

Artigo Técnico

Pneumologia – Abril / 2007

Alta dose oral de N-acetilcisteína, um pró-fármaco da glutatona, modula a inflamação na fibrose cística.

Inflamação neutrofílica com alta atividade da elastase é característica da Fibrose Cística (FC). A produção de oxidantes por estas células leva ao desequilíbrio oxidativo sistêmico da FC. N-acetilcisteína em altas doses orais melhorou este desequilíbrio e diminuiu a atividade da elastase, forte marcador de função pulmonar.

Fármaco em estudo: N-acetilcisteína

Original: *High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis*

Autoria: Tirouvanziam, R., Conrad, C.K., Bottiglieri, T., Herzenberg, L.A. et al. The National Academy of Sciences of the USA. *PNAS*; 103 (12):4628-4632 2006

Resumo

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é caracterizada por um estado de desequilíbrio da oxidação sistêmica causada pela malabsorção de antioxidantes da dieta pelo intestino, e pela inabilidade das células portadoras da mutação da proteína transmembrana reguladora da condutância do efluxo de glutatona (GSH), em excretar para o meio extracelular, o mais abundante antioxidante celular, a glutatona. Excessiva liberação de oxidantes pelos neutrófilos das vias aéreas (VA) exerce papel principal no desequilíbrio da oxidação sistêmica. Esse desequilíbrio, evidenciado pela deficiência de GSH intracelular, afeta a circulação de neutrófilos antes de sua migração para as VA. A baixa atividade de enzimas antioxidantes conduz os neutrófilos a alterações de forma, a degranulação e apoptose.

A N-acetilcisteína (NAC) é um metabólito endógeno intermediário, que é freqüentemente utilizado na FC, como um fluidificante de muco, por quebrar pontes dissulfeto entre moléculas de mucina. É um pró-fármaco GSH podendo melhorar o desequilíbrio oxidativo. Com esta finalidade o estudo propôs que administrada por via oral, a NAC atingiria doses sistêmicas mais altas, com subsequente aumento dos níveis de GSH circulantes.

MATERIAIS E MÉTODOS

A fase 1 do estudo foi conduzida através do escalamento não-cego de doses de NAC, avaliando tolerabilidade e eficácia. Foram selecionadas 27 crianças, sendo 9 controles e 18 portadores de FC, que receberam NAC por um período de 4 semanas. As doses utilizadas foram 0,6, 0,8 e 1,0g/dia, 3x/dia. Os indivíduos selecionados responderam a um questionário sobre qualidade de vida, foram submetidos à punção venosa, coleta de escarro e prova de função pulmonar (espirometria).

Foi assinado consentimento informado e o estudo foi aprovado pela Fundação da Fibrose Cística e pelo Comitê de Ética Local.

Critérios de seleção:

Foram incluídos como pacientes, crianças que eram regularmente acompanhadas pelo *Children's Hospital da Universidade de Stanford*, que possuíam diagnóstico de FC documentado por cloro no suor maior que 60mEq/L e/ou mutação identificada, acompanhada de um ou mais destes: **(i)** status clínico estável; **(ii)** Idade maior que 10 anos; **(iii)** peso igual ou acima de 25 Kg; **(iv)** VEF1 maior que 40% do previsto; **(v)** habilidade para realizar espirometria; **(vi)** habilidade para coletar escarro; **(vii)** para meninas, idade maior que 11 anos ou menarca positiva, teste urinário de gravidez negativo, e concordância com uso de anticoncepcional, se em fase fértil.

VEF 1: volume funcional expiratório em 1 s

CVF: capacidade vital forçada

Critérios de exclusão:

(i) idade menor que 10 anos; (ii) peso menor que 5 percentil para idade ou evidência de desnutrição; (iii) VEF1 menor que 40% do previsto; (iv) evidência de doença hepática; (v) evidência de exacerbação pulmonar; (vi) consumo de antioxidantes nas 4 semanas que antecederam o início do estudo; (vii) consumo de acetaminofeno nos 7 dias que antecederam o início do estudo; (viii) participação em outros estudos com anti-inflamatórios nas 4 semanas que antecederam o início do estudo.

RESULTADOS

A adesão ao tratamento foi alta ($93 \pm 1\%$), sem efeitos adversos identificados clinicamente, no hemograma, em testes laboratoriais e nos questionários de qualidade de vida.

Em termos de eficácia o tratamento oral com altas doses de NAC aumentou significativamente os níveis de GSH nos neutrófilos e no sangue. Neste sentido não houve diferença estatística entre as 3 doses utilizadas.

Foi testado se a melhora do desequilíbrio de GSH nos neutrófilos circulantes pelo tratamento com NAC podia ser associada à diminuição da migração destes para VA. Consistente com a noção de que a inflamação neutrofílica é o processo auto-amplificador das VA de pacientes com FC, a contagem de neutrófilos nas VA, medida pelo escarro induzido, foi altamente variável na coorte. A contagem de neutrófilos é considerada forte preditor da função pulmonar em pacientes com FC. Pelo método FACS os níveis intracelulares de GSH em neutrófilos foram quantificados e se mostraram acentuadamente diminuídos nos pacientes com FC comparados aos controles.

Os níveis de interleucina-8 (**IL-8**), que podem ser originados de neutrófilos e células epiteliais também apresentaram redução significativa.

Embora o recrutamento neutrofílico seja a principal característica da inflamação de VA em pacientes com FC, a liberação de efetores exerce papel crucial na fisiopatologia da doença. A atividade da elastase é o melhor preditor da função pulmonar. Foi visto que a atividade da elastase basal, medida no escarro apresentou alta correlação com VEF1 e CVF, embora não tenha sido detectada alteração nestes valores após 4 semanas de tratamento com NAC. Este estudo demonstrou diminuição significativa do número de neutrófilos liberadores de elastase nas VA após o período de tratamento, entretanto, a quantidade de grânulos de elastase não foi alterada após 4 semanas de tratamento.

DISCUSSÃO

Este estudo identificou uma ligação celular clinicamente importante entre oxidação e desequilíbrio inflamatório na patologia da FC. O uso de altas doses de N-acetilcisteína, um pró-fármaco da glutatona, conseguiu melhorar este desbalanço. O desequilíbrio oxidativo, manifestado pela deficiência de GSH extracelular é primeiro observado no fluido pulmonar e só mais tarde na circulação sistêmica. O desequilíbrio inflamatório, no entanto é localizado nas vias aéreas (VA), mas ambos têm em comum a participação de neutrófilos, que migram em alto número para as VA contribuindo para lesão pulmonar, viscosidade do muco e infecções oportunistas.

A inflamação neutrofílica é um processo auto-amplificador, com liberação por estas células de oxidantes, elastases e IL-8, o que perpetua a migração de neutrófilos da medula óssea para as VA. Foi observado que os neutrófilos de pacientes com FC têm deficiência no antioxidante GSH, assim um fármaco que aumentasse os níveis deste antioxidante poderia ser útil. A NAC exerce este papel além de diminuir o recrutamento de neutrófilos para o pulmão.

Este estudo demonstrou aumento significativo dos níveis de antioxidase GSH e diminuição da atividade da elastase. **Para esta finalidade foram usadas doses maiores que 1,8g/dia, que nunca havia sido usada em pacientes com FC. As altas doses provaram ser seguras durante as 4 semanas de observação.**

A diminuição de neutrófilos nas VA pelo uso de NAC deve-se a vários fatores: primeiro, NAC pode aumentar a capacidade de deformação actina dependente, conduzindo a redução da estase destas células nos capilares pulmonares e, segundo, NAC pode inibir a via NFκB levando a diminuição de IL-8, o que limita o recrutamento de neutrófilos.

Entretanto, os dados apresentados aqui sugerem que altas doses de NAC, pelo menos por curto período, não causam impacto sobre a liberação de grânulos de elastase pelos neutrófilos que migram para o pulmão. De qualquer forma a diminuição de neutrófilos pode levar a diminuição da atividade da elastase. NAC pode também proteger a enzima α1-antitripsina da inibição oxidativa, permitindo sua atuação como inibidor endógeno da elastase. Somados, estes achados são compatíveis com o modelo bifásico de inflamação das VA de pacientes com FC. Neste modelo a auto-ampliação da inflamação pode ser contida pelo uso precoce de altas doses de NAC, administradas oralmente, como um bloqueador da migração anormal de neutrófilos para as VA. Outros fármacos, administrados como aerossóis, podem ser combinados para inibição da disfunção dos neutrófilos.

CONCLUSÃO

NAC tem se mostrado segura em altas doses, por longo período, em algumas doenças inflamatórias crônicas, com mínima interação com outros fármacos. Na FC ela pode ser utilizada junto a medicamentos como antibióticos. A função pulmonar não apresentou melhora após este curto período de tratamento com NAC, mas a diminuição da atividade da elastase, reconhecida como o melhor preditor da função pulmonar na FC, deixa esperanças que o tratamento a longo prazo possa contribuir diminuindo o ritmo de declínio da função pulmonar vista nestes pacientes.

Exemplificação de Fórmula

01. N-acetilcisteína - cápsulas

N-acetilcisteína	600 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

M.....cápsulas.

Posologia: 1 cápsula 3 vezes ao dia ou a critério médico.

A exemplificação de formulação contida neste artigo é apresentada como sugestão, podendo ser modificada a critério médico.