

O USO DE N-ACETILCISTEINA DURANTE O TRANSPLANTE HEPÁTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE USE OF N-ACETYLCYSTEINE DURING LIVER TRANSPLANTATION: AN INTEGRATIVE REVIEW

Lilian de Oliveira¹
Fernando Tureck²

RESUMO

Uma das complicações mais frequentes após o transplante hepático consiste na lesão decorrente do processo de isquemia e reperfusão do enxerto. As infusões de N-acetilcisteína têm sido amplamente empregadas na tentativa de atenuar os danos hepáticos associados a esse fenômeno. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura, utilizando descritores específicos nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, a fim de identificar e analisar artigos de reconhecida relevância sobre o tema. Inicialmente, foram selecionados 64 estudos publicados nos últimos 25 anos, em português e/ou inglês. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, quatro artigos atenderam plenamente aos objetivos propostos, compondo um corpo de evidências que abordou o uso da N-acetilcisteína (NAC) no transplante hepático. Os resultados observados mostraram-se heterogêneos, refletindo as variações metodológicas entre os estudos, especialmente no que se refere à dose, à via de administração e ao momento da aplicação da NAC. Conclui-se que, apesar do potencial hepatoprotetor da N-acetilcisteína, ainda não existem evidências clínicas robustas que sustentem sua recomendação para uso rotineiro no perioperatório do transplante hepático.

Palavras-Chave: transplante hepático; isquemia reperfusão; N-acetilcisteína.

ABSTRACT

One of the most frequent complications following liver transplantation is the injury resulting from the ischemia–reperfusion process of the graft. N-acetylcysteine infusions have been widely employed in an attempt to mitigate hepatic damage associated with this phenomenon. The present study aimed to conduct an integrative literature review using specific descriptors in the PubMed, LILACS, and SciELO databases, in order to identify and analyze articles of recognized relevance to the topic. Initially, sixty-four studies published over the past twenty-

¹Acadêmica do curso de Medicina. Universidade do Contestado. Campus Mafra. Santa Catarina. Brasil. E-mail: lilian.oliveira@aluno.unc.br. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0977-2531>

²Mestre em Ciência da Saúde - Saúde Coletiva pela Universidade Federal de São Paulo. Professor do Curso de Medicina da Universidade do Contestado. Santa Catarina. Brasil. E-mail: fernandotureck@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5583-1088>

five years, in Portuguese and/or English, were selected. After applying the inclusion and exclusion criteria, four articles fully met the proposed objectives, constituting a body of evidence that addressed the use of N-acetylcysteine (NAC) in liver transplantation. The findings proved to be heterogeneous, reflecting methodological variations among studies, particularly concerning the dose, route of administration, and timing of NAC application. It is concluded that, despite the hepatoprotective potential of N-acetylcysteine, there is still insufficient clinical evidence to support its routine use in the perioperative setting of liver transplantation.

Keywords: liver transplant; ischemia reperfusion; N-acetylcysteine.

Artigo recebido em: 27/02/2026

Artigo aceito em: 06/05/2026

Artigo publicado em: 08/06/2026

Doi: <https://doi.org/10.24302/rmedunc.v5.6272>

1 INTRODUÇÃO

O fígado é a maior glândula do corpo humano, localizado no lado direito do abdome e pesa cerca de 1.500g, o que representa 2,5% do peso corporal do adulto. É dividido em 2 lobos, que são divididos em 8 segmentos independentes. Ele é constituído por milhões de células, recebe o sangue venoso que vem em sua maior parte do trato gastrointestinal através de uma grande veia: a veia porta, formada pelas veias esplênica e mesentérica superior, que é responsável por 70% do fluxo hepático, além da artéria hepática, responsável por 30% do fluxo sanguíneo¹.

A lesão hepática decorrente da isquemia e reperfusão ocorre em situações de interrupção do suprimento de oxigênio, desencadeando uma série de eventos bioquímicos que culminam em disfunções celulares, formação de edemas celulares e intersticiais e, por fim, morte celular. Durante o período de isquemia, a célula, privada de perfusão sanguínea, passa a depender do metabolismo anaeróbico para obtenção de energia, resultando em acúmulo de ácido láctico e consequente acidose metabólica. Nesse ambiente ácido, a atividade enzimática é comprometida, prejudicando a manutenção da homeostase celular. As alterações eletrolíticas associadas à redução da síntese de ATP comprometem a capacidade de síntese proteica e a integridade da membrana plasmática, levando à morte celular².

Ao iniciar o processo de reperfusão, observam-se duas consequências positivas: a restauração do suprimento energético e a remoção dos metabólitos tóxicos acumulados durante a isquemia. No entanto, esse mesmo processo pode desencadear graves alterações metabólicas

e provocar uma lesão tecidual ainda mais intensa que a causada pela isquemia isoladamente, uma vez que o restabelecimento do fluxo sanguíneo gera efeitos metabólicos sistêmicos decorrentes do retorno do sangue à circulação geral². Na circulação sistêmica, o aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e de fatores pró-inflamatórios promove estresse oxidativo e eleva a expressão de moléculas de adesão endotelial em órgãos distantes³. Além disso, ocorre uma redução nos níveis de óxido nítrico (NO) e um desequilíbrio entre a produção de endotelina-1 e NO mediada pela óxido nítrico sintase (NOS). Esse desequilíbrio resulta em vasoconstrição que, associada ao aumento da expressão de moléculas de adesão, favorece o aprisionamento de plaquetas e neutrófilos nas estruturas vasculares locais. Como consequência, instala-se insuficiência microcirculatória, acompanhada de isquemia e necrose tecidual, agravadas pela ativação de macrófagos e pela liberação cíclica de espécies reativas de oxigênio (ROS) e citocinas inflamatórias³.

No transplante de fígado, o enxerto hepático é submetido a períodos de isquemia fria e quente, e com o restabelecimento do fluxo sanguíneo, ocorre a lesão de isquemia e reperfusão (I/R). A lesão I/R prejudica a função hepática pós-operatória, a recuperação do paciente e o resultado clínico. Isso acontece a partir da interação de vários mecanismos que envolvem o edema das células endoteliais e de Kupffer, vasoconstrição devido ao aumento da endotelina-1 e diminuição do óxido nítrico. A liberação de radicais livres de oxigênio pelas células de Kupffer na fase inicial da lesão de I/R vai resultar em lesão celular devido ao estresse oxidativo. A fase tardia da lesão de I/R está relacionada com a produção de radicais livres por meio do acúmulo de neutrófilos, e é nesse momento que a maioria das lesões hepáticas acontecem⁴.

As vias enzimáticas intracelulares, mediadas pela superóxido dismutase e pela glutathione peroxidase, têm papel fundamental na regulação do estresse oxidativo. A glutathione (GSH), presente em altas concentrações no fígado, é formada por glicina, ácido glutâmico e cisteína, atuando como um potente antioxidante capaz de neutralizar radicais livres de oxigênio. Sua síntese depende da disponibilidade de cisteína, cujo principal precursor é a N-acetilcisteína (NAC). Diante desse contexto, destaca-se o papel primário da NAC, associado às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que contribuem para o restabelecimento do equilíbrio redox celular e favorecem a melhora dos danos causados pelo processo de isquemia e reperfusão no transplante hepático⁴.

A NAC, é um composto de tiol (contendo sulfidril) com um potente efeito antioxidante, que tem seu mecanismo de ação diretamente relacionado no combate aos radicais livres mediante interação com o radical hidroxila e peróxido de hidrogênio e indiretamente através da

indução da síntese de glutathiona, cuja função principal é a remoção de radicais livres na defesa contra o estresse oxidativo⁵.

A NAC exerce papel fundamental na proteção hepática durante o processo de isquemia/reperfusão em transplantes hepáticos, principalmente por restaurar os níveis de glutathiona e modular o estresse oxidativo que ocorrem durante a isquemia onde ocorre redução do suprimento de oxigênio ao tecido hepático, levando à diminuição da produção de ATP e acúmulo de metabólitos tóxicos. Quando se inicia a reperfusão, ocorre um aumento abrupto de espécies reativas de oxigênio (ERO), promovendo dano oxidativo às membranas celulares, proteínas e DNA, além de ativação de processos inflamatórios que agravam a lesão tecidual⁶. Isso ocorre por meio do tamponamento da GSH, a NAC promove efeitos antioxidantes, protegendo os hepatócitos do estresse oxidativo; potencializa as propriedades vasodilatadoras do óxido nítrico; inibe a ativação de trombócitos, neutrófilos e monócitos, componentes principais da lesão de I/R; além de mitigar o aumento das moléculas de adesão circulantes, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1), presentes no processo inflamatório⁴.

Diante do exposto, a presente revisão tem como objetivo compreender compreensão acerca do papel da N-acetilcisteína (NAC) no contexto das lesões hepáticas induzidas pelo processo de isquemia e reperfusão em transplantes de fígado.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa foi efetuada por meio de uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de responder a seguinte pergunta orientadora: "Qual é o papel da N-acetilcisteína no processo de lesão por isquemia/reperfusão em transplantes hepáticos?"

Para a construção da revisão integrativa foi necessário seguir 6 etapas: (1) identificar o tema, objetivos e a hipótese da pesquisa, bem como os descritores e palavras-chave, (2) estabelecer critérios de inclusão e exclusão, buscar na literatura e selecionar os estudos, (3) extrair as informações e categorizar os estudos, (4) avaliar e analisar criticamente os estudos selecionados, (5) interpretar e discutir os resultados e (6) sintetizar o conhecimento obtido pela revisão⁷.

A pesquisa foi realizada por meio da consulta nas bases de dados PubMed, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (Scientific

Electronic Library Online), onde foi utilizado o cruzamento dos descritores apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Descritores usados nas pesquisas

LILACS	("Transplante hepático" OR "isquemia reperfusão") and ("NAC" OR "Fluimucil" OR "N-acetil- L -cisteína" OR "N-acetilcisteína" OR "NALC" OR "Mucomyst" OR "Acetadone")
PubMed	("liver transplant" OR " Ischemia reperfusion") and ("N-acetylcysteine" OR "N-acetyl- L- cysteine" OR "NALC" OR "NAC" OR "Mucomyst" OR "Acetadote")
SciELO	("Transplante hepático" OR "isquemia reperfusão") and ("NAC" OR "Fluimucil" OR "N-acetil- L -cisteína" OR "N-acetilcisteína" OR "NALC" OR "Mucomyst" OR "Acetadone")

Foram incluídos os artigos que abordassem o papel da N-acetilcisteína na lesão por isquemia/reperfusão durante o transplante hepático, que estivessem disponíveis gratuitamente na íntegra em inglês e fossem publicados nos últimos 25 anos. Foram excluídos artigos duplicados, que não respondessem à pergunta da pesquisa, que abordassem o uso da N-acetilcisteína no papel da redução do processo de isquemia e reperfusão em outros órgãos, revisões narrativas, dissertações, que envolvam menores de 18 anos, cartas ao editor, revisões e capítulos de livros.

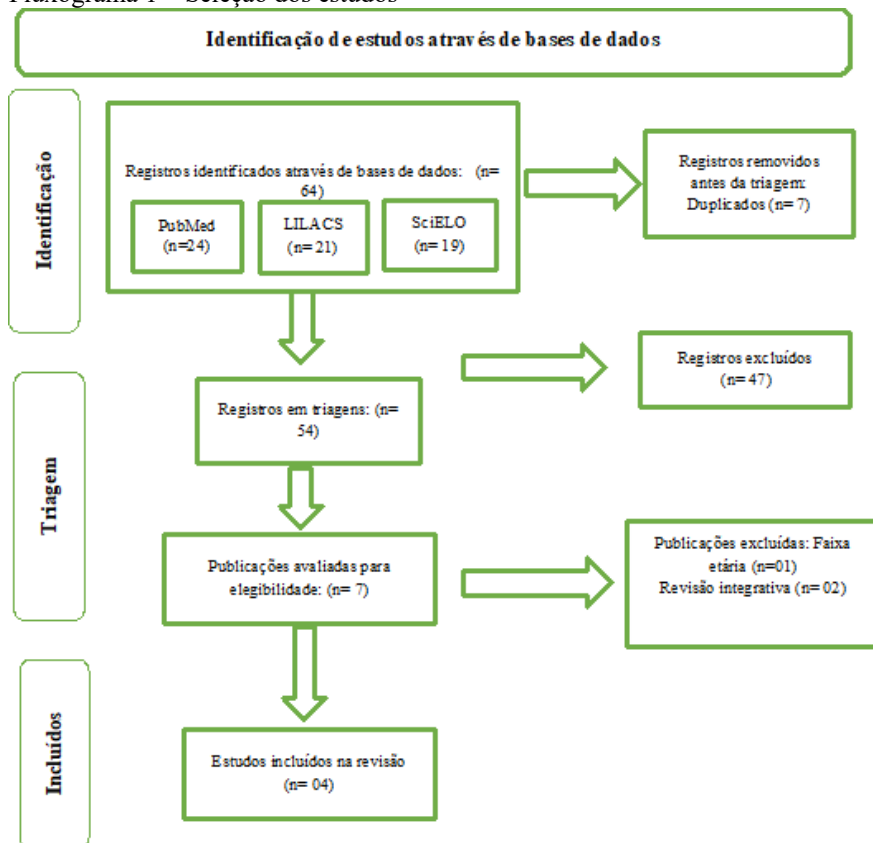
Os artigos encontrados nos bancos de dados foram analisados individualmente pela pesquisadora, que analisou os títulos e resumos para verificar se os estudos se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão. Os estudos considerados adequados foram selecionados para leitura na íntegra, a fim de definir a inclusão ou exclusão dos mesmos. Nestas etapas foi utilizada a plataforma eletrônica Rayyan, que é uma ferramenta gratuita que auxilia na triagem e seleção de artigos para revisões. Além disso, os resultados foram demonstrados por meio de um fluxograma, conforme recomendado pelo grupo *PRISMA*⁸.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total, foram encontrados 64 artigos nas bases de dados, sendo 24 artigos encontrados no PubMed, 21 artigos no Lilacs e 15 artigos na SciELO. Deste montante, 07 artigos foram excluídos por estarem duplicados nas bases de dados, de modo que foram analisados 54 artigos por meio da leitura do título e resumo. Após esta análise, 47 artigos foram considerados inadequados devido aos critérios de exclusão. Dessa forma, 07 artigos foram lidos na íntegra por meio de uma avaliação minuciosa. Com base na leitura integral dos artigos selecionados, 3 foram excluídos: 1 por se tratar de um experimento que incluía participantes menores de 18

anos e dois por corresponderem a revisões integrativas. O fluxograma 1 esquematiza a análise e seleção dos estudos.

Fluxograma 1 – Seleção dos estudos



Dos artigos incluídos na revisão, 04 foram publicados em inglês. Os locais de desenvolvimento dos estudos foram Reino Unido, México, Itália e Espanha. Quanto ao ano de publicação, foram de 1995 a 2021, através de ensaios clínicos, estudo prospectivo e randomizados. O quadro 2 demonstra os principais resultados encontrados nos 04 artigos incluídos nesta revisão integrativa.

Quadro 2 – Resultados dos artigos encontrados no estudo

Autor / ano / local	Método	Resultados / Conclusões
Bromley et al., 1995 – Reino Unido ⁹	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com 50 pacientes submetidos a transplante hepático ortotópico. NAC foi administrada durante o ato cirúrgico e fase Pós-operatória	A NAC causou leve vasodilatação e melhora transitória do transporte de oxigênio, mas não houve benefício significativo em mortalidade, complicações ou função do enxerto.
Khan et al., 2005 – Reino Unido / México ¹⁰	Ensaio clínico prospectivo e randomizado com 22 doadores; grupo NAC recebeu infusão	Neste ensaio clínico randomizado piloto, a administração de N-acetilcisteína realizada no doador durante o ato cirúrgico não

Autor / ano / local	Método	Resultados / Conclusões
	intravenosa 150mg/Kg e flush portal de 75mg/kg antes da preservação com solução UW.	evidenciou efeito protetor significativo contra a lesão de isquemia e reperfusão, tampouco influência relevante sobre a ocorrência de rejeição celular aguda após o transplante hepático ortotópico.
D'Amico et al., 2013 – Itália ¹¹	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, fase II, com 140 transplantes. NAC (30 mg/kg IV + 300 mg via portal) foi administrada durante a captação do fígado doador. Avaliaram sobrevida do enxerto e complicações pós-operatórias.	O grupo NAC apresentou maior sobrevida do enxerto e menos complicações. O efeito protetor foi mais evidente em enxertos de alto risco. Concluiu-se que a NAC melhora a sobrevida do enxerto e reduz complicações pós-operatórias, atenua a lesão de isquemia/reperfusão.
Gómez-Gavara et al., 2021 (NAC-400 Trial) – Espanha ¹²	Ensaio randomizado, controlado, unicêntrico, com 400 transplantes. NAC 600 mg IV + 600 mg via portal administrada durante a captação hepática.	Redução da disfunção primária do enxerto, reduções das complicações biliares e infecciosas e melhora da sobrevida do enxerto em 1 ano

A lesão de isquemia e reperfusão (I/R) hepática é um evento inevitável durante o transplante de fígado e constitui um dos principais determinantes da disfunção primária do enxerto (DPF)¹³. Esse processo resulta de uma sequência complexa de alterações metabólicas e inflamatórias desencadeadas pela interrupção e posterior restauração do fluxo sanguíneo, o que leva à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), disfunção mitocondrial e ativação de células de Kupffer, culminando em necrose e apoptose dos hepatócitos¹⁴.

A N-acetilcisteína (NAC), um derivado da L-cisteína, atua como precursora da glutatona (GSH) e como varredora direta de radicais livres, além de ativar o fator de transcrição Nrf2, responsável pela indução de enzimas antioxidantes endógenas. Essa ação múltipla contribui para restaurar o equilíbrio redox celular e reduzir a lesão endotelial. Em estudos experimentais, a NAC demonstrou reduzir a peroxidação lipídica, preservar a integridade mitocondrial e melhorar a perfusão microvascular hepática^{11,15}.

Nesse cenário, a N-acetilcisteína (NAC), precursora da glutatona (GSH), destaca-se como uma intervenção antioxidante capaz de restabelecer o equilíbrio redox celular, neutralizar radicais livres e modular a resposta inflamatória. Além disso, a NAC promove a expressão de enzimas antioxidantes endógenas, como superóxido dismutase (SOD), catalase e glutatona peroxidase (GPx), essenciais para a defesa citoprotetora contra o estresse oxidativo^{3,14}.

O Primeiro estudo apresentado foi um estudo randomizado que incluiu 50 receptores de transplante hepático ortotópico, que receberam N-acetilcisteína intravenosa (150 mg/kg) ou placebo iniciando 30 minutos antes da reperfusão do enxerto e continuada durante o período pós-operatório imediato. Foi possível observar uma pequena vasodilatação sistêmica e um

aumento transitório do transporte de oxigênio nos pacientes tratados com NAC. No entanto, não houve diferença significativa nos parâmetros de função hepática, complicações pós-operatórias, tempo de internação ou mortalidade⁹, assim como no estudo de Khan et al¹⁰, Porém nesse segundo estudo, a aplicação foi aplicada no doador, antes da preservação fria, (150mg/kg IV + 75mg via portal) também não gerando alterações na incidência de rejeição aguda ou lesão de reperfusão.

Contudo o estudo realizado na Itália, com 140 transplantes hepáticos de doadores falecidos, onde a NAC foi administrada uma hora antes do início da captação hepática e antes do pinçamento aórtico (30 mg/kg IV + 300 mg via portal), o grupo de transplantados que receberam a NAC apresentaram redução significativa na incidência de complicações, principalmente nas infecções graves e nos distúrbios biliares, na sobrevida do enxerto tanto em 3 meses quanto em 1 ano (90% vs 70%), melhor recuperação bioquímica (AST, ALT, bilirrubina) especialmente em enxerto de alto risco. Também se obteve menor tempo de internação¹¹.

Já no estudo mais recente que incluiu 214 transplantes hepáticos (113 NAC vs 101 controle) onde a NAC foi administrada durante a captação, doadores falecidos, por via intravenosa e portal. Os resultados do ensaio NAC-400 demonstram que a administração de N-acetilcisteína (NAC) durante a captação hepática em doadores falecidos melhora significativamente a função inicial do enxerto, reduz complicações pós-operatórias e a sobrevida do enxerto e do paciente em 1 ano foram semelhantes, assim como o tempo de internação, 17,2 dia para quem usou NAC e 18.9 dias, o grupo controle¹². Esses dados foram sintetizados no quadro 3 – Comparação de abordagens - de modo a melhorar a visualização do método aplicado.

Quadro 3 – Comparação de abordagens

Artigo	Dosagem de NAC	Administração	Conservação
Bromley et al., 1995 – Reino Unido ⁹	Dose de ataque: 150mg/kg Segunda infusão: 50mg/kg Terceira infusão: 100mg/kg	30 minutos antes da reperfusão Segunda: 4hs Terceira: 16hs	
Khan et al., 2005 – Reino Unido / México ¹⁰	150mg/kg 15 minutos antes da parada cardíaca 75mg/kg na solução de perfusão	Ao doador antes da preservação a frio, por via portal; Segundo: na dissecação a frio	Solução citrada de Wisconsin; Reperfusão lavagem com solução de albumina
D’Amico et al., 2013 – Itália ¹¹	Inicial: 30mg Segundo 300mg	Uma hora antes da captação Segundo: via veia porta antes do pinçamento aórtico.	Solução Celsior® e mantido a 4 graus celsius
Gómez-Gavara et al., 2021 (NAC-400 Trial) – Espanha ¹²	Inicial: 30mg Segundo 300mg Terceiro: 300mg	Na captação Via porta antes do pinçamento da aorta; Via porta junto com solução Celsior®	Solução Celsior® a 4 graus celsius

O estudo de Bromley *et al.*⁹, embora a infusão de 150 mg/kg IV tenha promovido uma discreta vasodilatação sistêmica e melhora transitória no transporte de oxigênio, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros de função hepática, complicações ou mortalidade. O trabalho sugeriu que a administração tardia, apenas durante a reperfusão, não é suficiente para impedir o dano oxidativo já estabelecido pela isquemia fria, mas confirmou o perfil de segurança da NAC em ambiente cirúrgico.

Posteriormente, Khan *et al.*¹⁰ ampliaram o foco para o período de captação e preservação do órgão, avaliando o efeito da NAC administrada ao doador antes da preservação com solução de Wisconsin. Apesar da abordagem mais precoce, o estudo também não evidenciou melhora significativa nos níveis de AST, ALT ou nas alterações histológicas após reperfusão. Além disso, não houve diferença na taxa de rejeição aguda nem em complicações pós-operatórias, sugerindo que a simples infusão pré-preservação, isoladamente, não é capaz de garantir proteção funcional ao enxerto.

Em contraste, o estudo de D'Amico *et al.*¹¹, introduziu uma mudança importante na metodologia ao combinar infusão intravenosa e portal de NAC durante a captação do fígado doador. Nesse ensaio prospectivo e randomizado, que envolveu 140 transplantes hepáticos, observou-se redução significativa na incidência de disfunção primária do enxerto (15% vs 32%), melhora nos níveis de AST, ALT e bilirrubina, além de aumento da sobrevida em um ano (90% vs 70%). O efeito protetor foi particularmente evidente em enxertos fora do ideal e naqueles submetidos a maior tempo de isquemia fria. Esses achados diferem dos de Khan *et al.*¹⁰, sugerindo que a administração combinada e precoce (ainda na fase de captação) é determinante para o sucesso terapêutico. D'Amico e colaboradores foram os primeiros a demonstrar, de forma estatisticamente robusta, que a NAC pode melhorar desfechos clínicos reais, e não apenas parâmetros bioquímicos, reforçando a relevância da sinergia entre vias de administração.

Por sua vez, o NAC-400 Trial de Gómez-Gavara *et al.*¹² — o maior ensaio clínico até o momento, com 214 transplantes — reforçou o conceito de segurança, mas mostrou benefício clínico restrito. Embora a incidência global de disfunção precoce do enxerto não tenha diferido entre os grupos (31% vs. 37%), observou-se redução significativa dos níveis de ALT em enxertos submetidos a isquemia fria superior a 6 horas, indicando uma proteção dependente da duração do insulto isquêmico. Essa relação de efeito-contexto sustenta a hipótese de que a NAC atua como modulador do estresse oxidativo em condições críticas, mas sem impacto universal em sobrevida ou função tardia do enxerto, diferindo possivelmente do estudo de D'Amico *et*

al.¹¹, pela média de idade dos fígados doados, sendo os utilizados no estudo de Gómez-Gavara et al.¹², sendo 15 anos mais velhos, como pode-se verificar no quadro 4, que apresenta os resultados.

Quadro 4 – Resultados com a utilização da NAC

Parâmetros	1995	2005	2013	2021
Amostra	Fígados ideais	Fígados ideais e abaixo dos níveis ideais	Fígados ideais e abaixo dos níveis ideais	Fígados ideais e abaixo dos níveis ideais
Disfunção primária do enxerto	Sem diferença	Sem diferença	NAC (15%) X (32%)	NAC (31%) X (37,4%)
AST/ALT/INR	Sem diferença	Sem diferença	Valores menores	Valores mas baixos
Complicações	Sem diferença	Sem diferença	NAC (23%) X (51%)	NAC (34,5%) X (57,4%)
Sobrevida do enxerto	Sem diferença	Sem diferença	NAC (93%) X (70%)	NAC (89%) X (85%)

No contexto clínico, os resultados são divergentes. Ensaios demonstraram que a NAC, administrada durante o transplante, pode melhorar parâmetros hemodinâmicos, sugerindo efeito vasodilatador e melhora da microcirculação hepática¹⁶. Além disso, meta-análises recentes indicam que o uso combinado em doadores e receptores pode reduzir a incidência de disfunção primária do enxerto e melhorar a função hepática inicial¹⁷.

Por outro lado, outros estudos não demonstraram diferença significativa entre os grupos NAC e controle quanto à função hepática, níveis de transaminases, rejeição aguda ou sobrevida do enxerto. Entre as possíveis explicações para esses achados negativos estão: o pequeno tamanho amostral, o tempo reduzido entre a administração e a reperfusão, a heterogeneidade dos enxertos e a possível remoção da NAC durante a lavagem portal com solução fria. Além disso, a curta meia-vida da droga e a rápida reversão dos níveis de GSH após o término da infusão sugerem que esquemas de dose única podem ser insuficientes para sustentar o efeito protetor desejado. O emprego exclusivo da NAC no doador, sem continuidade no receptor, também pode limitar sua eficácia, visto que o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica se intensificam no período pós-reperfusão^{9,10}.

A análise conjunta dos dados disponíveis revela que, embora os estudos experimentais apontem forte evidência do potencial hepatoprotetor da NAC, a comprovação clínica definitiva ainda é limitada¹⁵. A heterogeneidade metodológica entre os ensaios — quanto à dose, via, tempo e duração da administração — dificulta a comparação direta e impede a formação de consenso robusto. Apesar disso, o perfil de segurança e baixo custo da NAC justificam a continuidade das investigações, especialmente em protocolos combinados que integrem a

administração prévia ao doador e a infusão prolongada no receptor, além do uso de biomarcadores precoces de estresse oxidativo para melhor avaliação do benefício clínico⁴.

Os estudos menos recentes de Bromley et al.⁹ e Khan et al.¹⁰ trazem como principal contribuição o perfil de segurança da NAC em ambiente cirúrgico. Já o estudo de D'Amico et al.¹¹, uma abordagem combinada (infusão intravenosa e portal durante a captação), evidenciam que a atuação conjunta das vias de administração e da precocidade da intervenção são determinantes para o sucesso terapêutico. Por fim, através da análise dos estudos de 2021, é perceptível o reforço da ideia da importância de se considerar as variáveis individuais do enxerto na avaliação da eficácia da NAC, uma vez que os benefícios clínicos são contexto-dependentes.

5 CONCLUSÃO

Os artigos incluídos na revisão discutiram sobre o uso da N-acetilcisteína (NAC) no transplante hepático apresenta resultados heterogêneos, refletindo diferenças metodológicas quanto à dose, via de administração e momento da aplicação. A eficácia da N-acetilcisteína (NAC) na proteção do enxerto hepático durante o transplante está diretamente relacionada à forma, momento e contexto de sua administração. No entanto, ao realizar uma análise crítica e integrativa, é possível observar uma evolução progressiva no entendimento dos efeitos da NAC sobre a lesão de isquemia-reperfusão e na proteção funcional do enxerto hepático.

As divergências entre os resultados refletem limitações metodológicas, como pequenas amostras, heterogeneidade dos doadores e variação nos esquemas de dosagem. Assim, não há ainda evidência suficiente para recomendar o uso rotineiro da NAC no perioperatório do transplante hepático.

No entanto, diante de seu perfil farmacológico favorável, baixo custo e segurança, a NAC continua sendo uma candidata promissora como terapia adjuvante no manejo da lesão de I/R. Estudos futuros, com amostras maiores e protocolos combinados de infusão (doador e receptor), são essenciais para definir o verdadeiro impacto clínico da NAC e seu papel na preservação hepática e otimização dos resultados pós-transplante.

Recomenda-se, portanto, a continuidade das análises investigativas, especialmente com protocolos que incluam a perfusão tanto no doador quanto no receptor, além da avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo, a fim de definir com maior precisão o real espectro de benefício clínico da NAC na prática transplantadora. Dessa forma, será possível analisar de

maneira mais acurada o impacto terapêutico da droga, mesmo em casos em que os doadores apresentem esteatose hepática, idade superior a 60 anos ou tempo de isquemia fria acima de seis horas, visto que todos os estudos enfatizam que o uso da NAC é seguro, eficaz e de aplicação reprodutível.

REFERÊNCIAS

1. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Anatomia orientada para a clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.
2. Miranda LEC, Viaro F, Ceneviva R, Evora PRB. As bases experimentais da lesão por isquemia e reperfusão do fígado: revisão. *Acta Cir Bras.* 2004Jan;19(1):1–2. Doi; <https://doi.org/10.1590/S0102-86502004000100001>
3. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K, Nastou D, Smyrniotis V, Arkadopoulos N. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:906965. doi: 10.1155/2014/906965
4. Santos FAM, Muniz GVC, Rocha MERT, Diógenes SFG, Tôrres DGB, Lima CM, et al. Utilização de N-acetil-cisteína no Perioperatório de Transplante de Fígado: Uma Revisão de Escopo. *Braz J Transplant.* 2024;27:e4224. doi: https://doi.org/10.53855/bjt.v27i1.587_PORT
5. Coêlho GMF, Morais AMB de, Alves HB. Efeito terapêutico da N-acetilcisteína no tratamento da sepse. *Rev. Contemp.* 2022;2(3):362-84. doi: <http://dx.doi.org/10.56083/rcv2n3-017>.
6. Silva MP, Silva BP, Candido GM, Zocoli GR, Ferreira MV, Franco DCZ. N - acetilcisteína: múltiplos papéis na terapêutica. *EJHR* 2022 Nov. 17;3(4 Ed Esp):306-13.
7. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Context - Enferm.* 2008 Dec;17(4):758–64. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
8. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71.
9. Bromley PN, Cottam SJ, Hilmi I, Tan KC, Heaton N, Ginsburg R, Potter DR. Effects of intraoperative N-acetylcysteine in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 1995 Sep;75(3):352-4. doi: 10.1093/bja/75.3.352. PMID: 7547057.

10. Khan AW, Fuller BJ, Shah SR, Davidson BR, Rolles K. A prospective randomized trial of N-acetyl cysteine administration during cold preservation of the donor liver for transplantation. *Ann Hepatol.* 2005 Apr-Jun;4(2):121-6. doi: [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)32075-7](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)32075-7)
11. D'Amico F, Vitale A, Piovan D, Bertacco A, Ramirez Morales R, Chiara Frigo A, et al. Use of N-acetylcysteine during liver procurement: a prospective randomized controlled study. *Liver Transpl.* 2013 Feb;19(2):135-44. doi: 10.1002/lt.23527.
12. Gómez-Gavara C, Moya-Herraiz A, Hervás d, Pérez-Rojas J, LaHoz A; López-Andújar R. The Potential Role of Efficacy and Safety Evaluation of N-Acetylcysteine Administration During Liver Procurement. The NAC-400 Single Center Randomized Controlled Trial. *Transplantation.* 2021; 105(10): 2245-2254. doi: 10.1097/TP.0000000000003487
13. Ntamo Y, Ziqubu K, Chellan N, Nkambule BB, Nyambuya TM, Mazibuko-Mbeje SE, et al. Clinical use of N-acetyl cysteine during liver transplantation: Implications of oxidative stress and inflammation as therapeutic targets. *Biomed Pharmacother.* 2022 Mar;147:112638. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112638.
14. Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Évora P, Castro-E-Silva O. Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 11;20(20):5034. doi: 10.3390/ijms20205034.
15. Sun Y, Pu LY, Lu L, Wang XH, Zhang F, Rao JH. N-acetylcysteine attenuates reactive-oxygen-species-mediated endoplasmic reticulum stress during liver ischemia-reperfusion injury. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 7;20(41):15289-98. doi: 10.3748/wjg.v20.i41.15289..
16. Thies JC, Teklote J, Clauer U, Töx U, Klar E, Hofmann WJ, Herfarth C, Otto G. The efficacy of N-acetylcysteine as a hepatoprotective agent in liver transplantation. *Transpl Int.* 1998;11 Suppl 1:S390-2. doi: 10.1007/s001470050505. PMID: 9665023.
17. Croome, KP. N-acetylcysteine and Reduction of Ischemia-reperfusion Injury in Liver Transplantation. *Transplantation.* 2023;107(9):1874. doi: 10.1097/TP.0000000000004598