transtornos do espectro autista.



## Referências

ALLEN, L. W., et al. N-acetylcysteine as an adjunctive treatment for bipolar disorder: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, 2021.

BERK, M., et al. The role of N-acetylcysteine in the treatment of neuropsychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. **Translational Psychiatry**, 2020.

BRADLOW, R. C. J. et al.. The Potential of N-Acetyl-L-Cysteine (NAC) in the Treatment of Psychiatric Disorders. **CNS drugs**. Volume 36, número 5, p. 451-482, 2022.

DEAN, O., et al. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. **Journal of Clinical Psychiatry**, 2021.

DELORME, R., et al. N-acetylcysteine in the treatment of autism spectrum disorder: current evidence and future prospects. **Neurotherapeutics**, 2022.

ERSHAD, M.; NAJI, A.; VEARRIER, D. N-Acetylcysteine. **StatPearls** [internet]. Estados Unidos das Américas, 2023.

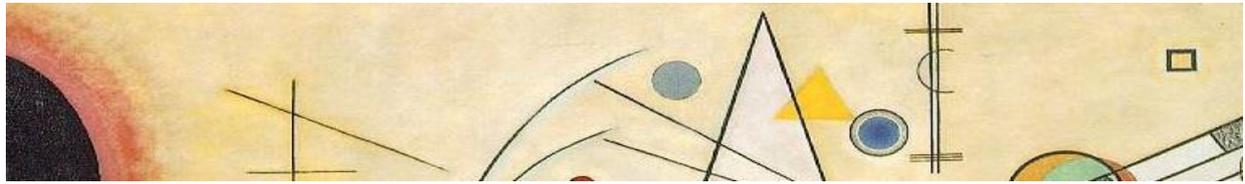
GRAÑANA, Nora. Espectro autista: una propuesta de intervención a la medida, basada en la evidencia. **Revista Médica Clínica Las Condes**. Volume 33, número 4, p. 414-423, 2022.

KATO, T. Compreensão atual do transtorno bipolar: Rumo à integração de bases biológicas e estratégias de tratamento. **Psychiatry and Clinical Neurociences**. Japão. Volume 73, edição 9, 2019.

MAGALHÃES, P. V. S., et al. N-acetylcysteine for bipolar disorder: A systematic review. **International Journal of Bipolar Disorders**, 2019.

MULLIER, E. *et al.*. N-Acetyl-Cysteine Supplementation Improves Functional Connectivity Within the Cingulate Cortex in Early Psychosis: A Pilot Study. **Int J Neuropsychopharmacol**. Volume 22, número 8, p. 478-487, 2022.

RAGHU, G. et al. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. **Curr Neuropharmacol**. Volume 19, número 9, pág. 1202 - 1224. 2021.



REYES, E. R. & PIZARRO, L. Rol de la terapia farmacológica en los trastornos del espectro autista. **Revista Médica Clínica Las Condes**. Volume 33, número 4, p.387-399, 2022.

SEPEHRINEZHAD, A., et al. Glutathione and oxidative stress: Implications for neuropsychiatric disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 2021.

SMAGA I.; FRANKOWSKA, M.; FILIP, M. N-acetylcysteine as a new prominent approach for treating psychiatric disorders. **British Journal Pharmacol**. Volume 178, número13, p. 2569-2594,2021.

SUIAMA, Mayra Akimi. Avaliação dos possíveis efeitos terapêuticos e preventivos da N-acetilcisteína em comportamentos associados com os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia em animais da linhagem SHR. **Tese de doutorado**. Universidade Federal de São Paulo, 2019.

YÜKSEL, D., et al. N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in autism spectrum disorders: A meta-analysis. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 2021.