



A N-ACETILCISTEÍNA NA REDUÇÃO DA BUSCA POR NICOTINA EM HUMANOS E ROEDORES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

N-acetylcysteine in reducing nicotine seeking in humans and rodents: a systematic review

Ingrid Thyanne Souza Alves da Silva ^{1*}, Camilla de Andrade Tenorio Cavalcanti², Amanda Gabriela Souza Ferreira³, Mateus Marques Coutinho⁴, Maria Clara Machado Alonso de Araújo⁵, Pedro Gabriell Thorpe Nunes Mendonça⁶, Ester Fernanda dos Santos Souza Baracho⁷, Caio Victor Barros Gonçalves da Silva⁸, Saulo Henrique Campello de Freitas⁹, Lívia Milena Raposo de Lima¹⁰, Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes¹¹

RESUMO: **INTRODUÇÃO:** A nicotina reforça o comportamento de fumar, provocando efeitos que fomentam acentuada morbidade ao longo da vida. A N-acetilcisteína é um derivado sintético do aminoácido L-cisteína, que caracteriza uma nova abordagem farmacoterapêutica para atenuar o desejo e a recaída, entretanto, ainda não há um consenso acerca da eficácia da NAC na redução da busca por nicotina. **OBJETIVO:** O presente estudo visa identificar e reunir evidências recentes sobre os efeitos da N-acetilcisteína na redução da busca por nicotina em humanos e roedores. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura acerca da associação entre a N-Acetilcisteína e a redução da busca por nicotina em humanos e roedores. Foram utilizados os descritores “N-Acetylcysteine”, “Nicotine” e “Seeking Behavior”, mediante o operador booleano “AND”. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados sete artigos, para a realização do estudo. **RESULTADOS:** Os estudos incluídos em modelos animais

Abstract

INTRODUCTION: Nicotine reinforces smoking behavior, causing effects that promote severe morbidity throughout life. N-acetylcysteine is a synthetic derivative of the amino acid L-cysteine, which characterizes a new pharmacotherapeutic approach to mitigate craving and relapse. However, there is still no consensus on the effectiveness of NAC in reducing nicotine seeking. **OBJECTIVE:** The present study aims to identify and gather recent evidence on the effects of N-acetylcysteine in reducing nicotine seeking in humans and rodents. **METHODS:** A systematic review of the literature was carried out on the association between N-Acetylcysteine and the reduction of nicotine seeking in humans and rodents. The descriptors “N-Acetylcysteine”, “Nicotine” and “Seeking Behavior” were used, using the Boolean operator “AND”. After applying the inclusion and exclusion criteria, seven articles were selected to carry out the study. **RESULTS:** Studies included in animal models demonstrate that NAC can have positive effects, depending on factors such as duration of treatment, in reducing nicotine-seeking behavior; other clinical studies provide no benefit in reducing nicotine seeking in human smokers. **CONCLUSION:** The effectiveness of NAC appears to depend on the duration of treatment and doses administered in rats and humans, and also on the combination with behavioral therapies in humans.

Keywords: Tobacco Use Disorder; Drug Therapy; Seeking behavior.

¹ Discente de Psicologia, Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS;

² Discente do Programa de pós graduação em Biociência Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, UFRPE;

³ Discente de Psicologia, Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS;

⁴ Discente de Psicologia, Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS;

⁵ Discente de Psicologia, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE;

⁶ Discente de Odontologia, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE;

⁷ Discente de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE;


⁸ Discente de Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco -UFPE;

⁹ Discente de Psicologia, Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS;

¹⁰ Discente de Enfermagem, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE;

¹¹ Docente do Departamento de Biofísica e Radiobiologia da Universidade Federal de Pernambuco, UFPE;

*ingrid.tsas@gmail.com




demonstram que o NAC pode ter efeitos positivos, dependentes de fatores como duração do tratamento, na redução do comportamento de busca por nicotina; outros estudos clínicos não conseguiram demonstrar benefícios significativos na redução da busca por nicotina em fumantes humanos. **CONCLUSÃO:** A eficácia do NAC parece depender da duração do tratamento e das doses administradas em ratos e humanos e, também, da combinação com terapias comportamentais em humanos.

Palavras-chave: Dependência de Nicotina; Tratamento Farmacológico; Comportamento de busca.

INTRODUÇÃO

As doenças associadas ao consumo do tabaco são altamente prevalentes, estando entre as principais causas de incapacidade prematura e mortalidade evitável em todo o mundo^{1,2}. A nicotina, principal componente psicoativo presente na fumaça do tabaco, reforça e mantém o comportamento de fumar, provocando efeitos que fomentam uma acentuada morbidade ao longo da vida de exposição³. Embora os cigarros mantenham sua posição como meio majoritário e convencional do consumo de tabaco, nos últimos tempos, outras modalidades como charutos aromatizados, narguilé e dispositivos eletrônicos que possuem nicotina, têm apresentado um aumento substancial entre os consumidores jovens, ampliando comportamentos de vício e provocando repercussões negativas na saúde⁴. Embora intervenções como farmacoterapia e apoio psicossocial tenham sido aplicadas para favorecer a cessação do tabagismo, as altas taxas de recaída atestam a necessidade de novos tratamentos adequados para focar não apenas na promoção da interrupção inicial, mas, também, na prevenção da sua reincidência^{2,5}.

As ações recompensadoras da nicotina foram amplamente atribuídas à via mesolímbica, que consiste em neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral (ATV) que se projetam para o núcleo accumbens (Nacc) e córtex pré-frontal^{2,6}. Todas as drogas de abuso, incluindo a nicotina, ativam os neurônios dopaminérgicos dessa via, resultando na liberação de dopamina no Nacc e favorecendo a aprendizagem baseada na recompensa e o início do processo de dependência⁷. Também, a nicotina é agonista total nos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) e a ativação repetida desses receptores pode causar uma despolarização celular, ativando receptores ionotrópicos NMDA de glutamato (GLU) - principal neurotransmissor



excitatório cerebral - na ATV e na amígdala⁸. A ativação de receptores de GLU está envolvida em processos de plasticidade sináptica, como a potenciação de longa duração (LTP), que promove fortalecimento duradouro de conexões neurais⁹.

A autoadministração de nicotina também leva à desregulação da função de receptores metabotrópicos de GLU 2/3 (mGluR2/3), que regulam a liberação de GLU e dopamina na ATV e na casca do Nacc¹⁰. Além disso, em roedores, o consumo de nicotina reduz a expressão da subunidade catalítica xCT do Sistema Xc - responsável pela troca de cisteína extracelular por GLU - no Nacc e ATV, e do transportador glial de GLU (GLT-1) no núcleo accumbens¹¹. Conseqüente à desregulação de Xc, o GLU extracelular responsável pela ativação de mGluR2/3 é reduzido, desinibindo a liberação sináptica glutamatérgica durante a reintegração induzida por estímulos e drogas, e potencializando o comportamento e busca⁴. Também, a remoção ineficiente do excesso de GLU nas sinapses devido a desregulação do GLT-1, acentua a liberação do neurotransmissor e seus efeitos durante o reintegração¹², tendo em vista que o transportador elimina cerca de 90% do GLU extracelular sináptico⁴.

A N-acetilcisteína (NAC) é um derivado sintético do aminoácido endógeno L-cisteína que tem sido utilizado clinicamente desde 1963 para overdose de acetaminofeno (paracetamol), atuando, também, como um mucolítico no tratamento de bronquite crônica^{4,13}. Além disso, é um composto seguro, não tóxico, utilizado no tratamento da dependência em muitos níveis de análise e diferentes drogas de abuso, sendo promissor como uma farmacoterapia potencial para o tratamento de transtornos por uso de substâncias, incluindo a nicotina⁴. Nos últimos anos, com o avanço do conhecimento sobre os mecanismos pelos quais a NAC atua, houve uma expansão de suas aplicações clínicas, especialmente com a descoberta de que o composto pode modular a homeostase de GLU, o que levou a estudos que abordam o potencial do NAC em uma ampla gama de áreas terapêuticas¹³. Ainda, a NAC caracteriza uma nova abordagem farmacoterapêutica de restauração de neuroadaptações induzidas por drogas de abuso para atenuar o desejo e a recaída¹⁴.

Tendo em vista as múltiplas ações possíveis da NAC no tratamento do transtorno por uso de tabaco (TUD) e seu papel na reversão de alterações neurofisiológicas induzidas pela nicotina, a presente revisão visa identificar e reunir evidências recentes sobre os efeitos da N-acetilcisteína na redução da busca por nicotina em humanos e roedores.

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo e Critério de Elegibilidade


Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, orientada pelas diretrizes do “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)”¹⁵. A pergunta norteadora foi: “A N-acetilcisteína apresenta efeito significativo na redução da busca por nicotina em humanos adultos e roedores?”. Os critérios de elegibilidade basearam-se na estratégia PICO, cujo acrônimo representa as palavras: paciente (P), intervenção (I), comparação (C) e resultado (O)¹⁶. Para o presente estudo, foi adotado “P” para adultos fumantes e roedores expostos à nicotina, “I” para os tratamentos com N-acetilcisteína, “C” para o tratamento sem N-acetilcisteína e “O” para redução da busca por nicotina (Tabela 1). Devido à heterogeneidade dos trabalhos selecionados, não foi possível realizar uma meta análise.

Tabela 1. Estratégia PICO aplicada.

	Elegíveis	Não elegíveis
População	Adultos fumantes e roedores expostos à nicotina	Adultos e animais que não foram expostos à nicotina
Intervenção	Tratamento com N-acetilcisteína	Ausência de tratamento com N-acetilcisteína
Comparação	Tratamento sem N-acetilcisteína	Ausência do grupo controle
Resultados	Redução da busca por nicotina	Não avaliação da redução da busca por nicotina

Fonte de Informação, Estratégia de Pesquisa e Critérios de Inclusão e Exclusão

Para a busca, realizada por dois autores independentes em Abril de 2023, foram utilizados os descritores “N-Acetylcysteine”, “Nicotine” e “Seeking Behavior”, mediante o operador booleano “AND”. Todos foram verificados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e aplicados nas seguintes bases de dados: *United States National Library of Medicine* (PubMed), *ScienceDirect* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Como critérios de inclusão, foram considerados (1) artigos publicados nos últimos 5 anos (2018-2023); (2) textos



completos disponíveis; (3) estudos realizados em humanos ou roedores; (4) artigos escritos em português ou inglês. Foram utilizados como critérios de exclusão (1) estudos cujo tema central não se tratava da redução da busca por nicotina mediada pela N-Acetilcisteína; (2) justificativas e protocolos de estudo; (3) revisões bibliográficas; (4) resumos publicados em eventos científicos; (5) teses e dissertações; (6) artigos de opinião; (7) trabalhos de conclusão de curso. Possíveis discrepâncias entre os avaliadores foram resolvidas por consenso.

Seleção das Amostras

Na PubMed, foram identificados 24 resultados, utilizando a combinação de descritores “N-Acetylcysteine AND Nicotine”, de acordo com os critérios de busca. Após a leitura do título e resumo, 17 materiais foram excluídos por não atenderem o objetivo da pesquisa, um por se tratar de uma justificativa e protocolo de estudo, e um por ser uma revisão bibliográfica, resultando em cinco artigos, os quais foram selecionados para leitura na íntegra.

Na ScienceDirect, foram encontrados 34 resultados, com a utilização da combinação “N-Acetylcysteine AND Nicotine AND Seeking Behavior” e aplicação dos filtros citados anteriormente, com exceção do que diz respeito a textos completos disponíveis. Após leitura do título e resumo, 33 dos resultados obtidos foram descartados, por não atenderem o objetivo da pesquisa, e um foi selecionado para leitura na íntegra.

Por fim, na BVS, empregando a mesma combinação anterior de descritores e filtros, também com exceção do que diz respeito a textos completos disponíveis, foram encontrados sete resultados. Após leitura do título e resumo, dois foram excluídos por não atenderem o objetivo da pesquisa, quatro por serem duplicatas e um foi selecionado para leitura na íntegra. Todos os trabalhos selecionados para leitura na íntegra foram incluídos no estudo. Assim, a amostra final contou com o total de sete artigos. Um fluxograma baseado na declaração PRISMA (2020) foi formulado para descrever detalhadamente o processo de seleção da literatura (Figura 1).

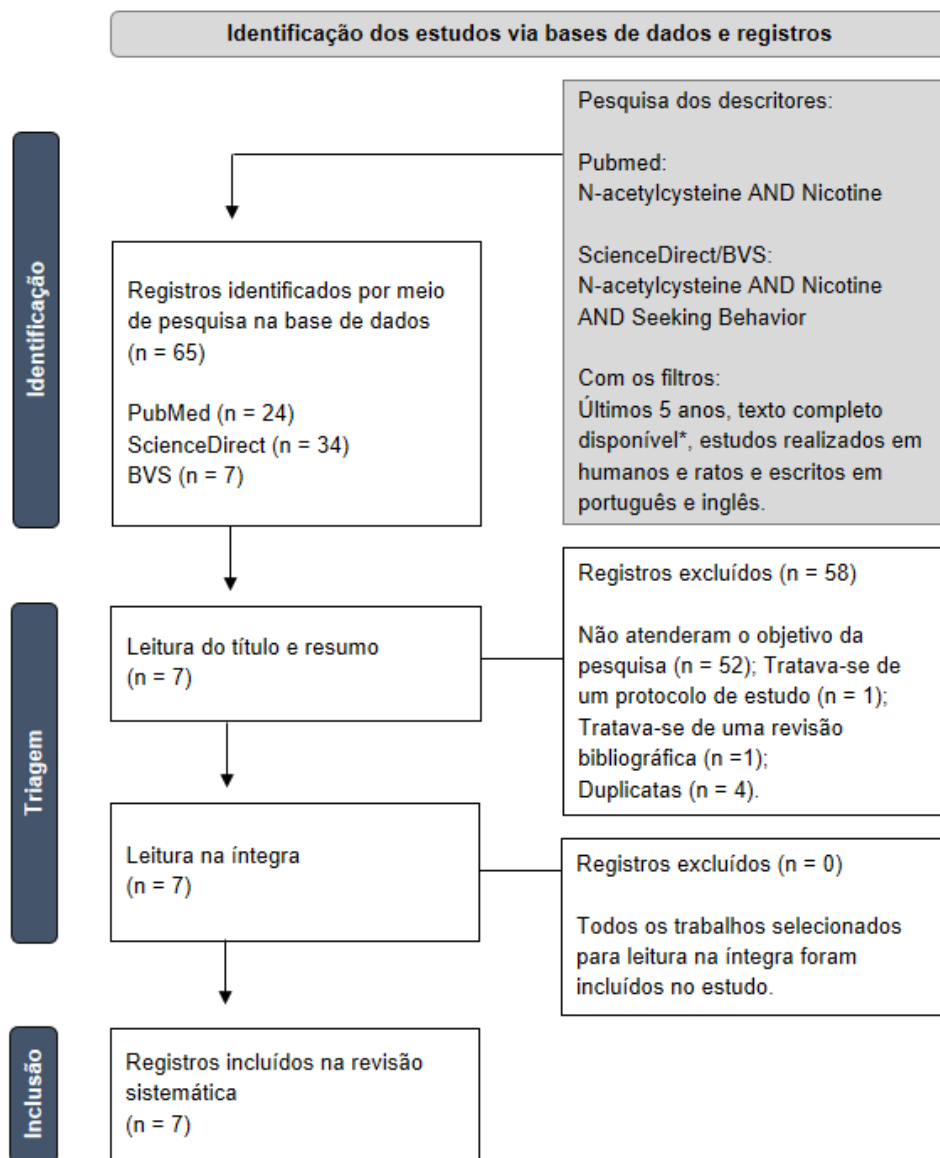


Figura 1. Fluxograma baseado na declaração PRISMA (2020) para descrever detalhadamente o processo de seleção da literatura. *O filtro “textos completos disponíveis” foi utilizado somente na PubMed.

RESULTADOS

Dentre as pesquisas escolhidas, cinco foram desenvolvidas em roedores e duas em humanos, sendo quatro realizadas nos Estados Unidos, duas na Itália e uma no Brasil. O quadro 1 apresenta os principais dados recolhidos de cada estudo selecionado. O pequeno número de

estudos selecionados sugere que pesquisas relacionadas aos efeitos da N-Acetilcisteína no tratamento de abuso de nicotina em roedores e humanos ainda são insuficientes.

Autor principal e ano	País	Espécie/Sexo	Procedimento NAC	Resultados
Powell, G. L., <i>et al.</i> (2019) ⁴	Estados Unidos	Ratos Sprague Dawley - <i>Rattus norvegicus</i> (machos)	Administração subcrônica de NAC (100 mg/kg/d) por cinco dias e crônica (100 mg/kg/d) por 15 dias	Não reduziu o comportamento de busca por nicotina em modelos roedores, mas a administração crônica sim.
Goenaga, J., <i>et al.</i> (2020) ¹⁷	Estados Unidos	Ratos Sprague Dawley - <i>Rattus norvegicus</i> (fêmeas e machos)	Administração subcrônica de NAC (100 mg/kg/d) por 5 dias	Durante a extinção, o restabelecimento da busca de nicotina diminuiu significativamente em machos, mas não em fêmeas, indicando um efeito específico de sexo da NAC.
Moro, F., <i>et al.</i> (2020) ¹⁸	Itália	Ratos Wistar – <i>Rattus norvegicus</i> (machos)	Administração crônica de NAC (100 mg/kg/d) por 14 dias, juntamente com eCET	NAC, juntamente com terapia de exposição a estímulos (eCET), reduziu o comportamento de busca induzida por estímulos, efeito que durou pelo menos 50 dias após o tratamento.
Machado, R. C. B. R., <i>et al.</i> (2020) ¹⁹	Brasil	Humanos – <i>Homo sapiens</i> (homens e mulheres)	Administração de NAC (1.800 mg/dia), duas vezes ao dia, por 12 semanas	NAC, mais o tratamento de primeira linha para cessação do tabagismo, não promoveram alterações significativas nos sintomas de abstinência


Namba, M. D., <i>et al.</i> (2020) ²⁰	Estados Unidos	Ratos Sprague Dawley - <i>Rattus norvegicus</i> (machos)	Administração subcrônica de NAC (100 mg/kg/d) por 5 dias	O tratamento com NAC reduziu a busca por nicotina induzida por estímulos, através de um mecanismo dependente de GLT1.
McClure, E. A., <i>et al.</i> (2021) ⁵	Estados Unidos	Humanos – <i>Homo sapiens</i> (homens e mulheres)	Administração de NAC (1.200 mg, duas vezes ao dia) por 8 semanas	Os resultados sugerem que a NAC é uma farmacoterapia bem tolerada, mas improvável de ser eficaz como <u>monoterapia</u> para transtorno por uso de tabaco em adultos.
Moro, F., <i>et al.</i> (2018) ¹⁰	Itália	Ratos Wistar – <i>Rattus norvegicus</i> (machos)	A administração de NAC agudo, (100, 30 ou 60 mg/kg) aplicado em três doses com um intervalo de três dias entre cada administração	Uma dose sistêmica de NAC (100mg/kg), mas não de 30 ou 60 mg/kg, reduziu o comportamento de busca de nicotina após a reintrodução de estímulos associados à droga.

Quadro 1. Síntese dos principais resultados identificados pelos autores dos artigos selecionados.

DISCUSSÃO

Redução da busca por nicotina em animais


O estudo de Moro *et al.* (2018)¹⁰ mostrou que uma dose sistêmica de NAC (100mg/kg) atenuou significativamente o comportamento de busca de nicotina em roedores abstinentes após a reintrodução de estímulos associados à droga (“EAD”). Seus achados também constataram que, assim como a cocaína, a nicotina também dependia dos mGluR2/3 para um efeito agudo da NAC, refletindo o fato de que a ativação tônica dos receptores mGlu2/3 é inibida devido ao estado hipoglutamatérgico causado pela autoadministração da droga. Entretanto, Powell *et al.* (2019)⁴ contradiz o estudo de Moro *et al.* (2018)¹⁰ ao relatar que a



administração subcrônica de NAC (100 mg/kg por cinco dias) durante a extinção não atenuou o comportamento de busca por nicotina, apesar de haver diferenças metodológicas entre os dois estudos, o que poderia justificar a distinção entre eles nesse aspecto. No estudo de Moro *et al.* (2018)¹⁰, foram administradas um total de três doses de NAC, com um intervalo de três dias entre cada administração. Esse esquema de tratamento avaliou efeitos agudos em vez de efeitos subcrônicos ou crônicos da NAC, já que cada dose de NAC foi administrada separadamente, não de maneira consecutiva. Já em Powell *et al.* (2019)⁴, foi empregado um protocolo de injeção que envolvia o tratamento contínuo com a mesma dose de NAC por cinco ou 15 dias consecutivos, abrangendo o período de reintegração e avaliando os resultados neurobiológicos.

Em Powell *et al.* (2019)⁴, a administração subcrônica de uma alta dose de NAC (100 mg/kg por 5 sessões) durante a retirada da nicotina com treinamento de extinção não diminuiu de forma consistente o pressionamento ativo da alavanca durante a reintegração. Contudo, o tratamento crônico com NAC (100 mg/kg por 15 dias) reduziu o comportamento de busca de nicotina durante a reintegração, indicando que os efeitos terapêuticos do composto são influenciados substancialmente pela duração do tratamento. Contudo, resultados positivos do tratamento subcrônico foram encontrados em Namba *et al.* (2020)²⁰, cujo tratamento subcrônico com NAC (100 mg/kg), durante os últimos cinco dias de extinção, inibiu a busca de nicotina induzida por estímulo, além de suprimir as relações de corrente AMPA para NMDA - receptores glutamatérgicos, sugerindo que o NAC reduz a excitabilidade pós-sináptica do NAcc, e em Goenaga *et al.* (2020)¹⁷, que também demonstrou que a administração subcrônica de NAC (100 mg/kg/d) por cinco dias diminuiu o comportamento de busca em roedores machos. Possíveis diferenças metodológicas significativas entre os estudos, entretanto, não foram percebidas, sendo necessária a realização de pesquisas futuras para uma melhor investigação dos efeitos subcrônicos e crônicos da NAC.

Os resultados de Powell *et al.* (2019)⁴ também indicam que a NAC inibe a busca de nicotina induzida por estímulo através de um mecanismo dependente da proteína transportadora GLT-1 e inibe a expressão de TNF α - uma proteína pró-inflamatória - no NAcc, visto que o efeito de diminuição na busca por nicotina foi bloqueado quando o antisense contra GLT-1 foi aplicado. Além disso, o NAC conseguiu restaurar os níveis de GLT-1 na fração de membrana do NAcc em roedores com histórico de autoadministração de nicotina, enquanto as condições sem NAC apresentaram expressão significativamente reduzida de GLT-1. Esses resultados confirmam a sugestão de que a NAC interage com a GLT-1, proposta por Moro *et al.* (2018)¹⁰, e sugerem que a imunomodulação desempenha um papel importante no



mecanismo terapêutico do NAC. Essas descobertas destacam a importância de compreender as complexas interações entre os sistemas neurotransmissores, a resposta imunológica e as adaptações neurobiológicas no contexto do vício em nicotina, abrindo caminho para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e direcionadas.


Moro et al. (2020)¹⁸ examinou os efeitos de 14 dias de tratamentos comportamentais sozinhos ou em combinação com NAC crônico em roedores. No estudo, foram observados resultados interessantes que fornecem valiosas compreensões sobre o tratamento da dependência de nicotina. Uma descoberta chave foi que a combinação de NAC crônico (100 mg/kg por 14 dias) e uma terapia experimental de exposição a pistas (eCET) foi eficaz em bloquear completamente o comportamento de busca por nicotina por sinais associados, um efeito que durou pelo menos 50 dias após o tratamento. Essa descoberta é promissora para a prevenção de recaídas a longo prazo em humanos, embora os mecanismos subjacentes ainda não sejam conhecidos. Notavelmente, o estudo mostrou que eCET sozinho não reduziu a relevância dos sinais associados à nicotina durante os 14 dias de tratamento, nem durante os testes de busca de nicotina posteriores, e que o tratamento com NAC durante a abstinência na gaiola também não alterou o comportamento de busca por nicotina induzida por estímulos em modelos roedores. Assim, os resultados apresentados não só apoiam a validade do tratamento com NAC na dependência de nicotina, mas também viabilizam a aplicação de uma nova estratégia, utilizando NAC e CET de maneira paralela, em ensaios clínicos com humanos.

Dos cinco estudos com animais selecionados, apenas Goenaga *et al.* (2020)¹⁷ investigou a capacidade do tratamento com NAC (100 mg/kg) na redução da busca por nicotina tanto em roedores machos quanto em fêmeas. Seus resultados indicam que a NAC reduziu significativamente a busca por nicotina em roedores machos, durante a abstinência, mas não demonstrou efeitos em roedores fêmeas. Além disso, o tratamento com NAC não alterou a reintegração da busca pela nicotina de forma dependente da fase do ciclo estral. Esses achados indicam que a NAC, possivelmente, reduz o comportamento de busca de forma específica do sexo, e as respostas de busca pela nicotina em fêmeas não são afetadas pelas flutuações hormonais ao longo do ciclo estral, além de poderem ter implicações clínicas importantes para o uso da NAC como farmacoterapia para mulheres fumantes, mas ainda são necessários mais estudos para determinar sua eficácia específica do sexo.

Redução da busca por nicotina em humanos

Em Machado *et al.* (2020)¹⁹, foram recrutados fumantes inveterados de um tratamento para parar de fumar para um ensaio clínico randomizado e controlado, de 12 semanas. 34 pacientes elegíveis para TUD foram randomizados para NAC (1.800 mg) ou placebo mais tratamento de primeira linha - terapia cognitiva e agentes farmacológicos (bupropiona e terapia de reposição de nicotina). Foi relatado que tanto o NAC quanto o placebo reduziram significativamente os níveis de excreção de monóxido de carbono (CO), que foram considerados um marcador de cessação do tabagismo. Contudo, o NAC atenuou efetivamente os níveis de sTNF-R2 e os índices de risco de Castelli I e II - parâmetros usados para avaliar o risco de doença cardiovascular e saúde metabólica^{21,22}. O estudo apresenta diversas limitações, entre elas, o fato de apenas um regime de dosagem de NAC ter sido investigado em remissão precoce durante 12 semanas, a amostra relativamente pequena e a falta de especificidade de população - uma vez que foram aceitas para o estudo pessoas entre 18 e 65 anos -, sugerindo a exploração, em pesquisas futuras, da eficácia de doses variadas de NAC, em amostras maiores e de populações específicas. Apesar disso, a associação da NAC ao tratamento de primeira linha mostrou alguma eficácia no contexto inflamatório e metabólico, indicando novas possibilidades de tratamento para vício em tabaco.

O estudo de McClure *et al.* (2021)⁵ avaliou o efeito da NAC versus placebo na tentativa de não realizar mais o consumo de nicotina, contando com 114 participantes que utilizavam cerca de 16 cigarros por dia. Não foram observadas diferenças significativas na taxa de abstinência entre os grupos durante os primeiros três dias da tentativa de parar de fumar, tanto no nível 1 (abstinência de CO) quanto no nível 2 (abstinência confirmada por cotinina e CO). Além disso, o tempo até a recaída não mostrou diferenças significativas entre os grupos. Os participantes que completaram o estudo e aderiram à medicação não demonstraram benefícios significativos do NAC em relação à abstinência de fumar na visita de acompanhamento da semana 8. Os eventos adversos relacionados ao tratamento não diferiram entre os grupos e foram predominantemente eventos gastrointestinais e renais/urinários, com uma baixa taxa de desistência relacionada à medicação do estudo. Esses resultados indicam que, neste estudo, o NAC não demonstrou eficácia significativa na promoção da abstinência ao fumar durante a tentativa de parar de fumar de três dias ou na prevenção de recaídas a longo prazo. Apesar de ser uma abordagem promissora, o NAC não se mostrou superior ao placebo na cessação do tabagismo. É importante notar que a adesão à medicação foi relativamente alta, mas não resultou em benefícios substanciais na cessação do tabagismo. No entanto, é fundamental



considerar que estes resultados podem não ser generalizáveis para todas as populações e que outros fatores individuais podem influenciar a resposta ao NAC no tratamento do tabagismo. Mais pesquisas são necessárias para avaliar completamente o potencial terapêutico do NAC nesse contexto.

Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiramente, não foi implementado um protocolo de registro, o que poderia ter contribuído para uma documentação mais rigorosa do processo de pesquisa. Além disso, a pequena quantidade de estudos inseridos pode impactar a generalização dos achados, visto que uma amostra mais ampla poderia proporcionar uma visão mais abrangente do tema em questão. Ademais, é importante destacar que não foram realizadas avaliações da qualidade dos artigos selecionados, o que poderia influenciar a confiabilidade e validade dos resultados obtidos.

CONCLUSÕES


Os estudos revisados fornecem uma visão abrangente e complexa sobre o potencial terapêutico do N-acetilcisteína no tratamento da dependência de nicotina. Enquanto alguns estudos em modelos animais sugerem que o NAC pode ter efeitos positivos na redução do comportamento de busca por nicotina, outros estudos clínicos não conseguiram demonstrar benefícios significativos em fumantes humanos. A eficácia do NAC parece depender da duração do tratamento, das doses administradas e da combinação com terapias comportamentais. Além disso, a resposta ao NAC pode variar entre os sexos e requer mais investigações para compreender completamente suas implicações clínicas.

Embora haja evidências promissoras sobre o potencial da NAC no tratamento do vício em nicotina, os resultados atuais destacam a necessidade de pesquisa adicional para otimizar seu uso como uma ferramenta terapêutica eficaz. Além disso, é fundamental considerar a complexidade da dependência de nicotina, que envolve uma interação de fatores biológicos, comportamentais e psicológicos. Portanto, futuras investigações devem explorar abordagens personalizadas e estratégias de tratamento combinado para abordar essa questão de saúde pública de maneira mais eficaz.



REFERÊNCIAS

1. PROCHASKA, J. J.; BENOWITZ, N. L. Current advances in research in treatment and recovery: Nicotine addiction. **Science Advances**, v. 5, n. 10, out. 2019.
2. LE FOLL, B. et al. Tobacco and nicotine use. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 8, n. 1, p. 1–16, 24 mar. 2022.
3. LEONE, F. T.; EVERS-CASEY, S. Tobacco Use Disorder. **The Medical Clinics of North America**, v. 106, n. 1, p. 99–112, jan. 2022.
4. POWELL, G. L. et al. Chronic treatment with N-acetylcysteine decreases extinction responding and reduces cue-induced nicotine-seeking. **Physiological Reports**, v. 7, n. 1, p. e13958, jan. 2019.
5. MCCLURE, E. A. et al. Evaluating N-acetylcysteine for early and end-of-treatment abstinence in adult cigarette smokers. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 225, p. 108815, 1 ago. 2021.
6. DOUMA, E. H.; DE KLOET, E. R. Stress-induced plasticity and functioning of ventral tegmental dopamine neurons. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 108, p. 48–77, jan. 2020.
7. WITTENBERG, R. E. et al. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction. **Neuropharmacology**, v. 177, p. 108256, 15 out. 2020.
8. BORRONI, V.; BARRANTES, F. J. Homomeric and Heteromeric $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Some Central Nervous System Diseases. **Membranes**, v. 11, n. 9, p. 664, 29 ago. 2021.
9. GHARAMI, K.; BISWAS, S. C. Glutamate treatment mimics LTP- and LTD-like biochemical activity in viable synaptosome preparation. **Neurochemistry International**, v. 134, p. 104655, mar. 2020.
10. MORO, F. et al. mGluR2/3 mediates short-term control of nicotine-seeking by acute systemic N-acetylcysteine. **Addiction Biology**, v. 23, n. 1, p. 28–40, jan. 2018.
11. KNACKSTEDT, L. A. et al. The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. **Biological Psychiatry**, v. 65, n. 10, p. 841–845, 15 maio 2009.
12. KNACKSTEDT, L. A.; MELENDEZ, R. I.; KALIVAS, P. W. Ceftriaxone restores glutamate homeostasis and prevents relapse to cocaine-seeking. **Biological psychiatry**, v. 67, n. 1, p. 81–84, 1 jan. 2010
13. RAGHU, G. et al. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. **Current Neuropharmacology**, v. 19, n. 8, p. 1202–1224, 2021.
14. MCCLURE, E. A. et al. Potential Role of N-Acetylcysteine in the Management of Substance Use Disorders. **CNS drugs**, v. 28, n. 2, p. 95–106, fev. 2014.
15. PAGE, M. J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, p. 1, 30 dez. 2022.
16. BROWN, D. A Review of the PubMed PICO Tool: Using Evidence-Based Practice in Health Education. **Health promotion practice**. v 21, n. 4, 496–498. 24 dec. 2020.
17. GOENAGA, J. et al. N-acetylcysteine yields sex-specific efficacy for cue-induced reinstatement of nicotine seeking. **Addiction Biology**, v. 25, n. 1, p. e12711, 2020.
18. MORO, F. et al. Lasting reduction of nicotine-seeking behavior by chronic N-

- 
- acetylcysteine during experimental cue-exposure therapy. **Addiction Biology**, v. 25, n. 4, p. e12771, jul. 2020.
19. MACHADO, R. C. B. R. et al. N-acetylcysteine as an adjunctive treatment for smoking cessation: a randomized clinical trial. **Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)**, v. 42, n. 5, p. 519–526, 2020.
 20. NAMBA, M. D. et al. Accumbens neuroimmune signaling and dysregulation of astrocytic glutamate transport underlie conditioned nicotine-seeking behavior. **Addiction Biology**, v. 25, n. 5, p. e12797, set. 2020.
 21. CONNOR, A. E. et al. Systemic inflammation and risk of all-cause mortality after invasive breast cancer diagnosis among Hispanic and non-Hispanic white women from New Mexico. **Cancer Epidemiology**, v. 76, p. 102092, 1 fev. 2022.
 22. NOGUEIRA, M. D. DE A. et al. Índices de Castelli I e II como preditores robustos na estimativa do risco cardiovascular de adolescentes com excesso de peso. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e34610414330–e34610414330, 13 abr. 2021.