

DOI: 10.35621/23587490.v11.n1.p138-158

ATUAÇÃO DA N-ACETILCISTEÍNA COMO SUPLEMENTAÇÃO ERGOGÊNICA PARA O DESEMPENHO FÍSICO E RECUPERAÇÃO MUSCULAR EM FUNÇÃO DA CARACTERÍSTICA ANTIOXIDANTE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

PERFORMANCE OF N-ACETYLCYSTEINE AS AN ERGOGENIC SUPPLEMENT FOR PHYSICAL PERFORMANCE AND MUSCLE RECOVERY DUE TO ITS ANTIOXIDANT CHARACTERISTICS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Guilherme Galdino da Silva¹
José Guilherme Ferreira Marques Galvão²
Rafaela de Oliveira Nóbrega³
Iris Costa e Sá Lima⁴

RESUMO: Introdução: A N-acetilcisteína (NAC) desperta interesse na saúde devido às suas aplicações terapêuticas e potencial como suplemento ergogênico. Inicialmente reconhecida por sua eficácia como mucolítico, tem revelado propriedades antioxidantes e desintoxicantes, sendo assim explorado no contexto esportivo, onde há buscas por estratégias que otimizam o desempenho físico, aceleram a recuperação muscular e retarda a fadiga, especialmente para atletas que se envolvem em exercícios e treinos intensos. **Objetivo:** Investigar os efeitos da NAC na performance física e recuperação muscular, com foco em suas propriedades antioxidantes, com

¹ Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM, e-mail: guilhermegal.dino@outlook.com.

² Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM, Farmacêutico pela Universidade Federal da Paraíba-UFPB. Doutor em Farmacologia de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba-UFPB. Mestre em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal da Paraíba-UFPB. e-mail:guilhermefirst@gmail.com.

³ Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM. Farmacêutica pela Universidade Federal de Campina Grande-UFCG. Mestre em Ciências Naturais e Biotecnologia pela Universidade Federal de Campina Grande- UFCG. Doutoranda em Desenvolvimento e Inovação em Tecnologia de Medicamentos na Universidade Federal da Paraíba -UFPB). E-mail:rafaelaonobregaa@gmail.com.

⁴ Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM. Farmacêutica pela Universidade Federal da Paraíba- UFPB. Especialista em Saúde da Família pela FIP - Faculdades Integradas de Patos - PB. Especialista em Docência do Ensino Superior pela FSM - Faculdade Santa Maria, Cajazeiras/PB. E-mail:iris.csa@hotmail.com.

destaque para a melhoria da performance física, recuperação muscular e redução do estresse oxidativo. Identificar os tipos de atletas que mais se beneficiam do uso da NAC, e que tenham a melhora de desempenho, verificar as limitações de uso e possíveis efeitos que possam aparecer com uso da NAC. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa especializada dos últimos 19 anos (2005-2024). Foram consultados artigos científicos, teses e revistas nos bancos de dados Medline/PubMed, SciELO, LILACS e SCIENCE DIRECT, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (N-acetilcisteína; Suplementação; esportiva; Performance esportiva; Estresse oxidativo; Antioxidante; glutathione; recuperação; músculo). As buscas foram realizadas no período compreendido entre novembro de 2023 a maio de 2024, sobre a atividade da N-acetilcisteína na performance física e recuperação muscular, artigos nos idiomas inglês e português. Ao todo, 10 artigos foram selecionados para a revisão. **Resultados:** A N-acetilcisteína (NAC) demonstra ter benefícios na musculatura, retardando a degeneração e protegendo contra danos celulares do estresse oxidativo durante o exercício, além de melhorar o desempenho físico. No entanto, a consistência desses benefícios ainda não foi totalmente estabelecida, necessitando de mais pesquisas para esclarecer a dosagem adequada, o modo de exercício e os mecanismos de ação em atletas bem treinados em resistência. **Conclusão:** Os estudos analisados indicam melhorias significativas em diversas medidas de desempenho e antioxidantes em indivíduos suplementados com NAC, especialmente em exercícios de alta intensidade. No entanto, a eficácia parece variar, dependendo do tipo de exercício, e existem preocupações sobre efeitos colaterais em doses elevadas e uso crônico, que podem interferir na produção natural de antioxidantes do corpo. A pesquisa destaca a necessidade de mais estudos para determinar a dosagem ideal, timing e duração do uso da NAC para maximizar os benefícios sem comprometer a performance.

Palavras-chave: N-acetilcisteína; Suplementação; esportiva; Performance esportiva; Estresse oxidativo; Antioxidante; glutathione; recuperação; músculo.

ABSTRACT: Introduction: *N-acetylcysteine (NAC) has aroused interest in health due to its therapeutic applications and potential as an ergogenic supplement. Initially recognized for its effectiveness as a mucolytic but it has revealed antioxidant and detoxifying properties, and is thus being explored in the sports context, where there is a search for strategies that optimize physical performance, accelerate muscle recovery and delay fatigue, especially for athletes who engage in intense exercise and training.* **Objective:** *To investigate the effects of NAC on physical performance and muscle recovery, focusing on its antioxidant properties, with emphasis on improving physical performance, muscle recovery and reducing oxidative stress. To identify the types of athletes who benefit most from the use of NAC, and who have experience improved performance, to verify the limitations of use and possible effects that may appear with the use of NAC.* **Methodology:** *Specialized integrative literature review of the last 19 years (2005-2024) Scientific articles, theses and journals were consulted in the Medline/PubMed, SciELO, LILACS and SCIENCE DIRECT databases, using the Health Sciences Descriptors (DeCS) (N-acetylcysteine; Supplementation; sports; Sports performance; Oxidative stress; Antioxidant; glutathione; recovery; muscle) The searches were carried out between November 2023 and May 2024, on the activity of*

*N-acetylcysteine in physical performance and muscle recovery, articles in English and Portuguese. A total of 10 articles were selected for the review. **Results:** N-acetylcysteine (NAC) has been shown to have benefits on muscles, slowing degeneration and protecting against cell damage from oxidative stress during exercise, as well as improving physical performance. However, the consistency of these benefits has not yet been fully established, requiring further research to clarify appropriate dosage, mode of exercise, and mechanisms of action in well-trained endurance athletes. **Conclusion:** The studies reviewed indicate significant improvements in several performance and antioxidant measures in individuals supplemented with NAC, especially in high-intensity exercise. However, efficacy appears to vary depending on the type of exercise and there are concerns about side effects at high doses and chronic use, which may interfere with the body's natural production of antioxidants. The research highlights the need for further studies to determine the ideal dosage, timing and duration of NAC use to maximize benefits without compromising performance.*

Keywords: *N-acetylcysteine; Supplementation; sports; Sports performance; Oxidative stress; Antioxidant; glutathione; recovery; muscle.*

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a N-acetilcisteína (NAC) emergiu como um composto de significativa importância no cenário da saúde, despertando crescente interesse devido às suas aplicações terapêuticas e potencial papel como suplemento ergogênico. Originada a partir de estudos nos Estados Unidos na década de 1950, pelo laboratório Zambon, a NAC, inicialmente reconhecida pela sua eficácia como mucolítico, tem desbravado fronteiras terapêuticas, revelando propriedades antioxidantes e desintoxicantes, como também no uso esportivo. A procura por estratégias que potencializam o desempenho físico e aceleram a recuperação muscular vem sendo uma constante preocupação no universo esportivo e da atividade física, principalmente naqueles que fazem exercícios e treinos intensos.

De acordo com Petry *et al.* (2011), exercícios físicos de alta intensidade e longa duração, como maratonas e triatlos, aumentam consideravelmente o consumo de oxigênio pelo organismo e pela fibra muscular, em comparação ao estado de repouso. Esse aumento no metabolismo oxidativo pode desencadear ações prejudiciais às células. Durante essas atividades, há um aumento no fluxo de elétrons na musculatura esquelética ativa e uma maior produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), a partir da cadeia respiratória mitocondrial. Molecularmente, o oxigênio tem dois elétrons desemparelhados em sua camada mais externa. Para ser reduzido, o oxigênio precisa receber seus elétrons um a um, em uma reação catalisada pela enzima citocromo oxidase. No entanto, cerca de 7% do oxigênio consumido pode ser desviado na cadeia respiratória mitocondrial, especialmente ao entrar em contato com a coenzima Q nos complexos 1 e 3, aumentando a produção de EROs, como o ânion radical superóxido (O_2^-) e o radical hidroxila (OH), além de espécies não radicalares como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). As mitocôndrias, especialmente a cadeia respiratória mitocondrial, são apontadas como o principal local de síntese de EROs nos organismos aeróbios, com a coenzima Q, sendo considerada a enzima-chave para essa síntese.

Nesse contexto, a suplementação ergogênica da NAC tem se destacado como uma abordagem promissora para otimizar esses aspectos. A NAC, um composto derivado do aminoácido cisteína, tem despertado interesse crescente devido às suas propriedades ergogênicas e antioxidantes. Esse trabalho propõe uma revisão integrativa, que visa investigar a atuação da N-acetilcisteína como suplementação ergogênica, analisando seu impacto no desempenho físico, na recuperação muscular e potencial redutor da fadiga. Evidenciar possíveis tipos de pessoas e atletas tem o verdadeiro efeito possível limite de tempo de uso, destacando suas propriedades antioxidantes. A importância desse estudo reside na necessidade de verificar o uso suplementar da NAC, incluindo seu papel na redução do estresse oxidativo, fatores cruciais para atletas e praticantes de atividade física em geral.

De acordo com Fernandes. V. *et al.* (2007), o estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo, desempenha um papel crucial na modulação dos efeitos do exercício físico sobre a saúde do corpo e na recuperação muscular. Durante atividades aeróbicas, a prática regular de exercício físico está associada ao aumento da produção de EROs como subproduto do metabolismo celular. Os principais radicais livres, incluindo superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila, desempenham papéis complexos na sinalização celular e na resposta adaptativa ao treinamento. No entanto, exercícios intensos e prolongados podem levar a um aumento significativo na produção de EROs, ultrapassando a capacidade antioxidante do organismo e resultando em danos celulares, inflamação crônica e envelhecimento precoce.

Conforme Santos, M. Â. A. *et al.* (2002), os recursos ergogênicos podem ser categorizados em diversas classes, incluindo nutricionais, físicos, mecânicos, fisiológicos e farmacológicos (Fontana e Valdese Baldissera, 2003). No âmbito dos recursos ergogênicos nutricionais, destaca-se a relação com estratégias de consumo de nutrientes e suplementos alimentares (Neto, 2001). A suplementação nutricional refere-se ao consumo de nutrientes em momentos específicos, com objetivos e efeitos definidos, superando a ingestão diária recomendada, podendo resultar em efeitos tanto desejáveis quanto colaterais (HIRSCHBRUCHE E CARVALHO, 2008).

A indução de stress oxidativo (OS) durante o exercício físico, especialmente durante o exercício extenuante e de alta intensidade, gera uma maior quantidade de espécies reativas de oxigênio (ROS), que podem causar OS no nosso corpo e produzir efeitos adversos no organismo [4]. Isto pode levar a danos celulares ao nível da membrana do miócito, ou a uma resposta inflamatória exacerbada, resultando em dor excessiva, fadiga prematura e, por fim, lesão [5]. Além disso, existem fatores extrínsecos ao exercício que podem aumentar e desencadear mais OS no organismo, ou prejudicar a eficácia do sistema de defesa antioxidante, tais como as condições ambientais e a dieta do atleta [6]. (FERNANDEZ *et al.*, 2023, pág 02).

A suplementação com antioxidantes, em conjunto com a atividade física, poderia potencialmente reduzir os efeitos nocivos do OS induzida pelo exercício, reforçaria o sistema de defesa antioxidante e aumentaria os efeitos benéficos da atividade física, melhorando o desempenho do exercício [10].(FERNANDEZ *et al.*, 2023, pág 02).

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Investigar estudos voltados à análise da atividade da N-acetilcisteína (NAC) na performance física, recuperação muscular em função da característica antioxidante. Analisando e procurando artigos com resultados de análises, revisões e ensaios clínicos, com informações do uso e seus limites e efeitos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evidenciar as consequências positivas do uso da N-acetilcisteína na contribuição da performance física, recuperação muscular, como antioxidante (Redução do Estresse Oxidativo) e Potencial Redutor da Fadiga.

Evidenciar quais os tipos de pessoas e atletas que têm o verdadeiro efeito de melhora de desempenho.

Verificar as evidências sobre as limitações de uso e efeitos que possam aparecer com uso da NAC.

METODOLOGIA

O presente estudo constitui-se de uma revisão de literatura especializada dos últimos 19 anos sobre a atividade da N-acetilcisteína na performance física e recuperação muscular. Foram consultados artigos científicos, teses e revistas nos bancos de dados Medline/PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS/BVS e SCIENCE DIRECT, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (N-acetilcisteína; Suplementação; esportiva; Performance esportiva; Estresse oxidativo; Antioxidante; Glutathione; Recuperação; Músculo). As buscas foram realizadas no período compreendido entre novembro de 2023 a maio de 2024. Foram usados como critérios de inclusão os artigos que continham resultados e estudos dos efeitos benéficos e maléficos, no curto e longo prazo, de uso da N-acetilcisteína na performance física, como antioxidante e na recuperação muscular. No intuito de aprimorar e refinar a pesquisa, foram estabelecidos alguns critérios de inclusão: a) artigos publicados nos últimos 19 anos (2005-2024); b) artigos nos idiomas inglês e português. Além disso, também se utilizaram critérios para exclusão dos artigos, como: a) estudos duplicados entre as bases de dados; b) estudos não convenientes ao tema. Para obtenção das amostras da revisão integrativa foram utilizados os

descritores combinados com operadores booleanos, de modo que o cruzamento ocorreu da seguinte forma: “N-acetilcisteína; Suplementação esportiva; Performance física; Estresse oxidativo; Antioxidante; glutathiona”. “N-acetilcisteína” AND “Performance esportiva”. “Recuperação muscular” AND “N-acetilcisteína”. Desse modo, foram selecionados e empregados os filtros. Após a aplicação dos filtros, foram realizadas as análises dos títulos e dos resumos dos artigos, descartando as duplicatas entre as bases de dados, como também os estudos que não se enquadram na temática da pesquisa. Por fim, foram selecionados os artigos de maior relevância relacionados com a temática abordada, com objetivo de levantar informações e reunir conhecimentos a partir da análise dos materiais científicos já publicados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ao realizar o levantamento dos dados bibliográficos, utilizando os descritores conforme suas combinações, e empregando os critérios de inclusão, identificou-se um total de 301 publicações, 234 do ScienceDirect, 9 do PubMed, 57 do LILACS e 1 do SciELO, conforme demonstrado na Quadro 1.

QUADRO 1 - Método de Busca nas Bases de Dados Sciencedirect, Pubmed, Lilacs e Scielo.

COMBINAÇÃO DE DESCRITORES	Nº DE ARTIGOS POR BASE DE DADOS
A. “N-acetilcisteína; Suplementação esportiva; Performance física; Estresse oxidativo; Antioxidante; glutathiona” “N-acetylcysteine; Sports supplementation; Physical performance; Oxidative stress; Antioxidant; glutathione”	131 (ScienceDirect) 3 (PubMed) 0 (LILACS) 0 (SciELO)
B. “performance física” AND “N-acetilcisteína”	90 (ScienceDirect) 6 (PubMed) 57 (LILACS) 1 (SciELO)

“physical performance” AND “N-acetylcysteine”	
C. “Recuperação muscular” AND “N-acetilcisteína”	13 (ScienceDirect) 0 (PubMed) 0 (LILACS) 0 (SciELO)
“Muscle recovery” AND “N-acetylcysteine”	
Total: 301 publicações	

FONTE: Dados da pesquisa.

Em seguida, as publicações foram avaliadas levando em consideração os critérios de exclusão. Realizada a leitura dos títulos dos artigos, foram descartadas as duplicatas entre as bases de dados e, após a leitura dos resumos dessas publicações, foram excluídas aquelas que não atendiam aos objetivos propostos pelo tema, restando 10 publicações que, de fato, atendiam aos critérios estabelecidos pelo trabalho. Essas publicações estão organizadas na Tabela 1, destacando as seguintes características: autor e ano de publicação, tipo de estudo e objetivo.

TABELA 1 - Informações sobre os artigos selecionados para a pesquisa.

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE PESQUISA	OBJETIVO
FERNANDEZ <i>et al.</i> , 2023.	Revisão Sistemática.	Avaliar a evidência atual sobre os benefícios da suplementação com NAC no desempenho físico e marcadores laboratoriais em homens adultos.
MCKENNA <i>et al.</i> , 2006.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado por placebo.	Investigar os efeitos da N-acetilcisteína (NAC) na atividade da bomba de Na ⁺ ,K ⁺ muscular e na regulação de potássio (K ⁺) durante exercícios prolongados e submáximos de resistência.
PINTO <i>et al.</i> , 2010.	Ensaio Clínico Controlado.	1) Verificar se o tratamento com NAC, antes que se iniciem os ciclos de degeneração/regeneração, diminui a degeneração muscular em camundongos mdx. 2) Quantificar o conteúdo de TNF- α após tratamento com NAC. 3) Quantificar a peroxidação lipídica (4-Hydroxynonenal - 4-HNE) após tratamento com NAC.
PASCHALIS V. <i>et al.</i> , 2017.	Ensaio Clínico.	O principal objetivo do estudo foi investigar se a suplementação de NAC conferiria efeitos ergogênicos, aumentando os níveis de glutathione e reduzindo o estresse oxidativo.
SALAMON S <i>et al.</i> , 2019.	Revisão de literatura.	O objetivo deste trabalho é fornecer uma visão equilibrada de outras utilizações da NAC como suplemento alimentar.
SLATTERY, K <i>et al.</i> , 2014.	Ensaio clínico cruzado duplo-cego	Esta investigação examinou o efeito ergogênico da suplementação oral de N-acetilcisteína (NAC) a curto

	randomizado controlado por placebo.	prazo, e as alterações associadas no equilíbrio redox e na inflamação durante o treino intenso.
RHODES K. <i>et al.</i> , 2017.	Revisão Sistemática e Meta-análise.	Revisar a literatura atual e avaliar os efeitos da suplementação de NAC no desempenho esportivo e o risco de efeitos adversos.
TREWIN <i>et al.</i> , 2013.	Estudo duplo-cego, randomizado e com medidas repetidas.	Investigar os efeitos da N-acetilcisteína (NAC) no metabolismo durante exercícios intervalados de alta intensidade (HIIE), com taxa de trabalho fixa, e desempenho de contra-relógio de 10 minutos (TT10) em ritmo próprio.
COBLEY <i>et al.</i> , 2011.	Ensaio duplo-cego.	Determinar os efeitos da suplementação oral aguda de N-acetilcisteína (NAC) no desempenho do teste de recuperação intermitente de nível 1 Yo-Yo (YIRT-L1) após repetidas sessões de exercícios intermitentes prejudiciais.
MATUSZCZAK <i>et al.</i> , 2005.	Ensaio duplo-cego.	Comprovar efeitos da N-acetilcisteína como contramedidas para retardar a fadiga, úteis para o programa espacial.

FONTE: Autor (2024).

Diante das análises dos artigos selecionados, foi possível observar a capacidade da N-acetilcisteína (NAC) como suplemento comumente utilizado na performance física, tendo sua atividade associada, em grande parte, à sua característica antioxidante, à sua capacidade de recuperação e potencial redutor da fadiga, como também seus possíveis efeitos colaterais e outros com o uso em concentrações maiores. Tais resultados assemelham-se aos obtidos por Fernandez *et al.* (2023), que, através do seu estudo de revisão, observou também diversos artigos, incluindo artigos de ensaios clínicos e outros, entre 1986 a 2023, obteve a NAC, no uso como suplemento, de modo promissor, para melhora da performance física em atletas de alta intensidade, e por McKenna *et al.* (2006), que investigou os efeitos da N-acetilcisteína (NAC) na atividade da bomba de Na⁺,K⁺ muscular e na regulação de potássio (K⁺) durante exercícios prolongados e submáximos de resistência, obtendo ações positivas quanto ao atraso da fadiga. Como também é sugerido por Pinto *et al.* (2010), que a diminuição na expressão de 4-HNE, visto nos experimentos feitos, está relacionado ao aumento do sistema glutathiona / antioxidante, na qual é influenciado pela NAC, um tiol, composto precursor da L-cisteína e glutathiona reduzida nas células.

De acordo com Cobley *et al.* (2011), pode ser que o exercício submáximo fatigante seja necessário para precipitar os efeitos do tratamento em indivíduos treinados, pois o mesmo cita McKenna *et al.*, (2006); Medved, Brown, Bjorksten,

Murphy *et al.*, (2004), que dizem sobre a interessante característica que notaram nos experimentos em que indivíduos treinados demonstraram consistentemente melhorias de desempenho após o tratamento com NAC.

Evidências sobre a performance física, recuperação muscular, como antioxidante e potencial redutor da fadiga.

Segundo Fernandez *et al.* (2023), seis estudos que examinam o efeito da suplementação com N-acetilcisteína (NAC) no desempenho físico e no status antioxidante, que foram analisados, foi observado que o grupo suplementado com NAC apresentou melhorias significativas em diversas medidas de desempenho físico, incluindo tempo até a exaustão, potência e capacidade anaeróbia. Além disso, houve um aumento significativo na capacidade antioxidante total (TAC) e na proporção de pró-antioxidantes nos participantes que receberam suplementação de NAC em comparação com o grupo controle. Os níveis de um marcador de estresse oxidativo, TBARS, foram significativamente menores no grupo de intervenção em comparação com o grupo controle em todos os estudos analisados. No entanto, não foram observadas alterações significativas nas atividades enzimáticas antioxidantes ou no metabólito MDA entre os grupos suplementados e não suplementados. Esses resultados sugerem que a suplementação com NAC pode melhorar o desempenho físico e aumentar a capacidade antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo nos participantes.

Em relação à influência na fadiga muscular, “A atividade comprometida da bomba de Na⁺,K⁺, se também ocorrer *in vivo*, pode contribuir para a excitabilidade sarcolemal prejudicada e fadiga muscular. Parece plausível que a regulação aprimorada de K⁺ no plasma com NAC também reflita uma melhora na regulação de K⁺ muscular ao longo do período prolongado de exercício, com redução da perda de K⁺ muscular e, assim, contribua para a fadiga retardada. No entanto, os efeitos do NAC no [K⁺] intersticial muscular e [K⁺] intracelular, bem como a liberação de K⁺ muscular durante o exercício, ainda precisam ser determinados. Por fim, também é provável que o NAC afete outros alvos celulares suscetíveis à modulação redox, incluindo o retículo sarcoplasmático (Reid, 2001) e os miofilamentos (Moopanar &

Allen, 2006), que também podem ter um impacto importante na fadiga muscular.” (MCKENNA *et al.*, 2006).

A NAC retardou a fadiga da preensão durante esforços submáximos repetitivos. Isso corrobora relatos anteriores de que a NAC retarda a fadiga muscular humana durante exercícios de intensidade moderada, ou seja, contrações musculares eletricamente ativadas, 24 respiração contra uma carga resistiva, 33 exercício de extensão de joelho voluntário 11 e exercício de ciclismo sustentado. 19 estudos humanos anteriores baseiam-se em pesquisa de bancada, mostrando que a NAC inibe a fadiga do músculo de coelho *in situ* 28 e músculos isolados de rato *in vitro* 6,10. (MATUSZCZAK *et al.*, 2005).

Em termos de mecanismos potenciais, trabalhos recentes sugerem que as ERO oxidam as bombas de sódio (Na⁺),K⁺ para acelerar a perda de K⁺, que está associada ao potencial de membrana prejudicado e à contratilidade reduzida (McKenna *et al.*, 2006). De acordo com isso, o tratamento com NAC pode salvar a atividade de Na⁺,K⁺ (McKenna *et al.*, 2006). A ATPase de cálcio do retículo sarcoplasmático é outra proteína sensível à oxidação importante para a produção de força (Powers e Jackson, 2008). (COBLEY *et al.*, 2011.).

Existe a influência da suplementação em pessoas com diferentes níveis fisiológicos da glutathione (deficiência, moderada e excesso), com relação ao desempenho físico. “Foi encontrada uma interação significativa grupo × suplemento × tempo para o contrarrelógio (P < 0,001), enquanto a análise post hoc revelou que o grupo com baixo glutathione apresentou desempenho prejudicado em comparação com o grupo com alta glutathione antes da suplementação (P = 0,050) (Figura 3). No entanto, após o período de suplementação, o grupo com baixo glutathione apresentou uma melhora significativa no contrarrelógio (ou seja, aumento de 15%, P < 0,001) e a diferença entre os grupos não foi mais evidente. Curiosamente, foi observado um efeito adverso (ou seja, um declínio de 3,5%) no grupo com alta glutathione após a suplementação no contrarrelógio (P = 0,007), enquanto nenhuma alteração foi observada no grupo com glutathione moderado (P = 0,797). Isso sugere que a suplementação com glutathione pode ser benéfica para indivíduos com baixos níveis de glutathione, mas pode ter um efeito negativo naqueles com altos níveis de glutathione.” (PASCHALIS V. *et al.*, 2017.).

Os estudos relatados por Pinto *et al.*, (2010) evidenciam consistentemente os efeitos benéficos do tratamento com N-acetilcisteína (NAC) na redução da degeneração muscular e na mitigação dos danos celulares. Primeiramente, foi observado que a administração de NAC resultou em uma redução significativa da expressão do 4-HNE, um marcador de estresse oxidativo, nos músculos STN (sartório) e DIA (diafragma). Esse efeito foi corroborado por descobertas anteriores que demonstraram resultados semelhantes em camundongos com lesão hepática, causada por overdose de acetaminofeno. Além disso, o tratamento com NAC também foi eficaz na diminuição dos níveis de 4-HNE em células expostas ao Fluoreto de Sódio (NAF), destacando sua capacidade de proteger contra danos oxidativos em diferentes contextos. Outro ponto-chave é que o tratamento precoce com NAC demonstrou reduzir a degeneração muscular em camundongos mdx, que apresentam uma condição genética associada à distrofia muscular. Os músculos analisados nesse estudo, incluindo o TA (tibial anterior), STN e DIA exibiram respostas distintas ao tratamento com NAC, sugerindo uma possível variabilidade na eficácia do tratamento em diferentes tipos de músculos. No entanto, apesar dessas diferenças, a tendência geral aponta para os efeitos positivos da NAC na preservação da saúde muscular e na prevenção da degeneração.

A NAC pode eliminar várias espécies reativas diretamente, e inibir a S-tioação de enzimas e proteínas sensíveis à oxirredução, o que pode preservar sua função durante as contrações (Lee, West, Phillips e Britz-McKibbin, 2010). (COBLEY *et al.*, 2011.).

Em Slattery, K *et al.* (2014), é discutido o papel da N-acetilcisteína (NAC) na minimização da acumulação de espécies reativas de oxigênio (ROS) no tecido muscular, o que pode ser crucial para manter a produção de força durante contrações musculares fatigantes. A capacidade antioxidante da NAC é destacada como um mecanismo-chave, reduzindo a interferência dos ROS na atividade da bomba de sódio e potássio, bem como na regulação do cálcio durante o acoplamento entre excitação e contração muscular. Este efeito é respaldado por estudos anteriores, analisados por Slattery, K *et al.* (2014), que não encontraram alterações na fadiga muscular respiratória com a suplementação de NAC durante exercícios intensos, enquanto a

pressão inspiratória máxima pós-exercício foi significativamente reduzida na condição placebo.

Ainda de acordo com Slattery, K *et al.* (2014), é feita a investigação da eficácia da suplementação com N-acetilcisteína (NAC) na redução das perturbações redox induzidas pelo exercício e no aprimoramento do desempenho durante a atividade física. Embora haja indícios de que a NAC possa melhorar o desempenho, a consistência desses benefícios ainda é debatida na literatura científica. No presente estudo, apesar de uma melhoria significativa no desempenho do sprint de ciclo repetido, não foram observadas alterações no desempenho do contrarrelógio em estado estacionário (2 ou 5 min) após o período de suplementação com NAC. Esses resultados contradizem a crença predominante de que a NAC é mais eficaz na melhoria do desempenho durante o exercício submáximo do que durante atividades anaeróbias. Estudos anteriores com fibras musculares isoladas também apresentaram resultados divergentes, mostrando uma inibição da fadiga contrátil de baixa frequência sem uma redução correspondente na fadiga durante a estimulação de alta frequência. Além disso, em experimentos envolvendo exercícios de corpo inteiro, a infusão de NAC não resultou em melhorias no desempenho de ciclismo de sprint repetido em homens não treinados. No entanto, em estudos separados, conduzidos pelos mesmos pesquisadores, foi relatado um tempo de ciclo até a exaustão, significativamente melhorado em homens bem treinados com infusão de NAC. Essa disparidade nos resultados sobre o efeito ergogênico da NAC pode ser atribuída, em parte, ao nível de treinamento dos participantes, aos diferentes protocolos de suplementação e às distintas demandas metabólicas de cada tipo de exercício. Essas complexidades ressaltam a necessidade de mais pesquisas para compreender completamente os efeitos da NAC no desempenho físico, e para determinar quais condições específicas podem ser mais beneficiadas pela sua suplementação.

O estudo de Rhodes K. *et al.*, (2017) observou, em uma das revisões, um aumento progressivo no desempenho do YYIRT-L1 (Yo-Yo Intermittent Recovery Test), que é um dos testes mais utilizados para avaliação da potência aeróbia ao longo do tempo, destacando o maior aumento durante a última sessão de teste. Além disso, Slattery *et al.*, (2014) também relataram os maiores ganhos de desempenho em

velocidade para corridas de 15 segundos, realizadas no final de um teste de simulação de corrida de bicicleta de 9 minutos, quando os participantes provavelmente estavam mais fatigados, em comparação com corridas de 5 e 10 segundos realizadas no início do teste. Ainda de acordo com Rhodes K. *et al.* (2017), esses achados sugerem que a N-acetilcisteína (NAC) pode ser eficaz em situações de exercício realizado sob fadiga, e que quanto maior a fadiga, maior o potencial benefício da NAC. No entanto, apesar dessas evidências promissoras, ainda não há certeza sobre a configuração ideal de dosagem e modo de exercício para otimizar os efeitos da NAC.

De acordo com Trewin *et al.* (2013), as análises feitas da glutathiona sanguínea, com a suplementação de NAC, não teve efeito significativo na concentração de glutathiona reduzida no sangue total (GSH) ou na concentração de glutathiona oxidada (GSSG) durante o repouso, exercício ou recuperação em comparação ao placebo. Já a peroxidação lipídica plasmática, em relação ao Malondialdeído (MDA) analisado, um produto de substância reativa ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) da peroxidação lipídica foi significativamente reduzido no plasma com suplementação de NAC ($P < 0,05$). A peroxidação lipídica também aumentou durante o HIIE (High-Intensity Intermittent Exercise) em relação às condições de repouso ($P < 0,05$).

Evidências sobre quais os tipos de pessoas e atletas têm o verdadeiro efeito de melhora de desempenho.

Trabalhos anteriores relataram que o tratamento intravenoso agudo com NAC antes (125 mg/kg) e durante (25 mg/kg) exercícios intermitentes de alta intensidade são prejudiciais, falha em prolongar o tempo até a fadiga a 130% do VO_{2max} em humanos não treinados (Medved *et al.*, 2003). Protocolos díspares, regimes de tratamento e status de treinamento do sujeito confundem quaisquer comparações diretas entre os achados do estudo atual e os de Medved *et al.*, (2003). No entanto, é interessante notar que apenas indivíduos treinados demonstraram consistentemente melhorias de desempenho após o tratamento com NAC (McKenna *et al.*, 2006; Medved, Brown, Bjorksten, Murphy *et al.*, 2004). Um ponto em comum desses estudos, incluindo o atual, é a incorporação de um protocolo de exercício submáximo fatigante antes da série de trabalho máxima (Lee *et al.*, 2010; McKenna *et al.*, 2006;

Medved, Brown, Bjorksten, Murphy *et al.*, 2004). Pode ser que o exercício submáximo fatigante seja necessário para precipitar os efeitos do tratamento em indivíduos treinados. Estudos futuros são encorajados a abordar a questão de, se o exercício submáximo fatigante é necessário para precipitar os efeitos do tratamento. (COBLEY *et al.*, 2011).

Evidências sobre as limitações de uso e efeitos que possam aparecer com uso da NAC.

Embora não seja claro, houve uma tendência de aumento dos efeitos colaterais com o aumento das doses de NAC em comparação com o placebo. No entanto, as menores doses de NAC foram normalmente administradas por via oral, e doses maiores de NAC por via intravenosa. Assim, não temos certeza se esta tendência de aumento dos efeitos colaterais, com o aumento da dosagem, é causada por um efeito direto da suplementação de NAC ou por um artefato da infusão IV. Reações anafiláticas à NAC foram relatadas anteriormente com administração IV, mas raramente relatadas com administração oral. Os sintomas podem incluir prurido, erupção cutânea, angioedema, broncoespasmo, taquicardia, hipotensão, náuseas e vômitos e, geralmente, ocorrem dentro de 30 minutos após a infusão da dose de carga de NAC [49]. Estudos anteriores também descobriram que doses maiores de NAC IV resultaram em um maior número de efeitos colaterais e também em efeitos colaterais mais graves [49, 50]. (RHODES K. *et al.*, 2017).

Trewin *et al.*, (2013) discutem os efeitos da N-acetilcisteína (NAC) na fisiologia dos participantes, sugerindo que, além das influências conhecidas das espécies reativas de oxigênio (ROS) sobre a função celular, a NAC pode afetar a fisiologia por meio de vias adicionais. Os resultados mostraram um pH sanguíneo significativamente menor, o que possivelmente estimulou a resposta ventilatória ao exercício, e aumentou a ventilação durante o exercício intervalado de alta intensidade (HIIE). Essas descobertas são novas e podem ser atribuídas aos diferentes protocolos de administração e dosagem de NAC utilizados em comparação com estudos anteriores. No entanto, essas descobertas são relevantes para a interpretação do efeito geral da suplementação de NAC, pois ainda de acordo com Trewin *et al.* (2013),

uma vez que estudos anteriores demonstraram que a acidificação com cloreto de amônio diminui a oxidação de carboidratos e a concentração de lactato durante o exercício, enquanto a suplementação alcalinizante de bicarbonato de sódio tem efeitos opostos. Portanto, os comprometimentos no controle ventilatório e na oxidação de substratos podem ser atribuídos à acidificação resultante da suplementação de NAC.

Em um cenário de exercícios, Matuszczak *et al.* (2005) foram os primeiros a adotar uma estratégia de suplementação oral de NAC em humanos. Eles observaram um aumento de 32% no tempo até a fadiga, durante o exercício submáximo de preensão, após a ingestão oral aguda de NAC (150 mg/kg dissolvidos em 100 ml de solução salina). Esta estratégia de suplementação induziu vários efeitos colaterais leves, incluindo eritema, conjuntivite, prurido, tontura, sonolência, disforia, náusea, dispepsia e diarreia (Matuszczak *et al.*, 2005). O fato de nenhum desses efeitos colaterais ter sido evidente em indivíduos tratados com placebo que ingeriram 100 ml de solução salina (Matuszczak *et al.*, 2005) corrobora a noção de que a incidência reduzida de efeitos colaterais no estudo atual foi atribuída a uma dose de tratamento reduzida que foi consumida duas vezes ao dia. No entanto, nossa estratégia induziu efeitos colaterais gastrointestinais leves. Apesar dos benefícios de desempenho do NAC, a ocorrência de efeitos colaterais gastrointestinais pode limitar seu uso em ambientes práticos (Ferreira e Reid, 2008). Trabalhos recentes do grupo de Mike Reid indicam que uma dose de 70 mg/kg de NAC, ingerida por via oral, não causa reações adversas significativas (Ferreira, Campbell e Reid, 2011). (COBLEY *et al.*, 2011.).

Relatos de adaptação diminuída ao treinamento físico, com suplementação antioxidante de longo prazo, confirmaram que ROS pode funcionar como biomoléculas essenciais de sinalização in vivo (Gomez-Cabrera, Borrás, Pallardó, Sastre, Ji e Viña, 2005; Gomez-Cabrera *et al.*, 2008; Ristow *et al.*, 2009). Portanto, é evidente que a suplementação antioxidante crônica é desaconselhada, quando a adaptação ao treinamento é desejada (Powers *et al.*, 2010). No entanto, há cenários em que a adaptação ao treinamento é inconsequente, e amenizar os efeitos negativos de curto prazo do ROS é essencial, como durante situações de torneios competitivos, que são caracterizadas por curtos intervalos de recuperação entre lutas exigentes. Segue-se que a suplementação aguda de antioxidantes pode ser benéfica nessas

situações, embora essa hipótese ainda não tenha sido totalmente explorada. (COBLEY *et al.*, 2011).

O desempenho da NAC, como suplemento esportivo, é discutido em detalhes em uma recente meta-análise de Rhodes e Brakhuis [85]. Há uma grande variabilidade nos resultados do estudo, também devido a metodologias heterogêneas. No entanto, alguns estudos mostraram aumentos muito significativos no desempenho atlético durante repetidos exercícios intermitentes (até 50%) com suplementação de NAC, particularmente em atletas que têm capacidade de gerar mais ROS em seus músculos durante o exercício [100]. Também parece que os benefícios da NAC são mais significativos quando os músculos estão em um estado de pré-fadiga e, portanto, os ROS produzidos podem exceder a capacidade tampão do sistema antioxidante endógeno. Os principais desafios do uso de NAC como suplemento esportivo estão na dosagem e no momento da administração, que não são padronizados. Por exemplo, a dose diária de NAC nos estudos incluídos por Rhodes e Brakhuis variou de 1,2 a 20 g, e o período de suplementação de 8 dias a minutos antes da performance. (ŠALAMON Š *et al.*, 2019).

Portanto, a análise conjunta desses resultados desses estudos, permite concluir que a NAC possui propriedades benéficas significativas na musculatura, demonstrando sua capacidade de retardar a degeneração muscular, proteger contra os danos celulares associados ao estresse oxidativo, provocados pelo exercício, e promover melhora no desempenho físico. De acordo com os resultados de Slattery, K *et al.* (2014), sugerem que a suplementação com NAC pode manter um equilíbrio redox ótimo durante o exercício, o que se traduz em melhor desempenho e benefícios fisiológicos. Essas descobertas sugerem que a NAC pode representar uma estratégia esportiva promissora para a performance física e muscular e outras condições relacionadas. No entanto, a evidência quanto à consistência desses benefícios para o desempenho ainda é inconclusiva. São necessárias pesquisas futuras para esclarecer completamente a dosagem adequada, modo de exercício e um estudo mais aprofundado do mecanismo de ação, nos quais a N-acetilcisteína (NAC) potencializa um efeito ergogênico em atletas de resistência bem treinados.

CONCLUSÃO

Sendo a N-acetilcisteína (NAC) já usada na suplementação, como fonte de cisteína e antioxidante, o estudo é focado na performance física, recuperação muscular e seus efeitos e limites em atletas e pessoas fisicamente ativas. Os objetivos gerais e específicos direcionam a pesquisa para examinar estudos que analisam o impacto da NAC em diferentes aspectos do desempenho físico e da saúde muscular, além de identificar os limites de seu uso e possíveis efeitos colaterais. Os resultados compilados de vários estudos fornecem uma visão abrangente dos efeitos da NAC em diversas medidas de desempenho físico e status antioxidante. Por exemplo, observou-se uma melhoria significativa em várias métricas de desempenho, como tempo até a exaustão, potência e capacidade anaeróbia, em indivíduos suplementados com NAC em comparação com o grupo controle. Além disso, houve evidências de aumento do status antioxidante e redução dos marcadores de estresse oxidativo em resposta à suplementação com NAC. É importante destacar que foi visto, em um dos estudos, que a NAC mostra ser mais evidenciado nos resultados em indivíduos com deficiência de glutathione. No entanto, a eficácia da NAC, como suplemento esportivo, parece variar dependendo do tipo de exercício, sendo o ideal ser um exercício de alta intensidade, em que o atleta tenha a musculatura já habituada para aquele exercício, e que não precise se adaptar novamente. Enquanto alguns estudos relatam melhorias significativas no desempenho, outros não encontram diferenças substanciais entre o grupo suplementado com NAC e o grupo controle, dependendo do tipo de estudo clínico. Além disso, há preocupações sobre os efeitos colaterais associados à suplementação com NAC, especialmente em doses mais elevadas e o uso crônico, pois, de acordo com os estudos analisados, o uso crônico da NAC pode atrapalhar a capacidade do próprio corpo de produzir seus antioxidantes naturais. Embora os estudos revisados forneçam informações sobre o efeitos suplementadores e efeitos adversos, há uma necessidade contínua de pesquisa para entender melhor esses aspectos, determinar a dosagem ideal, o momento da administração e o tempo limite

de uso para obter um resultado suplementar, e que seus efeitos não atrapalhem a performance.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FERNÁNDEZ-LÁZARO, DIEGO; DOMÍNGUEZ-ORTEGA, CARLOS; BUSTO, NATALIA; SANTAMARIA-PELÁEZ, MIRIAN; ROCHE, ENRIQUE; GUTIÉRREZ-ABEJÓN, EDUARDO; MIELGO-AYUSO, JUAN. Influence of N-Acetylcysteine Supplementation on Physical Performance and Laboratory Biomarkers in Adult Males: A Systematic Review of Controlled Trials. **MDPI - Publisher of Open Access Journals**, *Nutrients* 2023.

MCKENNA, M.J; MEDVED, I; GOODMAN, C A; BROWN, M J; BJORKSTEN, A R; MURPHY, K T; PETERSEN, A C; SOSTARIC, S; GONG, X. N-acetylcysteine attenuates the decline in muscle Na⁺,K⁺-pump activity and delays fatigue during prolonged exercise in humans. **The Journal of Physiology**© The Physiological Society 2006.

PINTO, R S M; MINATEL, E; DUARTE, E; ANDREO, J C; Influência do N-acetilcisteína (NAC) no processo de degeneração muscular em camundongos distróficos; **UNICAMP**, Campinas, SP: [s.n.], 2010.

PASCHALIS V., ANASTASIOS A. THEODOROU, NIKOS V. MARGARITELIS, ANTONIOS KYPAROS AND MICHALIS G. NIKOLAIDIS. N-acetylcysteine supplementation increases exercise performance and reduces oxidative stress only in individuals with low levels of glutathione, **Free Radical Biology and Medicine**. 2018.

ŠALAMON Š, KRAMAR B, MAROLT TP, POLJAK B, MILISAV I. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. **MDPI - Publisher of Open Access Journals**, *Antioxidants*. v.8, n.5, p.111. 2019.

SLATTERY, K M; DASCOMBE B; WALLACE, L K; BENTLEY, D J; & COUTTS, A J. Effect of N-acetylcysteine on Cycling Performance after Intensified Training. **Medicine & Science in Sports & Exercise** v.46, n.6, p.1114-1123. 2014.

RHODES K.; BRAAKHUIS, A. Performance and Side Effects of Supplementation with N-Acetylcysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v.47, n.8, p.1619-1636, 2017.

TREWING, A. J., PETERSEN, A. C., BILLAUT, F., MCQUADE, L. R., MCINERNEY, B. V., & STEPTO, N. K. N-acetylcysteine alters substrate metabolism during high-intensity cycle exercise in well-trained humans. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v.38, n.12, p.1217-1227. 2013.

COBLEY, J. N., MCGLORY, C., MORTON, J. P., & CLOSE, G. L. N-Acetylcysteine's Attenuation of Fatigue after Repeated Bouts of Intermittent Exercise: Practical Implications for Tournament Situations. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**. v.21, n.6, p.451-461, 2011.

MATUSZCZAK, Y., FARID, M., JONES, J., LANSDOWNE, S., SMITH, M. A., TAYLOR, A. A., & REID, M. B. Effects of N-acetylcysteine on glutathione oxidation and fatigue during handgrip exercise. **Muscle & Nerve**, v.32, n.5, p.633-638. 2005.

SOUZA JR., T. P. de, OLIVEIRA, P. R. de, & PEREIRA, B. Exercício físico e estresse oxidativo. Efeitos do exercício físico intenso sobre a quimioluminescência urinária e malondialdeído plasmático. **Revista Brasileira de Medicina Do Esporte**, v.11, n.1, p.91-96. 2005.

PETRY ÉR, ALVARENGA ML, CRUZAT VF, TIRAPÉGUI J. Exercício físico e estresse oxidativo: mecanismos e efeitos. **Revista brasileira de Ciência e Movimento**, v.18, n.4, p.90-99. 2010.

SANTOS, MÂA. SANTOS, RP. Uso de suplementos alimentares como forma de melhorar a performance nos programas de atividade física em academias de ginástica. **Revista paulista de educação física**. v.16, n.2, p.174-185. 2002.

POSSEBON, J., & de OLIVEIRA, V. R. Consumo de suplementos na atividade física: uma revisão. **Disciplinarum Scientia|Saúde**, v.7, n.1, p.71-82. 2016.

CRUZAT, V. F., ROGERO, M. M., BORGES, M. C., & TIRAPÉGUI, J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. **Revista Brasileira de Medicina Do Esporte**, v.13, n.5, p.336-342. 2007.

NARDY RIBEIRO, J., PESSOTI BOF, G., & MAFFORT PACHECO, R. Fadiga muscular e intervenções por meio de suplementos ergogênicos: uma mini revisão bibliográfica. **Conjecturas**, v.23, n.1, p.86-107. 2023.