



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 (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 ± 9.5 years) or placebo (21 patients, mean age 45.0 ± 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.¹

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 α -adrenérgico. Essas substâncias reduzem a frequência e a gravidade do FRy em pacientes com ES.²⁻⁵ 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.^{6,7} 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.^{6,8}

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.⁹ 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.⁹⁻¹¹ 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.^{10,12-14}

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.¹⁵⁻¹⁷ 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.¹⁸

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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3327044>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3327044>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)