



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# N-acetilcisteína oral no tratamento do fenômeno de Raynaud secundário à esclerose sistêmica: ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego



Marcelo José Uchoa Correa, Henrique Ataíde Mariz,  
Luís Eduardo Coelho Andrade e Cristiane Kayser\*

Disciplina de Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 14 de março de 2014

Aceito em 18 de julho de 2014

On-line em 27 de agosto de 2014

#### Palavras-chave:

Esclerose sistêmica

Fenômeno de Raynaud

Estresse oxidativo

N-acetilcisteína

Tratamento

### R E S U M O

**Objetivo:** Avaliar a segurança e a eficácia da N-acetilcisteína (NAC) por via oral sobre o fluxo sanguíneo da microcirculação digital em pacientes com fenômeno de Raynaud (FRy) secundário à esclerose sistêmica (ES).

**Métodos:** Este foi um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, no qual 42 pacientes com ES receberam NAC oral na dose de 600 mg, três vezes ao dia (21 pacientes, idade média  $45,6 \pm 9,5$  anos) ou placebo (21 pacientes, idade média  $45,0 \pm 12,7$  anos) durante quatro semanas. O desfecho primário do estudo foi: melhora no fluxo sanguíneo da microcirculação cutânea antes e após estímulo frio avaliado pelo *laser Doppler imaging* (LDI) nas semanas 0 e 4. A frequência e a gravidade do FRy e o número de úlceras digitais também foram avaliados nas semanas 0 e 4. Os efeitos adversos foram registrados na quarta semana.

**Resultados:** Não houve mudança significativa no fluxo sanguíneo digital avaliado pelo LDI antes ou depois do estímulo frio após quatro semanas de NAC ou placebo. Ambos os grupos apresentaram melhora significativa na frequência e gravidade dos ataques de FRy, sem diferença entre os dois. O grupo placebo apresentou três úlceras digitais enquanto o grupo NAC não apresentou úlceras ao final do estudo. NAC foi bem tolerada e nenhum paciente descontinuou o tratamento.

**Conclusões:** NAC por via oral na dose de 1.800 mg/dia não demonstrou efeito vasodilatador sobre a microcirculação das mãos após quatro semanas de tratamento em pacientes com FRy secundário à ES.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [criskayser@terra.com.br](mailto:criskayser@terra.com.br) (C. Kayser).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.07.001>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Oral N-acetylcysteine in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Systemic sclerosis  
Raynaud's Phenomenon  
Oxidative stress  
N-acetylcysteine  
Treatment

**Objective:** To evaluate the safety and efficacy of N-acetylcysteine (NAC) orally on digital microcirculation blood flow in patients with Raynaud's phenomenon (RP) secondary to systemic sclerosis (SSc).

**Methods:** This was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in which 42 patients with SSc received oral NAC at a dose of 600 mg tid (21 patients, mean age  $45.6 \pm 9.5$  years) or placebo (21 patients, mean age  $45.0 \pm 12.7$  years) for four weeks. The primary endpoint was the change in cutaneous microcirculation blood flow before and after cold stimulation measured by laser Doppler imaging (LDI) at weeks 0 and 4. The frequency and severity of RP and the number of digital ulcers were also measured at weeks 0 and 4. The adverse events were recorded in the fourth week.

**Results:** There was no significant change in digital blood flow assessed by LDI before or after cold stimulus after four weeks of NAC or placebo. Both groups showed significant improvement in the frequency and severity of RP attacks, with no difference between the two groups. At the end of the study, the placebo group had three digital ulcers, while the NAC group showed no ulcers. NAC was well tolerated and no patient discontinued the treatment.

**Conclusions:** NAC orally at a dose of 1800 mg/day showed no vasodilator effect on hands' microcirculation after four weeks of treatment in patients with RP secondary to SSc.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por dano microvascular e fibrose da pele e de órgãos internos. O fenômeno de Raynaud (FRy) é uma das manifestações mais frequentes e mais precoces da ES. É caracterizado clinicamente por episódios reversíveis de vasoespasmos, geralmente limitados às mãos e/ou pés, desencadeados por exposição ao frio ou estresse emocional. Em pacientes com FRy secundário à ES, não somente anormalidades funcionais, mas também alterações estruturais, estão presentes na microcirculação, tornando os eventos vasoespásticos mais graves e podendo levar a complicações como ulcerações ou necrose tecidual.<sup>1</sup>

O tratamento farmacológico da vasculopatia periférica secundária à ES inclui o uso de vasodilatadores como os bloqueadores de canal de cálcio, nitratos e prostanoides, e inibidores da vasoconstrição como os antagonistas dos receptores da endotelina e bloqueadores do receptor  $\alpha$ -adrenérgico. Essas substâncias reduzem a frequência e a gravidade do FRy em pacientes com ES.<sup>2-5</sup> No entanto, nem sempre são totalmente eficazes e novas opções terapêuticas são desejáveis.

O estresse oxidativo, mediado pelo aumento da atividade dos radicais livres, tem sido implicado na patogênese e progressão da ES.<sup>6,7</sup> Os repetidos episódios de isquemia e reperfusão observados nesses pacientes acarretam ativação de células endoteliais, desequilíbrio na relação de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras e aumento de espécies reativas de oxigênio e outros produtos tóxicos. Essa cascata de eventos contribui de forma significativa para o dano vascular associado à doença e pode

também ativar os fibroblastos e as células do sistema imunológico.<sup>6,8</sup>

A N-acetilcisteína (NAC) é um composto de tiol (contendo sulfidril) com um potente efeito antioxidante. Como fonte de grupos sulfidril nas células, a NAC combate diretamente os radicais livres mediante interação com o radical hidroxila e peróxido de hidrogênio.<sup>9</sup> A NAC também age indiretamente mediante a indução da síntese de glutatona, cuja principal função é a remoção de radicais livres e defesa contra o estresse oxidativo.<sup>9-11</sup> Devido a essas propriedades, a NAC tem sido utilizada não só como um agente mucolítico em uma variedade de doenças respiratórias, mas também em condições caracterizadas pela diminuição da glutatona ou estresse oxidativo. A NAC mostrou ser capaz de melhorar o fluxo sanguíneo da microcirculação em tabagistas e a vasodilatação coronariana, além de aumentar a dilatação periférica dependente do endotélio em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco e de melhorar a função endotelial em pacientes em diálise.<sup>10,12-14</sup>

Em pacientes com ES alguns estudos abertos com altas doses de NAC endovenosa (EV) mostraram uma melhora significativa na perfusão sanguínea, redução da frequência e da gravidade do FRy, e redução do número de úlceras digitais ativas após a sua administração.<sup>15-17</sup> Entretanto, o uso EV e em infusão contínua e o elevado custo do tratamento limitam consideravelmente o seu uso. Apenas um ensaio clínico avaliou a NAC oral em pacientes com ES, mas o envolvimento vascular não foi avaliado.<sup>18</sup>

O presente estudo teve como objetivo avaliar a segurança e a eficácia da N-acetilcisteína via oral sobre o fluxo sanguíneo da microcirculação cutânea digital mediante monitoramento do fluxo sanguíneo da microcirculação por laser Doppler

imaging e sobre os sintomas clínicos do FRy em pacientes com FRy secundário à ES.

## Materiais e métodos

### Pacientes

Foram selecionados 42 pacientes segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia para ES de 1980,<sup>19</sup> ou os critérios de LeRoy e Medger para ES precoce de 2001.<sup>20</sup> Os pacientes foram consecutivamente recrutados do Ambulatório de Esclerose sistêmica do Hospital São Paulo (UNIFESP). Os critérios de inclusão foram: idade  $\geq 18$  anos, pelo menos seis ataques de FRy por semana, capilaroscopia periungueal com padrão SD (*scleroderma pattern*), duração da doença  $\leq 4$  anos a partir do primeiro sinal e sintoma típico da ES excluindo-se o FRy. Os critérios de exclusão foram a existência de ulceração ativa em polpa digital, tabagismo ativo, exposição ocupacional a ambientes frios e agentes vibratórios, hipertensão arterial sistêmica ou diabetes melito descontrolada, e evidência clínica de doença arterial proximal. Pacientes suspenderam vasodilatadores orais três dias antes da inclusão no estudo. Outros medicamentos permaneceram inalterados durante todo o estudo. Todos os indivíduos preencheram um termo de consentimento informado obtido de acordo com a Declaração de Helsinki. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP, e foi registrado no Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ACTRN12610000114044).

### Desenho do estudo

Este foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, realizado em 2009. Para minimizar a variação de temperatura, a inclusão de pacientes foi interrompida durante o verão (janeiro a março e dezembro). Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receberem, N-acetilcisteína 600mg ou placebo em uma cápsula idêntica, três vezes ao dia durante quatro semanas. A randomização e o cegamento foram realizados por um membro da equipe que não estava participando do estudo. Os pacientes foram avaliados em três visitas: uma visita de *screening* (uma ou duas semanas antes da randomização), na semana 0 (randomização), e após quatro semanas de tratamento.

### Desfechos

O desfecho primário foi a alteração no fluxo sanguíneo da microcirculação cutânea digital utilizando o laser Doppler imaging (LDI) nos tempos 0 e após quatro semanas de uso de NAC ou placebo. Os desfechos secundários foram: o número de úlceras digitais no final da avaliação e as mudanças na frequência e na gravidade dos ataques de FRy nos tempos 0 em relação a semana 4. Os efeitos adversos foram registrados na quarta semana.

### Avaliação do fluxo sanguíneo da microcirculação cutânea digital mediante laser Doppler imaging antes e após estímulo frio

Após aclimatação por 60 minutos em um laboratório com uma temperatura constante de  $24^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , o fluxo sanguíneo do dorso da falange distal dos quatro dedos da mão esquerda (excluindo-se o polegar) foi avaliado com o uso do aparelho laser Doppler imaging (Moor LDI-VR, Moor Instruments, Axminster, UK) antes e após estímulo frio (EF). Todos os indivíduos estavam em posição sentada com o braço esquerdo colocado sobre uma superfície plana ao nível do coração. Esse aparelho utiliza um sistema de emissão de laser vermelho hélio-neon de baixa intensidade (2,0 mW) operando com um comprimento de onda de 633 nm com aproximadamente 1 mm de penetração na superfície cutânea. O feixe de laser é direcionado a uma área selecionada da pele por um sistema de espelho localizado a uma distância de 40 cm da superfície cutânea sob um ângulo de  $45^{\circ}$ . Todas as imagens foram captadas com resolução de  $256 \times 256$  pixels e velocidade de 4 pixel/milissegundo com tempo de aquisição de 3 minutos e 15 segundos para cada imagem (área de  $10,4 \times 16,2$  cm). O fluxo sanguíneo do dorso dos quatro dedos foi determinado mediante o estabelecimento de quatro regiões de interesse (ROI) em cada dedo definidas como uma área englobando a articulação interfalângica proximal e incluindo o leito ungueal. O fluxo sanguíneo da área selecionada foi derivado com auxílio do aplicativo MoorLDI V5.2 e expresso em unidades arbitrárias de perfusão (PU) em relação a uma calibração interna padrão do aparelho o qual é diretamente proporcional ao produto da velocidade média e da concentração das células sanguíneas. O fluxo global médio das quatro falanges digitais (FFD) foi considerado para análise. Após a medida do FFD basal, os pacientes foram submetidos a um estímulo frio (EF) (submersão de ambas as mãos em água a  $15^{\circ}\text{C}$  por 1 minuto) (UNITEMP 116, Fanem, Brasil). Em seguida o FFD foi monitorado durante 30 minutos após o EF, incluindo os tempos 1 minuto (T1), 4 minutos e 15 segundos (T4), 10 minutos e 45 segundos (T10), 17 minutos e 15 segundos (T17), 20 minutos e 30 segundos (T20) e 27 minutos após o EF (T27).

### Avaliação clínica

A frequência e a gravidade dos ataques de FRy foram registrados diariamente em um diário padrão preenchido pelo paciente durante a semana anterior à semana 0 e durante a semana 4. Os pacientes foram instruídos a anotar imediatamente o evento e a gravidade dos ataques (pontuação em uma escala de 0 a 10) sempre que um ataque de FRy ocorria. O número de úlceras digitais foi contabilizado no início (semana 0) e ao final da quarta semana. Os efeitos adversos também foram registrados na quarta semana.

### Análise estatística

Todos os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão (DP). Para a comparação entre os grupos placebo e NAC

foram utilizados os testes t de Student pareado, Mann-Whitney ou teste qui-quadrado. Para a comparação dos valores de LDI, gravidade e frequência do FRY ao longo do tempo foi utilizado o ANOVA com medidas repetidas. Para todas as análises foi considerado o valor de significância  $< 0,05$ . A análise estatística foi realizada utilizando o software estatístico SPSS (versão 15.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL).

## Resultados

### Dados demográficos

Dos 42 pacientes com ES incluídos, 21 receberam NAC oral (idade média  $45,6 \pm 9,5$  anos) e 21 receberam placebo (idade média  $45,0 \pm 12,7$  anos) (tabela 1). Sete pacientes (16,6%) apresentavam a forma precoce da ES de acordo com os critérios de LeRoy e Medsger,<sup>20</sup> 14 (33,3%) apresentavam a forma cutânea limitada, e 21 (50%) a forma cutânea difusa. Conforme a tabela 1, não houve diferença nas características demográficas e clínicas entre os grupos NAC e placebo. Antes do início do estudo, 28 pacientes estavam usando bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina ou anlodipina), oito estavam em uso de inibidores da ECA, e cinco losartana. Não houve diferença significativa na idade, no sexo, na duração do FRY e na duração da doença entre os pacientes com forma cutânea difusa, forma cutânea limitada, e aqueles com ES precoce (dados não mostrados).

**Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes com ES**

	Grupo N-acetilcisteína (n = 21)	Grupo Placebo (n = 21)	p
Idade (anos)	$45,6 \pm 9,5$	$45,0 \pm 12,7$	0,863
Gênero M/F	21/0	20/1	1,000
Classificação			0,350
Difusa	9	12	
Limitada	8	6	
Precoce	4	3	
Duração do FRY (anos)	$5,5 \pm 1,9$	$4,9 \pm 1,6$	0,275
Duração da doença (anos)	$2,5 \pm 1,2$	$2,8 \pm 1,3$	0,442
FAN	17	14	0,392
Microcicatrices, reabsorção ou amputação digitais	8	6	0,578
Tratamento do FRY antes da inclusão			
Bloqueadores do canal de cálcio	16	12	-
Inibidor da ECA	3	5	-
Losartan	2	3	-
Sildenafil	1	0	-
Pentoxifilina	2	2	-

FRY, fenômeno de Raynaud; FAN, Anticorpos antinucleares positivos por imunofluorescência indireta em células HEp-2; ECA, enzima conversora de angiotensina.

### Fluxo sanguíneo da microcirculação cutânea digital e desfechos clínicos

Não houve diferença significativa entre os grupos NAC e placebo nos valores de FFD antes do estímulo frio (FFD  $318,5 \pm 204,5$  vs  $224,5 \pm 180,1$  PU, respectivamente;  $p = 0,122$ ) e após o EF ( $p = 0,432$  para T1;  $p = 0,164$  para T4;  $p = 0,269$  para T10;  $p = 0,616$  para T17;  $p = 0,344$  para T20;  $p = 0,150$  para T27) na avaliação no início do estudo.

Não houve diferença significativa nos valores de FFD medidos antes e em cada tempo após o EF quando comparados os valores da semana 0 e da semana 4 no grupo NAC (fig. 1A). No grupo placebo, também não houve diferença significativa no FFD antes e em cada tempo após o EF quando comparadas as semana 0 e a semana 4 (fig. 1B). Quando os pacientes com ES forma cutânea difusa, forma cutânea limitada e forma precoce foram avaliados em grupos separados também não houve diferença significativa nos valores de FFD após o tratamento com NAC ou placebo (dados não mostrados).

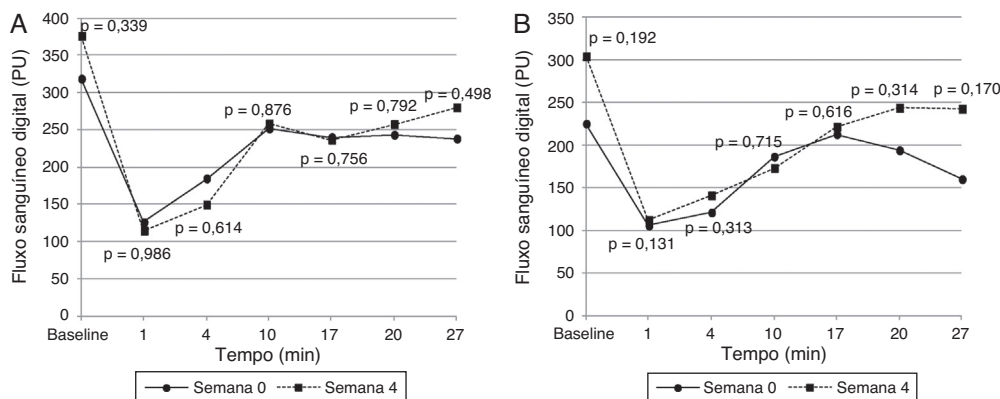
Ambos os grupos apresentaram melhora significativa na frequência e na gravidade das crises de FRY após quatro semanas de tratamento (tabela 2), sendo que não houve diferença significativa entre os dois grupos. A redução média da frequência de crises de FRY por semana foi de 5,9 no grupo placebo e de 5,1 no grupo NAC ( $p = 0,865$ ). A redução média na gravidade das crises de FRY foi de 1,7 no grupo placebo e de 3,0 no grupo NAC ( $p = 0,074$ ). Também não houve diferença significativa na frequência de crises de FRY ( $p = 0,428$ ) e na gravidade do FRY ( $p = 0,716$ ) entre o grupo NAC e placebo no início do estudo. O grupo placebo apresentou três novas úlceras digitais após quatro semanas de tratamento, enquanto o grupo NAC não apresentou novas úlceras digitais (tabela 2).

NAC oral foi geralmente bem tolerada sendo que dois pacientes apresentaram epigastralgia e uma, aumento no fluxo menstrual. No fim de quatro semanas, nenhum paciente descontinuou o tratamento. Não houve efeitos adversos no grupo placebo.

## Discussão

Este foi o primeiro estudo duplo-cego controlado por placebo para a avaliação da eficácia da N-acetilcisteína por via oral para o tratamento de FRY secundário à ES. O *laser Doppler imaging*, método que permite uma medida objetiva do fluxo sanguíneo microvascular, foi utilizado para a avaliação da resposta ao tratamento.<sup>12</sup> Após quatro semanas não observou-se alterações significativas no fluxo sanguíneo de polpas digitais antes ou após estímulo frio, tanto no grupo NAC quanto no grupo placebo. Curiosamente, ambos os grupos apresentaram melhora significativa na frequência de crises e na gravidade do FRY, confirmando a contribuição do efeito placebo em ensaios clínicos com pacientes de FRY.<sup>22,23</sup> NAC foi seguro e bem tolerado por quase todos os pacientes.

Várias alternativas são sugeridas para o tratamento de FRY secundário à ES.<sup>4,5,23,24</sup> Drogas vasodilatadoras convencionais, tais como bloqueadores do canal de cálcio, inibidores  $\alpha$ -adrenérgicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ACE), bloqueadores do receptor da angiotensina, inibidores de fosfodiesterases, e nitratos (geralmente tóxico)



**Figura 1 – Fluxo sanguíneo médio das quatro falanges digitais (FFD) medidos no início do estudo (semana 0) e após quatro semanas de tratamento com N-acetilcisteína (A) ou placebo (B) antes e em diferentes tempos após estímulo frio. Os valores de p correspondem a comparação entre a semana 0 e a semana 4.**

são atualmente utilizados para o tratamento do FRy com resultados heterogêneos.<sup>23-25</sup> Mais recentemente, os análogos das prostaglandinas e os antagonistas dos receptores de endotelina (bosentana) mostraram resultados promissores no tratamento e na prevenção de úlceras isquêmicas na ES.<sup>2,26</sup> No entanto, o uso EV e o custo mais elevado, limitam a utilização desses fármacos para os casos mais graves.

Apesar das evidências consideráveis de que o estresse oxidativo está envolvido na patogênese da ES, poucos estudos avaliaram os efeitos de antioxidantes orais no tratamento do FRy secundário à ES. Probuco, um poderoso agente antioxidante, levou à redução na frequência e na gravidade dos ataques de FRy em um estudo com 40 pacientes com FRy primário e secundário.<sup>27</sup> Em contraste, outro estudo não mostrou nenhum benefício após 10 semanas de tratamento com uma combinação de antioxidantes, micronutrientes e alopurinol, ou três semanas de vitamina E em pacientes com ES.<sup>28</sup>

Em condições caracterizadas por estresse oxidativo tais como a exposição crônica ao tabaco e doença cardíaca, e em situações clínicas em que os níveis de glutathione estão diminuídos, a NAC parece ser um componente eficaz como tratamento complementar.<sup>9</sup> Além das propriedades antioxidantes, a NAC oral parece ter também ação vasodilatadora sobre a microvasculatura, o que poderia resultar em um efeito benéfico sobre as alterações vasculares e os episódios de vasoespasmo em pacientes com ES. Além disso, adicionado à terapia padrão, NAC foi capaz de preservar a capacidade vital e DLco em pacientes com fibrose pulmonar idiopática.<sup>29</sup>

Em pacientes com ES, NAC endovenosa EV em altas doses tem sido sugerida como um tratamento útil e eficaz para o FRy. A eficácia e a tolerabilidade de um curso de cinco dias de infusão contínua de NAC em altas doses foi avaliada em um estudo aberto com 22 pacientes com ES.<sup>15</sup> Houve diminuição significativa na frequência e na gravidade dos ataques de FRy e no número de úlceras ativas após o tratamento. Também houve melhora da perfusão digital avaliada por pletismografia após o tratamento na maioria dos pacientes.

Mais recentemente, outros dois estudos avaliaram a eficácia de tratamento a longo prazo com NAC EV em pacientes com ES, com resultados positivos.<sup>16,17</sup> Em nosso serviço, realizamos também um estudo piloto com altas doses de NAC endovenosa em três pacientes com ES e úlceras isquêmicas ativas de extremidades.<sup>30</sup> Ao longo de dois meses, todos os pacientes apresentaram diminuição no diâmetro de pelo menos uma úlcera e dois deles apresentaram cicatrização completa de uma úlcera. O presente estudo avaliou a eficácia de NAC oral, em vez de NAC EV. Sabe-se que a molécula de NAC intacta tem uma biodisponibilidade oral baixa. Após uma dose oral, a maioria da NAC é metabolizada em outros compostos, tais como cisteína e sulfito inorgânico e credita-se a estes metabólitos a maioria da atividade e efeitos protetores da droga.<sup>9,31</sup> No entanto, não podemos excluir que a menor biodisponibilidade da NAC oral possa ter influenciado nossos resultados.

Nosso estudo tem algumas limitações, como sua curta duração e o pequeno tamanho da amostra. A dose de NAC usada também pode ter contribuído para a ausência de melhora observada no fluxo sanguíneo digital. A dose de 1,8

**Tabela 2 – Número e gravidade dos ataques de fenômeno de Raynaud e número de úlceras digitais antes e após quatro semanas de tratamento com N-acetilcisteína ou placebo**

	Grupo Placebo			Grupo N-acetilcisteína		
	Semana 0	Semana 4	p	Semana 0	Semana 4	p
Nº de ataques de FRy/semana	15,9 ± 12,7	10 ± 8,4 (-37%)	< 0,000	12,3 ± 13,8	7,2 ± 4,5 (-41%)	< 0,000
Gravidade do FRy	8,5 ± 2,0	6,8 ± 2,1 (-20%)	< 0,001	8,7 ± 1,1	5,7 ± 2,6 (-35%)	< 0,000
Nº de úlceras digitais	0	3	-	0	0	-

gramas por dia foi a mesma utilizada no ensaio clínico com NAC oral para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática.<sup>29</sup> A dose habitual de NAC como agente antioxidante e mucolítico na doença pulmonar obstrutiva crônica é muito mais baixa (geralmente 600 mg por dia). No entanto, em outras circunstâncias, tais como intoxicação por paracetamol, a dose de NAC utilizada é muito mais elevada.<sup>32</sup>

Nosso estudo foi realizado antes da publicação dos novos critérios de classificação da ES do ACR/EULAR de 2013.<sup>33</sup> Optamos por incluir pacientes com diagnóstico de ES precoce segundo os critérios de LeRoy e Medsger, com o objetivo de incluir pacientes com doença recente, nos quais um possível efeito da NAC poderia ser mais importante. Dos sete pacientes com ES precoce, apenas três preencheriam os novos critérios do ACR/EULAR de 2013.

Um achado importante deste estudo foi a melhora em relação aos resultados clínicos (número de ataques e gravidade do FRy) em ambos os grupos após tratamento com NAC ou placebo. Este fato confirma a contribuição de efeito placebo em pacientes que fazem parte de ensaios clínicos, o que foi demonstrado em estudos anteriores em pacientes com FRy.<sup>3,34-36</sup> Nesse contexto, nossos resultados reforçam a necessidade de se utilizar métodos objetivos mais sensíveis, tais como o LDI, para a avaliação do FRy e do fluxo sanguíneo da microcirculação em ensaios terapêuticos. Em um estudo anterior do nosso grupo, a técnica do LDI provou ser um método sensível e objetivo para a avaliação do fluxo sanguíneo digital nos pacientes com FRy secundário a ES.<sup>21</sup> O LDI tem a vantagem de ser um método não invasivo e que permite a medida da perfusão sanguínea sobre uma ampla área da superfície cutânea, proporcionando, assim, resultados mais reprodutíveis.<sup>21,37</sup>

O desenvolvimento de novas úlceras digitais é um importante desfecho em ensaios clínicos com FRy secundário à ES. No presente estudo, três pacientes no grupo placebo desenvolveram novas úlceras digitais, enquanto novas úlceras não foram observadas no grupo NAC. Apesar dessa observação favorável, a curta duração do estudo e o pequeno número de úlceras observadas não permitem conclusões definitivas sobre a capacidade da NAC de prevenir o desenvolvimento de úlceras. Estudos multicêntricos com um longo prazo de seguimento são necessários para melhor avaliar essa questão.

Em resumo, a NAC oral na dose de 1.800mg/dia não levou a um aumento significativo no fluxo sanguíneo da microcirculação cutânea digital neste estudo de curta duração em pacientes com FRy secundário à ES. Estudos adicionais com um período mais longo de tratamento e com doses mais elevadas de NAC são necessários para avaliar se a NAC oral pode promover algum benefício como uma terapia antioxidante no envolvimento vascular da ES.

## Financiamento

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 06/59073-3) e parcialmente pelos Fundos de Auxílio à Pesquisa e Ensino da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:587-96.
- Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1994;120:199-206.
- Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1841-7.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:620-8.
- Sampaio-Barros PD, Zimmermann AF, Müller C, de S, Borges CT, Freire EA, Maretta GB, et al. Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:258-75.
- Herrick AL, Matucci Cerinic M. The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidants in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:4-8.
- Servettaz A, Guilpain P, Goulvestre C, Chéreau C, Hercend C, Nicco C, et al. Radical oxygen species production induced by advanced oxidation protein products predicts clinical evolution and response to treatment in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1202-9.
- Sunderkötter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45Suppl3:33-5.
- Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern Med Rev*. 1998;3:114-27.
- Andrews NP, Prasad A, Quyyumi AA. N-acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:117-23.
- Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:251-60.
- Yilmaz H, Sahin S, Sayar N, Tangurek B, Yilmaz M, Nurkalem Z, et al. Effects of folic acid and N-acetylcysteine on plasma homocysteine levels and endothelial function in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2007;62:579-85.
- Sahin G, Yalcin AU, Akcar N. Effect of N-acetylcysteine on endothelial dysfunction in dialysis patients. *Blood Purif*. 2007;25:309-15.
- Lu Q, Bjorkhem I, Xiu RJ, Henriksson P, Freyschuss. N-acetylcysteine improves microcirculatory flow during smoking: new effects of an old drug with possible benefits for smokers. *Clin Cardiol*. 2001;24:511-5.
- Sambo P, Amico D, Giacomelli R, Matucci-Cerinic M, Salsano F, Valentini G, et al. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a pilot study. *J Rheumatol*. 2001;28:2257-62.
- Salsano F, Letizia C, Proietti M, Rossi C, Proietti AR, Rosato E, et al. Significant changes of peripheral perfusion and plasma adrenomedullin levels in N-acetylcysteine long term treatment of patients with sclerodermic Raynaud's phenomenon. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18:7761-70.

17. Rosato E, Borghese F, Pisarri S, Salsano F. The treatment with N-acetylcysteine of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers therapy in sclerodermic patients: a prospective observational study of 50 patients. *Clin Rheumatol.* 2009;28:1379-84.
18. Furst DE, Clements PJ, Harris R, Ross M, Levy J, Paulus HE. Measurement of clinical change in progressive systemic sclerosis: a 1 year double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine. *Ann Rheum Dis.* 1979;38:356-61.
19. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-90.
20. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28:1573-6.
21. Correa MJU, Andrade LEC, Kayser C. Comparison of laser Doppler imaging, fingertip lacticemia test, and nailfold capillaroscopy for assessment of digital microcirculation in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R157.
22. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum.* 1998;41:670-7.
23. Herrick A. Diagnosis and management of scleroderma peripheral vascular disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:89-114.
24. Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2006;5:125-8.
25. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005;112:2980-5.
26. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3985-93.
27. Denton CP, Bunce TD, Dorado MB, Roberts Z, Wilson H, Howell K, et al. Probucol improves symptoms and reduces lipoprotein oxidation susceptibility in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology.* 1999;38:309-15.
28. Herrick AL, Hollis S, Schofield D, Rieley F, Blann A, Griffin K, et al. A double-blind placebo-controlled trial of antioxidant therapy in limited cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:349-56.
29. Demdts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2229-42.
30. Kayser C, Luz KR, Rocha LF, Andrade LEC. Relato de caso. Tratamento de pacientes com úlceras isquêmicas secundárias à esclerose sistêmica com N-acetilcisteína endovenosa *Rev Bras Reumatol.* 2006;46:148-52.
31. Olsson B, Johansson M, Gabrielsson J, Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;34:77-82.
32. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985) *N Engl J Med.* 1988;319:1557-62.
33. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1747-55.
34. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:293-313.
35. Black CM, Halkier-Sørensen L, Belch JJ, Ullman S, Madhok R, Smit AJ, et al. Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled, dose-comparison study. *Br J Rheumatol.* 1998;37:952-60.
36. Schiopu E, Hsu VM, Impens AJ, Rothman JA, McCloskey DA, Wilson JE, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36:2264-8.
37. Murray AK, Moore TL, Manning JB, Taylor C, Griffiths CE, Herrick AL. Noninvasive imaging techniques in the assessment of scleroderma spectrum disorders. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1103-11.