

Efeito da N-acetilcisteína oral na bronquite crónica: uma revisão sistematizada quantitativa

The effect of oral n-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review

C STEY, J STEURER, S BACHMANN,
TC MEDICI, MR TRAMÈR

Eur Respir J 2000; 16: 253-262

RESUMO

O papel da N-acetilcisteína (NAC) no tratamento da bronquite crónica não está estabelecido.

Dado que vários estudos foram publicados sobre este assunto, os autores propuseram-se fazer uma revisão sistematizada de alguns desses estudos.

Efectuaram a revisão de ensaios randomizados comparando a NAC oral com placebo em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Foram pesquisados artigos publicados em diversas línguas, em *Medline, Embase e Cochrane Library*.

Onze artigos envolvendo 2011 doentes preencheram os critérios de selecção.

O tratamento com NAC consistia em terapêutica oral de 400 a 600 mg por dia sendo a duração superior a 3 meses na maioria dos estudos. Os factores de risco de exacerbação bem como a caracterização da gravidade da DPOC através do estudo funcional não foram avaliados em todos os estudos.

O papel da NAC na redução do número de exacerbações foi avaliado em 9 dos 11 estudos, sendo exacerbação definida como o aumento da tosse, da expectoração mucopurulenta e/ou dispneia. Os resultados mostraram que 48,5% dos doentes medicadas com NAC (351 de 723) não tiveram exacerbações comparativamente com 31,2% dos doentes

sob placebo (229 de 733). O benefício relativo da NAC foi de 1,56.

Em 5 estudos foram usadas escalas de auto-avaliação do tratamento, sendo possível seleccionar os doentes que referiam melhoria dos seus sintomas, o que se verificou em 61,4% dos doentes medicados com NAC (286 de 466) comparativamente a 34,6% dos doentes sob placebo (160 de 462). O benefício relativo da NAC foi de 1,78.

Em relação aos efeitos adversos, 6 estudos relataram queixas gastrointestinais que se repartiram por 68 em 666 (10,2%) dos doentes tratados com NAC, comparativamente a 73 em 671 (10,9%) dos doentes medicados com placebo.

Alguns estudos analisaram outras variáveis. Num estudo com DPOC grave o FEV₁ melhorou significativamente nos doentes tratados com NAC, embora o ensaio decorresse em apenas 4 semanas. Noutro, com DPOC ligeira, os doentes recebendo NAC durante 24 semanas mostraram também melhoria significativa do FEV₁.

Os autores concluem que em períodos de tratamento de 12-24 semanas a NAC reduz o risco de exacerbações e melhora os sintomas em doentes com DPOC, comparativamente ao placebo e sem aumentar o risco de efeitos secundários.

Os autores interrogam-se este benefício é suficiente para justificar o uso regular a longo termo em todos os doentes com bronquite crónica.

COMENTÁRIO

Há evidência crescente de que a DPOC pode estar relacionada com o aumento do *stress* oxidativo e inflamatório¹.

A NAC pode reduzir o *stress* oxidativo ao potenciar a produção intracelular de glutatião, que é um dos mais importantes anti-oxidantes celulares.

Tem sido também sugerido que a NAC poderá actuar na adesividade bacteriana, reduzindo a possibilidade de colonização/infecção na DPOC².

Embora a maioria dos autores admitam que a NAC reduz o número de exacerbações e a queda do FEV1 nos doentes com bronquite crónica, os resultados dos ensaios são pouco precisos e há até mesmo resultados controversos^{3,4}.

Em relação à meta-análise resumida, os resultados são favoráveis ao uso de NAC mas também passíveis de crítica.

Primeiro, não distingue a eficácia entre doentes com maior ou menor risco de exacerbação e do mesmo modo não foi avaliada a eficácia em relação a diferentes graus de gravidade da DPOC.

Em segundo lugar o parâmetro avaliado exacerbação de DPOC não é consensual como factor major de aceleração da perda progressiva da função pulmonar.

Finalmente, a duração do tratamento não foi

além de 6 meses, o que se pode questionar ser pouco tempo para uma droga dirigida à área preventiva, dado propôr-se ser eficaz em reduzir o número de exacerbações e a queda do FEV₁.

Na tentativa de encontrar respostas para as questões sobre a eficácia da NAC na DPOC, encontra-se em curso um estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplamente cego e controlado com placebo - BRONCUS - *Bronchitis, Randomised, On Nac & Cost-Utility Study*.

Consiste num estudo prospectivo de 3 anos, em doentes com DPOC moderada a grave relacionada com o tabaco, cujos objectivos primários são determinar se o uso de NAC a longo termo reduz a queda anual do FEV₁ pós broncodilatação e/ou o número de exacerbações. Em adição avalia-se também o efeito da NAC na qualidade de vida e o seu custo-benefício.

Neste estudo multinacional participam 4 centros portugueses Porto, Gaia, Coimbra e Lisboa coordenados pelo Prof. Dr. R. Ávila.

Os primeiros resultados revelam que foram recrutados, entre Junho de 1997 e Dezembro de 1999, 523 doentes com média de idade de 63 anos sendo 46% fumadores, com valor médio de FEV1 de 57%⁵.

Os resultados finais do BRONCUS, disponíveis dentro de 2 anos, poderão trazer as respostas.

Palavras-chave: N-acetilcisteína (NAC); Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC); Exacerbação de DPOC.

- Será que a N-acetilcisteína reduz o número de exacerbações e a queda anual do FEV₁ em doentes com DPOC? Muitos autores admitem que sim.
- Contudo os estudos efectuados até à data não permitem conclusões unânimes.
- Os resultados do BRONCUS dentro de 2 anos poderão trazer a resposta.

BIBLIOGRAFIA

1. REPINE J E, BAST A, LANKHORST I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.
2. RIISE GC, LARSSON S, LARSSON P, JEANSSON S, ANDERSON BA. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy. *Eur Respir J* 1994; 7: 94-101.
3. BRITISH THORACIC SOCIETY RESEARCH COMMITTEE. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40: 832-835.
4. PARR GD, HUITSON. Oral Fabrol (oral NAC) in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1987; 1: 341-348.
5. DECRAMER M, DEKHUIJZEN P, TROOSTERS T, VAN HERWAARDEN C, RUTTEN-VAN-MOLKEN M, VAN SCHAYCK C, OLIVIERI D, LANKHORST I, ARDIA A and the BRONCUS-trial Committee. The Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study (BRONCUS): Hypothesis and design. *Eur Respir J* 2001; 7: 329-336.

Maria de Lurdes Carvalho, 01/08/16