

# BMJ Best Practice

## Fenômeno de Raynaud

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# **Tabela de Conteúdos**

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
<b>Tratamento</b>	<b>16</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	21
Novidades	48
<b>Acompanhamento</b>	<b>49</b>
Recomendações	49
Complicações	49
Prognóstico	51
<b>Diretrizes</b>	<b>52</b>
Diretrizes de tratamento	52
<b>Nível de evidência</b>	<b>53</b>
<b>Referências</b>	<b>57</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>64</b>

## Resumo

- ◇ O fenômeno de Raynaud (FR) é comum e afeta entre 1% e 3% da população.
- ◇ O diagnóstico é feito clinicamente: os dedos tornam-se brancos (pálidos) e, depois, azuis pela desoxigenação e/ou vermelhos por reperfusão; a palidez é bem demarcada.
- ◇ Em geral, o tratamento farmacológico não é necessário para o FR primário. Recomenda-se que o paciente se mantenha aquecido, abandone o hábito de fumar, exercite-se regularmente e evite estresse.
- ◇ O FR secundário pode ser grave, principalmente quando associado à esclerodermia. Outras doenças do tecido conjuntivo, malignidades e aterosclerose também podem ser a causa subjacente.
- ◇ As possíveis opções de tratamento para o FR secundário são os bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas do receptor da angiotensina, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), nitratos tópicos e sistêmicos, inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5) e prostaciclinas.
- ◇ As complicações no FR secundário incluem isquemia digital grave, gangrena, úlceras digitais e infecções.
- ◇ O alívio da dor pode ser um importante tratamento adjuvante. Há poucos dados sobre terapias complementares.

## Definição

O fenômeno de Raynaud (FR) é caracterizado pelo vasoespasma que faz com que os dedos mudem de cor para branco (palidez) devido à falta de fluxo sanguíneo, geralmente decorrente de temperaturas baixas. Em seguida, as áreas afetadas tornam-se azuis devido à desoxigenação e/ou vermelhas em consequência da reperfusão. Essa condição pode ser dolorosa e causar complicações.

## Epidemiologia

O fenômeno de Raynaud (FR) ocorre em aproximadamente 1% a 3% da população e é mais comum nas mulheres. A prevalência do FR primário varia com o sexo, o país e a exposição ocupacional à vibração. Um estudo de grande coorte realizado nos EUA encontrou sintomas em 9.6% das mulheres e 8.1% dos homens, dos quais 81% tinham FR primário.[3] Estudos com coortes menores conduzidos na Espanha[4] [5] e no Japão[6] estimaram a prevalência do FR entre 3.0% e 4.0%, com 90% apresentando FR primário.

## Etiologia

A causa do fenômeno de Raynaud (FR) primário é desconhecida. O vasoespasma é uma reação normal ao frio ou a mudanças de temperatura, mas está aumentado no FR primário. Vários fatores são regulados para cima no FR primário e ainda mais no secundário. Esses fatores incluem peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância P, neurocinina A, peptídeo intestinal vasoativo (PIV), receptores da serotonina e endotelina. As arteríolas dérmicas da pele não envolvida na esclerose sistêmica difusa apresentaram reatividade aumentada do adrenorreceptor, que é independente do endotélio.[7] Há uma associação entre a genética e o FR, mas essa relação parece ser poligênica e difere conforme a ancestralidade. No FR idiopático/primário, por exemplo, pode haver uma história familiar de FR primário ou secundário. Da mesma forma, no FR secundário pode haver uma história familiar de doenças do tecido conjuntivo, com ou sem FR, ou uma história familiar de FR idiopático.[8] [9] [10] [11] Glaucoma e enxaqueca também já foram associados ao FR. Acreditava-se que os betabloqueadores pudessem piorar o FR, mas atualmente isso parece pouco provável. Ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram que os betabloqueadores podem reduzir o vasoespasma, embora seu mecanismo de ação não tenha sido esclarecido. Essa redução nos sintomas pode indicar um mecanismo semelhante ao observado quando os betabloqueadores são usados na prevenção da enxaqueca.[12] [13]

## Fisiopatologia

O fenômeno de Raynaud (FR) é um vasoespasma reversível, que provoca palidez e cianose, e/ou rubor, especialmente nos dedos. Ele pode ocorrer também nos artelhos e, mais raramente, nas orelhas e no nariz. O surgimento do FR secundário pode anteceder uma doença do tecido conjuntivo, como uma esclerose sistêmica cutânea limitada, por vários anos ou coincidir com o aparecimento de uma esclerose sistêmica cutânea difusa ou de uma polimiosite. O FR pode ocorrer a qualquer momento com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome de Sjögren. Com frequência, ele é uma característica inicial de diversas doenças do tecido conjuntivo. O FR secundário é caracterizado por vasoespasma anormal, mas também são evidentes anormalidades endoteliais dos vasos sanguíneos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), endotelina e fator de crescimento endotelial vascular.[14] A produção de óxido nítrico também é alterada quando o endotélio é danificado, o que é importante no FR, especialmente na esclerose sistêmica. Nas doenças do tecido conjuntivo, o FR mais grave é associado com a esclerodermia, em que

os vasos sanguíneos sofrem espasmo. Contudo, ocorre uma proliferação intimal significativa e um fluxo limitado de sangue nos vasos sanguíneos afetados pela esclerodermia, o que piora os sintomas do FR.

## Classificação

### Fenômeno de Raynaud (FR) primário ou idiopático

FR não associado a uma causa subjacente.

### FR secundário

FR associado a uma causa subjacente, como doença do tecido conjuntivo (especialmente esclerose sistêmica, também conhecida como ES ou esclerodermia), vasculite, neoplasia maligna ou doença vascular periférica.

## Prevenção secundária

O risco de crises pode ser reduzido evitando-se o frio, usando roupas quentes, não fumando, fazendo exercícios e evitando estresse.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher saudável, com 18 anos, apresenta pontas dos dedos que, no frio, ficam brancas, depois azuis e vermelhas. Fora isso, ela está bem e não fuma. Esses sintomas vêm ocorrendo há 3 anos. A mãe dela tem fenômeno de Raynaud (FR). O restante da sua história e o exame físico não apresentam nada digno de nota. Seu hemograma completo está normal e ela apresenta resultado negativo para fator antinuclear (FAN). Ela tem FR primário.

### Caso clínico #2

Uma mulher de 50 anos apresentou mãos inchadas, FR de surgimento recente e deglutição difícil ao longo do ano passado. Os exames torácicos e abdominais não apresentam nada digno de nota. Ela não tem artrite inflamatória. Ela apresenta telangiectasia semelhante a pontos pequenos nas mãos e nos lábios. Ela tem resultado positivo para FAN e um padrão nucleolar. Capilares dilatados são observados no leito ungueal, em direção proximal às unhas, são visíveis em diversos dedos. Atualmente, ela tem uma úlcera digital. Ela sofre de esclerose sistêmica (esclerodermia).

## Outras apresentações

O fenômeno de Raynaud (FR) causa dor, desconforto e, às vezes, parestesia. Raramente, ocorrem úlceras nos dedos das mãos e dos pés (e, mais raramente, nas orelhas, no nariz, nas mãos, no punho e no antebraço). Os casos mais graves, em geral, ocorrem apenas quando o FR é secundário a uma causa subjacente, em especial nos casos de doenças do tecido conjuntivo, como esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren, artrite reumatoide ou polimiosite. O FR secundário é associado a vasculite, doença vascular periférica grave (como a doença de Buerger) e, raramente, a malignidades ou quimioterapia. Trauma por vibração (por exemplo, exposição ocupacional de operadores de britadeira) pode precipitar o FR. Essa forma de FR secundário é diferente das outras, no sentido de que não existe necessariamente um defeito fixo das paredes vasculares das artérias/arteríolas, enquanto nos outros FR secundários existem anormalidades vasculares potencialmente mais exacerbadas e disfunções endoteliais.<sup>[1] [2]</sup> Nas disfunções vasculíticas dos vasos médios, como poliarterite nodosa, e, às vezes, LES, pode ocorrer gangrena das pontas dos dedos ou do dedo todo.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A investigação deve incluir:

- Sintomas clínicos compatíveis com o fenômeno de Raynaud (FR)
- Anamnese para determinar a frequência/gravidade das crises
- História de tabagismo
- Revisão dos sistemas
- História familiar de FR e de outras doenças do tecido conjuntivo
- Exame físico com ênfase nas características do FR e de doenças do tecido conjuntivo associadas

- As investigações podem incluir hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, fator antinuclear, creatinina e urinálise
- Encaminhamento a um reumatologista ou outro especialista se necessário (ou seja, para determinar se o FR é secundário à doença do tecido conjuntivo e/ou para solicitar orientação em relação ao tratamento em caso de FR grave).

## História

O FR é diagnosticado após uma anamnese detalhada, que evidencia características de palidez dos dedos com subsequente cianose e/ou rubor. É normal que os dedos fiquem mosqueados ou cianóticos no frio; para fazer o diagnóstico, a palidez deve estar presente. A anamnese deve ter como foco:

- A localização (pontas dos dedos das mãos ou dos pés)
- Uma demarcação evidente de mudança de cor
- Cianose e/ou rubor no reaquecimento.

São indicadores de aumento da gravidade do FR: crises em clima quente (sem exposição ao frio ou ao ar-condicionado), FR de início tardio (>40 anos) e presença de complicações como úlceras digitais.

A revisão dos sistemas deve descartar causas secundárias, como doenças do tecido conjuntivo, que podem incluir artrite inflamatória, rigidez matinal, erupção cutânea, fotossensibilidade, alopecia, boca/olhos muito secos, edema dos dedos ou rigidez da pele, ou alteração significativa da motilidade esofágica/doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) significativa.

Deve-se investigar uma história familiar de FR e de outras doenças do tecido conjuntivo, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, polimiosite e artrite idiopática juvenil. Outras causas do FR secundário podem ser óbvias, como malignidades, exposição quimioterápica ou doença vascular periférica grave.

O FR pode ser confundido com outras doenças vasculares, mas nessas condições não ocorrem mudanças de coloração bifásicas ou trifásicas. O surgimento do FR primário é raro após os 40 anos e se dá, geralmente, na adolescência. Se o paciente for jovem e não houver sinais nem sintomas de doença do tecido conjuntivo, deve-se suspeitar de FR primário. Nesse caso, basta realizar uma boa anamnese e um bom exame físico.

## Exame

O exame físico deve incluir:

- Uma avaliação da saúde geral e da pressão arterial (PA)
- Sinais de doença do tecido conjuntivo
- Doença vascular periférica: o pulso periférico deve ser verificado. Se o FR parecer atípico (por exemplo, idade avançada para aparecimento dos sinais compatíveis com doença sistêmica), a pressão arterial deverá ser aferida nos dois braços para descartar discrepâncias significativas entre eles e deve-se verificar a existência de sopros nas carótidas. Arterite de células gigantes e arterite de Takayasu, por exemplo, podem ser acompanhadas de estreitamento dos grandes vasos, o que pode afetar a pressão arterial em um dos membros e produzir sopros nas carótidas.
- Ampliação com um otoscópio ou um oftalmoscópio para estudar o leito ungueal dos dedos das mãos. Um dermatoscópio pode ser usado e é uma técnica confiável para identificar



capilares anormais e doenças do tecido conjuntivo. Ele amplia a imagem 10 vezes e utiliza luz polarizada.[27]

- Evidências de complicações, incluindo úlceras digitais, nódulos digitais (plugs fibróticos decorrentes da isquemia), reabsorção dos tufos digitais, dedos isquêmicos em risco, gangrena das pontas ou de todo o dedo, infecção (incluindo osteomielite) ou autoamputação.
- O livedo reticular pode estar associado aos anticorpos antifosfolípidos (por exemplo, anticorpos anticardiolipina e anticoagulantes lúpicos).

O tratamento da doença do tecido conjuntivo concomitante é essencial para melhorar os desfechos no FR. A probabilidade de uma doença de tecido conjuntivo subjacente aumenta quando o surgimento ocorre depois dos 40 anos. O fator antinuclear fortemente positivo e/ou a presença de capilares visivelmente dilatados nos leitos ungueais também sugerem doença do tecido conjuntivo subjacente. Os capilares dilatados resultam de perda de capilares com hiperplasia secundária e hipertrofia dos vasos sanguíneos remanescentes. Esses capilares podem aparecer, à inspeção, como marcas distintas de caneta vermelha que são observadas, com frequência, em torno das cutículas.

O encaminhamento a um reumatologista deve ser considerado se o tratamento padrão for ineficaz e/ou se o FR for grave e houver complicações como úlceras digitais. Em geral, acredita-se que a presença de ulceração digital exclui um diagnóstico de fenômeno de Raynaud (FR) primário e que, nesses casos, deve-se investigar uma causa secundária.

O FR secundário pode anteceder uma doença do tecido conjuntivo, como uma esclerodermia sistêmica limitada, por vários anos ou coincidir com o aparecimento de uma esclerose sistêmica cutânea difusa ou de uma polimiosite. O FR pode ocorrer em qualquer estágio da artrite reumatoide, do lúpus eritematoso sistêmico ou da síndrome de Sjögren. Podem ocorrer complicações do FR secundário, como úlceras, nódulos digitais ou reabsorção dos tufos digitais.

## Investigações

Se o paciente apresentar um novo episódio de FR, tiver mais de 40 anos e/ou sua história ou seu exame físico sugerir causas secundárias, pode-se realizar os seguintes exames:

- Fator antinuclear (FAN) com título e padrão
- Hemograma completo
- Velocidade de hemossedimentação (VHS)
- Creatinina sérica
- Urinálise.

O paciente deve ser acompanhado se apresentar:

- FAN fortemente positivo
- Capilares dilatados no leito ungueal
- Padrão incomum de FAN, como um padrão anticentromérico
- VHS elevada (menos preditivo).

O acompanhamento deve ser realizado, já que 30% dos pacientes desenvolverão uma doença do tecido conjuntivo nos próximos 5 anos. Em particular, anticorpos anticentromeros e/ou capilares dilatados na região periungueal são fatores preditivos de esclerodermia.[28]

Raramente, o FR pode ser causado pela obstrução do fluxo sanguíneo por uma costela cervical. Isso pode ser identificado na radiografia torácica, embora essa investigação não seja feito rotineiramente nos pacientes com FR leve e seja solicitado apenas em casos de alto grau de suspeita.

Não é necessário realizar nenhuma investigação caso a história e o exame físico não indiquem a presença de nenhuma causa secundária de FR.

## Fatores de risco

### Fortes

#### mulheres

- O fenômeno de Raynaud (FR) primário é mais comum nas mulheres que nos homens.
- O FR secundário é mais comum nas mulheres (até 9:1) em condições como lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia e outras doenças do tecido conjuntivo.

#### história familiar

- No FR primário ou secundário, pode haver uma história familiar de FR ou de doença do tecido conjuntivo.[9] [10] [11]

#### doença do tecido conjuntivo

- O FR ocorre em 20% dos pacientes com artrite reumatoide,[15] 40% a 45% dos que têm lúpus eritematoso sistêmico (LES),[16] 13% a 17% dos portadores da síndrome de Sjögren,[17] [18] 10% dos que têm polimiosite,[19] >80% dos que apresentam doença mista do tecido conjuntivo[20] e >90% dos que têm esclerodermia.[21]

#### lesão por vibração

- A lesão por vibração é chamada também de síndrome da vibração de mãos e braços e ocorre com o uso repetido de aparelho vibratório portátil. A operação de britadeiras e outras causas de lesão por vibração aumentam o risco de desenvolver FR.[22] Ela pode causar dormência, formigamento e dor, e pode persistir mesmo depois de parar de exercer a profissão. Ocorre com mais frequência com ferramentas com uma determinada amplitude de aceleração e se usadas por períodos mais longos. Não há um teste diagnóstico, por isso a história e o FR observado podem ser úteis.[23]

#### Doença de Buerger

- A doença de Buerger é conhecida também como tromboangeíte obliterante. Ocorrem inflamações repetidas e trombose das artérias e arteríolas dos dedos. O tabagismo é um dos principais fatores de risco, mas até mascar tabaco oferece risco. A aterosclerose acelerada pode causar o FR, mas é frequente não haver Raynaud e, sim, dedos muito frios, geralmente com úlceras. É mais comum nos homens e, geralmente, entre os 20 e os 40 anos.[24] Um angiograma pode ser necessário para fazer o diagnóstico, inclusive com o uso da angiografia por ressonância magnética (ARM). Com o dano vascular, as artérias podem ter aparência de saca-rolhas, especialmente no punho ou no tornozelo. O diagnóstico é feito, frequentemente, por exclusão (depois de descartar endocardite, doenças do tecido conjuntivo e estados hipercoaguláveis). Provavelmente há um risco imunológico também, porém o abandono do hábito de fumar é obrigatório no tratamento. Fora isso, o tratamento não é padronizado, mas pode incluir medicamentos antiplaquetários, vasodilatadores e hipolipemiantes se

houver presença de úlceras; há também estudos com o uso de prostaglandina E1 (PGE1) por via oral e estreptoquinase.[25]

## **Fracos**

### **exposição prolongada ao frio/congelamento das extremidades**

- Há relatos de casos de aparecimento do FR depois da ocorrência de congelamento das extremidades.

### **clima mais frio**

- A prevalência do FR é mais alta nos climas mais frios.

### **tabagismo**

- O tabagismo pode exacerbar o FR.[26]

### **isquemia**

- A isquemia vascular (por exemplo, síndrome do roubo da subclávia ou doença vascular periférica) pode causar o FR.

### **enxaqueca**

- O FR pode ser mais comum nas pessoas que sofrem de enxaqueca.

### **glaucoma**

- O FR pode ser mais comum nas pessoas que têm glaucoma.

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco incluem sexo feminino, história familiar de fenômeno de Raynaud (FR)[11] e/ou de doença do tecido conjuntivo, presença de doença do tecido conjuntivo, lesão por vibração, exposição prolongada ao frio/congelamento das extremidades, clima mais frio, tabagismo, isquemia, doença de Buerger, glaucoma e enxaqueca.

#### **dor ou desconforto nos dedos (comum)**

- Sintoma manifesto comum.

#### **parestesia digital (comum)**

- As parestesias podem ocorrer quando os dedos estão a reaquecer. Porém, as parestesias são comuns e inespecíficas; sendo assim, o FR não deve ser considerado em um paciente com parestesia na mão sem uma história de palidez bem demarcada dos dedos.

#### **palidez dos dedos (comum)**

- Deve estar presente para que seja feito o diagnóstico de FR primário e secundário.

#### **descoloração vermelha e/ou azul dos dedos (comum)**

- Pelo menos uma deve estar presente para que seja feito o diagnóstico de FR primário e secundário.

**capilares dilatados no leito ungueal (comum)**

- Ocorre principalmente no FR secundário; se presente, o FR secundário deve ser considerado até prova em contrário.

**descoloração bem definida (comum)**

- Em todos os casos de FR existem áreas bem definidas de palidez, que depois apresentam cianose seguida por rubor.

**ampliação dos leitos ungueais (comum)**

- Frequentemente observa-se a presença de capilares dilatados nos leitos ungueais que parecem marcas de caneta vermelha em torno das cutículas. Esse achado é altamente específico do FR secundário, embora não seja sensível. Se positivo, auxilia no diagnóstico do FR secundário.[\[29\]](#)

**Outros fatores de diagnóstico****pirose (incomum)**

- Pode indicar FR secundário.

**disfagia (incomum)**

- Pode indicar FR secundário.

**mãos inchadas (incomum)**

- Pode indicar FR secundário.

**pele rígida (incomum)**

- Pode indicar FR secundário.

**artralgia (incomum)**

- Pode indicar FR secundário.

**fotossensibilidade (incomum)**

- Pode indicar FR secundário.

**úlceras orais/nasais (incomum)**

- Pode indicar FR secundário.

**alopécia (incomum)**

- Pode indicar FR secundário.

**erupção cutânea em forma de borboleta (incomum)**

- Pode indicar FR secundário.

**esclerodactilia (incomum)**

- Pode, raramente, ser uma complicação do FR frequente e de longa duração, mas se não se apresentar em um paciente com doença do tecido conjuntivo, a rigidez da pele é geralmente distal em relação às articulações interfalângicas proximais (ou seja, não se dá no dedo todo).

**telangiectasia (incomum)**

- Pode indicar FR secundário.

### **dor torácica pleurítica (incomum)**

- Pode indicar FR secundário.

### **úlceras digitais (incomum)**

- Uma conhecida complicação do FR. Em geral, acredita-se que a presença de ulceração digital exclui um diagnóstico de fenômeno de Raynaud (FR) primário e que, nesses casos, deve-se investigar uma causa secundária.

### **nódulos digitais (incomum)**

- Uma conhecida complicação do FR.

### **reabsorção dos tufos digitais (incomum)**

- Uma conhecida complicação do FR.

### **gangrena da ponta do dedo ou do dedo (incomum)**

- Uma conhecida complicação do FR.

### **lesões vermelhas dolorosas salientes nas pontas dos dedos (incomum)**

- Algumas vezes, as características do FR são acompanhadas de frieiras (perniose), mas essa é uma afecção à parte, com áreas vermelhas salientes nas pontas dos dedos das mãos ou dos pés no frio, frequentemente semelhantes ao congelamento das extremidades. Elas podem cicatrizar com descamação, podem ser dolorosas, podem ser cíclicas e, com frequência, são várias.

### **autoamputação (incomum)**

- Uma conhecida complicação do FR. Praticamente só ocorre no FR secundário.

## **Exames diagnóstico**

### **Primeiros exames a serem solicitados**

<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>
<b>diagnóstico clínico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não é necessário realizar nenhuma investigação caso a história e o exame físico não indiquem a presença de nenhuma causa secundária de FR.</li> </ul>	<b>características clínicas do FR</b>
<b>fator antinuclear (FAN)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve ser realizado em caso de suspeita de doença do tecido conjuntivo, especialmente lúpus eritematoso sistêmico (LES).</li> <li>• Normal no FR primário.</li> <li>• No FR secundário, frequentemente, é positivo com padrão centromérico.</li> <li>• Trinta por cento dos pacientes com FR que têm resultado positivo para FAN com padrão centromérico desenvolverão esclerodermia dentro de 5 anos.[28]</li> </ul>	<b>FAN fortemente positivo ou com padrão incomum, como centromérico ou nucleolar, é fortemente sugestivo de fenômeno de Raynaud (FR) secundário; porém, é comum observar resultados positivos para FAN na população geral</b>

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal no FR primário; pode ser anormal no FR secundário. Qualquer doença do tecido conjuntivo pode causar anemia. No LES, é comum ocorrerem citopenias.</li> </ul>	<b>normal no FR primário; pode apresentar baixa contagem de leucócitos, anemia e plaquetopenia no FR secundário</b>
<b>Velocidade de hemossedimentação (VHS)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal no FR primário; pode estar elevada no FR secundário.</li> </ul>	<b>normal no FR primário; pode estar elevada no FR secundário</b>
<b>creatinina</b>	<b>normal no FR primário; a creatinina pode estar elevada no FR secundário</b>
<b>urinálise</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal no FR primário; pode haver presença de eritrócitos e/ou proteínas no FR secundário, bem como no LES ou nas vasculites com glomerulonefrite ativa.</li> </ul>	<b>normal no FR primário; pode haver presença de eritrócitos e/ou proteínas no FR secundário</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Resposta normal ao frio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mãos normais podem ficar mosqueadas no frio. O fenômeno de Raynaud (FR) tem uma palidez clássica, bem demarcada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há exames de diferenciação.</li> </ul>
<b>Cianose/crioglobulinemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dedos azulados no frio, mas sem palidez na direção distal dos dedos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deteção de crioglobulinas circulantes.</li> </ul>
<b>Frieira (perniose)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os sintomas incluem prurido, eritema e ulceração.</li> <li>Uma resposta aguda a temperaturas baixas, mas que pode ser crônica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há exames de diferenciação.</li> </ul>
<b>Acrocianose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem isquemia (não há palidez nesta condição), caracterizada por descoloração vermelha-azulada simétrica e indolor, não paroxística, na maioria dos casos persistente, das mãos e, muitas vezes, dos pés. Ausência de palidez na anamnese (sem alteração de cor branca, bem demarcada).[1]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há exames de diferenciação.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Eritromelalgia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente provocada por calor.</li> <li>• Caracterizada por membros vermelhos, dolorosos, com queimação e aumento da temperatura da pele na área afetada.[1]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitose pode ser a causa subjacente.</li> </ul>
<b>Livedo reticular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pele com aspecto de renda púrpura nos membros.</li> <li>• Fluxo lento do sangue venoso.</li> <li>• Geralmente observado nas pernas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser positivo para anticorpos antifosfolípidos (por exemplo, anticorpos anticardiolipina e anticoagulantes lúpicos).</li> </ul>
<b>Síndrome do túnel do carpo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dormência e formigamento nas pontas dos dedos, sem palidez na direção distal dos dedos.</li> <li>• Condições associadas podem estar presentes: gravidez, hipotireoidismo, diabetes ou artrite reumatoide.</li> <li>• Na síndrome do túnel do carpo, os testes de Phalen e de Tinel são positivos. Ausência de mudança de cor na síndrome do túnel do carpo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudos de condução nervosa: desaceleração focal da velocidade de condução dos nervos sensoriais medianos pelo túnel do carpo (necessário apenas se os sintomas forem graves ou se houver perda da eminência tenar).</li> <li>• Pode apresentar hormônio estimulante da tireoide (TSH) e glicemia elevados, com anormalidades séricas de outras condições associadas.</li> </ul>
<b>Compressão da artéria subclávia por costela cervical ou outra causa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode desenvolver o FR, mas a isquemia é, com frequência, posicional com o braço acima da cabeça.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A radiografia torácica pode evidenciar a costela cervical. O rastreamento de rotina para o FR leve não exige essa investigação, já que é realizado somente quando há um alto grau de suspeita.</li> </ul>
<b>Síndrome do roubo da subclávia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em geral, sintomas e sinais de isquemia periférica unilateral.</li> <li>• Tontura, síncope e vertigem são comuns.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A ultrassonografia duplex mostra fluxo sanguíneo retrógrado e lesões oclusivas da arquitetura vascular.</li> </ul>



## Abordagem passo a passo do tratamento

Muitos casos de fenômeno de Raynaud (FR) não necessitam de tratamento farmacológico, exceto quando os sintomas se tornam graves. Primeiro devem ser consideradas intervenções não farmacológicas: por exemplo, manter-se aquecido<sup>1</sup>[C]Evidence e abandonar o hábito de fumar.<sup>2</sup>[C]Evidence Deve-se alertar o paciente para que evite lesões nos dedos, hidrate a pele seca e evite drogas que, sabidamente, exacerbam o FR, como cocaína e ergotamina.

Revisões sistemáticas dos tratamentos do FR concluíram que há evidências suficientes para o uso de bloqueadores dos canais de cálcio no FR e para o uso de iloprostá intravenosa nos casos graves de FR.<sup>[31]</sup> Também há evidências suficientes para o uso de inibidores de fosfodiesterase-5 (PDE-5)<sup>[33]</sup> e nitratos (oral ou tópico) para o FR,<sup>3</sup>[B]Evidence mas há pouca ou nenhuma evidência quanto a outros tratamentos.

O FR primário quase nunca é associado a danos irreversíveis dos tecidos. Consequentemente, se o FR for acompanhado de ulceração das pontas dos dedos ou de isquemia crítica, se o tratamento usual for ineficaz ou se houver suspeita de doença do tecido conjuntivo ou de outra doença subjacente, não só o tratamento é justificado, como também se deve encaminhar o paciente a um reumatologista.

### Tratamentos farmacológicos de primeira linha

Os objetivos do tratamento farmacológico são a redução da frequência, da gravidade e da duração das crises. Os dados obtidos de ensaios clínicos dão suporte, principalmente, aos 2 primeiros desfechos de tratamento. O tratamento farmacológico de primeira linha recomendado é feito com bloqueadores dos canais de cálcio.<sup>[31]</sup> Estudos demonstraram que esses medicamentos reduzem a frequência/gravidade das crises, na maioria dos casos em 30%.<sup>[38]</sup> Os agentes recomendados incluem nifedipino,<sup>4</sup>[A]Evidence nicardipino<sup>5</sup>[C]Evidence e agentes não tão bem estudados, inclusive anlodipino<sup>6</sup>[C]Evidence ou felodipino. O diltiazem deve ser oferecido como tratamento de terceira linha nesta classe.<sup>7</sup>[B]Evidence Os bloqueadores dos canais de cálcio não funcionam em todos os pacientes e podem causar efeitos colaterais como hipotensão, tontura, rubor e edema do tornozelo. Os bloqueadores dos canais de cálcio de ação rápida podem causar hipotensão ortostática e muitas pessoas com o FR são jovens que têm pressão arterial (PA) normal a baixa. No entanto, se o medicamento for bem tolerado e não estiver sendo eficaz, a dose poderá ser aumentada. Uma metanálise Cochrane também demonstrou que os bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos são eficazes no FR primário.<sup>[32]</sup>

### Tratamentos farmacológicos de segunda linha

Quando os bloqueadores dos canais de cálcio não derem resultado ou não forem bem tolerados, as alternativas incluem o antagonista do receptor da angiotensina II losartana,<sup>8</sup>[B]Evidence o inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS) fluoxetina,<sup>9</sup>[B]Evidence nitratos tópicos,<sup>3</sup>[B]Evidence alfabloqueadores,<sup>10</sup>[C]Evidence ou bloqueadores ganglionares. O captopril, inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), também pode ser usado como uma alternativa ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio,<sup>11</sup>[B]Evidence mas outros inibidores da ECA, como o quinapril, podem não ser eficazes.<sup>[55]</sup> No passado, bloqueadores ganglionares eram usados para tratar o FR, mas agora raramente são usados, pois há tratamentos mais eficazes e melhor tolerados para FR. Embora existam algumas evidências fracas que dão suporte ao uso de naftidrofurila no FR,<sup>12</sup>[C]Evidence este medicamento não é amplamente usado no tratamento do FR.



## Doença grave

Inibidores da PDE-5 orais (por exemplo, sildenafil, tadalafila, vardenafila e udenafila) podem ser usados em pacientes com FR secundária moderada a grave, ou quando tratamentos medicamentosos de primeira e segunda linhas falharam ou não são tolerados.[33] Dois estudos demonstraram resultados positivos com o uso de sildenafil no FR. Dois estudos demonstraram resultados positivos com o uso de sildenafil no FR. Um deles foi um estudo multicêntrico, que estudou pacientes não fumantes com esclerose sistêmica cutânea limitada e FR significativo; o outro foi um estudo cruzado de local único em pacientes com FR.[57] [58] A tadalafila também apresentou resultados positivos em um estudo do FR em pacientes com esclerodermia e doença mista do tecido conjuntivo que tinham pelo menos 4 crises por semana. O medicamento mostrou-se eficaz e também pareceu ajudar nas úlceras digitais, o que constituía um endpoint secundário.[59] Similarmente, ao examinar os resultados da vardenafila em comparação com placebo, em um estudo randomizado cruzado, houve uma redução no número de crises por semana, na duração cumulativa dessas crises e no Índice de Condição de Raynaud em 53 pacientes com FR primário ou secundário.[60] Um estudo com um inibidor da PDE-5 apresentou resultados negativos para o FR.[61] Um pequeno estudo cruzado comparando a udenafila, inibidor da PDE-5 (disponível atualmente apenas em um pequeno número de países) com anlodipino (um bloqueador dos canais de cálcio di-hidropiridínico) na FR não demonstrou diferença entre os dois medicamentos para desfechos primários e secundários.[62] No entanto, demonstrou melhores resultados no que diz respeito ao fluxo sanguíneo digital com a udenafila. Provavelmente, o estudo não dispunha de poder estatístico suficiente para mostrar diferenças, mas proporciona suporte à abordagem de que tanto os bloqueadores de canais de cálcio de di-hidropiridina quanto os inibidores da PDE-5 podem ser eficazes no tratamento de pacientes com FR que precisam de tratamento medicamentoso. Inibidores da PDE-5 de ação prolongada (por exemplo, tadalafila, udenafila) podem ser melhor tolerados que os inibidores de PDE-5 de curta duração, causando menos hipotensão e, talvez, melhor adesão.

As prostaciclinas intravenosas (especialmente iloprostá [31]) associadas a sildenafil oral[13][B]Evidence são usadas no tratamento das complicações do FR grave, como o risco de perda de dedos devido a isquemia e úlceras digitais. A eficácia desses medicamentos pode se manter por vários meses após o tratamento. Demonstrou-se que o tratamento reduz a frequência e a gravidade das crises, além de cicatrizar/evitar as úlceras digitais. Também foi observado que a atorvastatina reduz a formação de novas úlceras nos pacientes com FR secundário, e deve ser usada naqueles que têm ou já tiveram úlceras digitais.[63] A bosentana, um antagonista do receptor endotelial, também tem sido usada na prevenção de úlceras digitais. Na esclerodermia, a endotelina fica regulada para cima nas artérias digitais e na polpa dos dedos. Observou-se que ela reduz a incidência de novas úlceras em 30% a 50%. No entanto, não é superior aos cuidados habituais na cicatrização das úlceras existentes. Ela não demonstrou efeito sobre o FR em estudos de úlcera digital na esclerose sistêmica.[64] [65] [66] A aspirina pode ajudar a evitar a formação de microtrombos, mas não há estudos com esse medicamento no FR.

Se houver uma grande úlcera na ponta do dedo, então, deve-se considerar a existência de causas secundárias para o FR. Para algumas úlceras digitais, pode ser necessário realizar o desbridamento cirúrgico a fim de remover o tecido necrosado e/ou a infecção e promover a cicatrização. O tratamento com antibióticos não é necessário na maioria das úlceras digitais, mas deve ser considerado se elas estiverem infeccionadas. Com frequência, as infecções são ocasionadas por espécies de *Staphylococcus* presentes na pele. Usa-se cloxacilina ou cefalexina; eritromicina ou uma fluoroquinolona podem ser usadas para os pacientes alérgicos à penicilina. Se houver purulência visível, é recomendável obter uma amostra com swab para cultura e análise de sensibilidade antes de iniciar o tratamento com antibióticos. Se não houver evidência de infecção significativa, podem ser usados antibacterianos tópicos, mas eles

poderão atuar mais como barreira e lubrificante que como antibacteriano. Se, mesmo com o tratamento, ocorrer progressão para gangrena, pode ser necessário amputar o dedo.

Em geral, a iloprostá IV é considerada a prostaciclina de primeira linha, mas a formulação intravenosa não está disponível em muitos países e, geralmente, a formulação por via inalatória não é recomendada para esta indicação. O epoprostenol intravenoso pode ser usado como uma alternativa à iloprostá intravenosa. As prostaciclinas por via inalatória não são comumente usadas para o FR; porém, elas têm uma função no tratamento da hipertensão arterial pulmonar nas doenças do tecido conjuntivo e podem melhorar os sintomas do FR. Geralmente, as prostaciclinas orais não são estáveis e/ou bem absorvidas, e tendem a ser menos eficazes que a iloprostá IV.[67] [68]

## Outros tratamentos

A simpatectomia cirúrgica pode ser eficaz no tratamento do FR grave que não respondeu ao tratamento farmacológico. As técnicas disponíveis incluem bloqueio do gânglio estrelado ou do simpático lombar, simpatectomias proximais cervicais via cirurgia endoscópica, e simpatectomias palmar e/ou digital seletivas.[69] Essas técnicas podem não estar disponíveis em todos os centros. Se um bloqueio do gânglio estrelado ou do simpático lombar for bem-sucedido, isso pode indicar que a simpatectomia palmar ou digital seletiva pode ser eficaz. Embora isso seja raramente indicado, se bem-sucedida, ela pode ajudar no FR durante anos.

Para vários outros tratamentos, há poucas evidências ou conhecimento histórico. No entanto, alguns pacientes que têm FR secundário, complicado ou grave, podem querer experimentar tratamentos não comprovados depois que os padrões de cuidados habituais falharem. Terapias complementares e alternativas que têm sido investigadas em ensaios clínicos randomizados e controlados incluem óleo de prímula,[39] 14[C]Evidence ácidos graxos ômega-3,[71] 15[C]Evidence Ginkgo biloba,[72] [73] 16[C]Evidence biofeedback, acupuntura,[74] 17[C]Evidence laserterapia de baixa potência[75] 18[C]Evidence e luvas impregnadas com cerâmica.[30] 19[C]Evidence Uma revisão e metanálise dos medicamentos complementares e alternativos no tratamento do FR verificou que a maioria dos estudos era negativa, de baixa qualidade e anterior a 1990.[76] Contudo, considerando os riscos limitados associados a esses tratamentos, o seu uso como terapia adjuvante pode ser considerado nos pacientes com FR em qualquer estágio de gravidade, mesmo que os resultados sejam na maioria negativos ou que haja ausência geral de provas. A escolha do tratamento pode depender da preferência do paciente.

Um estudo envolvendo pacientes com FR que apresentaram deficiência de vitamina D demonstrou melhora na escala visual analógica com o uso de suplementação de vitamina D3 por via oral, comparado à suplementação com placebo.[77]

O alívio da dor é um componente importante do controle dos sintomas. Os algoritmos locais de controle da dor devem ser seguidos e o tratamento deve ser adequado à história médica e a todas as contraindicações relativas/absolutas. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), paracetamol e anticonvulsivantes devem ser considerados; preparações para uso tópico podem ser adequadas se a dor for bem localizada. Nos casos graves de doença recalcitrante, o uso de analgésicos opioides por via oral ou transdérmica pode ser necessário.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		( resumo )
<b>fenômeno de Raynaud (FR) secundário grave: isquemia crítica, com úlceras digitais ou risco de perda de dedos</b>		
	<b>1a</b>	<b>prostaciclina e/ou inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE-5)</b>
	<b>mais</b>	<b>tratamento de quadro clínico subjacente</b>
	<b>mais</b>	<b>atorvastatina</b>
	<b>adjunto</b>	<b>analgesia</b>
	<b>adjunto</b>	<b>aspirina</b>
	<b>adjunto</b>	<b>desbridamento cirúrgico</b>
	<b>adjunto</b>	<b>antibióticos sistêmicos</b>
	<b>adjunto</b>	<b>pomada antibacteriana tópica</b>
	<b>adjunto</b>	<b>bosentana</b>
	<b>2a</b>	<b>simpatectomia cirúrgica</b>
	<b>mais</b>	<b>tratamento de quadro clínico subjacente</b>
	<b>mais</b>	<b>atorvastatina</b>
	<b>adjunto</b>	<b>analgesia</b>
	<b>adjunto</b>	<b>aspirina</b>
	<b>adjunto</b>	<b>desbridamento cirúrgico</b>
	<b>adjunto</b>	<b>antibióticos sistêmicos</b>
	<b>adjunto</b>	<b>pomada antibacteriana tópica</b>
	<b>adjunto</b>	<b>bosentana</b>

Em curso		( resumo )
<b>fenômeno de Raynaud (FR) primário ou secundário leve</b>		
	<b>1a</b>	<b>tratamento de suporte</b>
	<b>adjunto</b>	<b>analgesia</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamentos complementares e alternativos</b>

Em curso		( resumo )
2a	bloqueadores dos canais de cálcio + tratamento de suporte	
adjunto	analgesia	
adjunto	tratamentos complementares e alternativos	
3a	inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou antagonista do receptor da angiotensina II + tratamento de suporte	
adjunto	analgesia	
adjunto	tratamentos complementares e alternativos	
3a	inibidor seletivo de recaptação da serotonina + tratamento de suporte	
adjunto	analgesia	
adjunto	tratamentos complementares e alternativos	
3a	nitrito tópico ou vasodilatador + tratamento de suporte	
adjunto	analgesia	
adjunto	tratamentos complementares e alternativos	
4a	alfabloqueador + tratamento de suporte	
adjunto	analgesia	
adjunto	tratamentos complementares e alternativos	

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

**fenômeno de Raynaud (FR)  
secundário grave: isquemia crítica,  
com úlceras digitais ou risco de  
perda de dedos**

#### 1a **prostaciclina e/ou inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE-5)**

##### **Opções primárias**

» **iloprostá**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

##### **OU**

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/min em infusão intravenosa inicialmente, aumentar em 2 nanogramas/kg/minuto a cada 15 minutos ou mais de acordo com a resposta. Use um cateter central permanente. O escalonamento da dose depende da tolerabilidade.

##### **OU**

» **sildenafil**: 12.5 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 100 mg/dia (administrados em 2-3 doses fracionadas)

##### **OU**

» **tadalafila**: 5-40 mg por via oral uma vez ao dia

##### **OU**

» **varidenafila**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

##### **Opções secundárias**

» **iloprostá**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**-ou-**

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/min em infusão intravenosa inicialmente, aumentar em 2 nanogramas/kg/minuto a cada 15 minutos ou mais de acordo com a resposta

## Agudo

Use um cateter central permanente. O escalonamento da dose depende da tolerabilidade.

--E--

» **sildenafil**: 12.5 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 100 mg/dia (administrados em 2-3 doses fracionadas)

-ou-

» **tadalafila**: 5-40 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **vardenafila**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Estudos demonstraram resultados positivos com o uso de sildenafil no FR.[57] [58] Em geral, um prostanóide não seria combinado com um inibidor da PDE-5 devido ao potencial para interações medicamentosas. Além disso, a combinação de uma prostaciclina com um inibidor da PDE-5 pode provocar hipotensão significativa. Contudo, se um paciente apresentar FR grave o suficiente para necessitar de tratamento com um prostanóide, ele deverá ser encaminhado a um centro especializado, onde um tratamento combinado poderá ser considerado. Na esclerose sistêmica, após falha dos bloqueadores dos canais de cálcio para FR grave a moderada, a adição ou troca pelos inibidores da PDE-5 seria considerada pelos especialistas.[78]

» Inibidores da PDE-5 de ação prolongada, como a tadalafila, também são usados. Embora uma dosagem de administração uma vez ao dia de tadalafila seja mais conveniente, ela apresentou resultados positivos para o FR apenas em um pequeno estudo cruzado,[59] mas não combinada a prostaciclina. Um estudo de vardenafila versus placebo para o FR mostrou que a vardenafila está associada a uma redução na frequência e na duração das crises do FR e no Índice de Condição de Raynaud.[60]

» As prostaciclina intravenosas (especialmente iloprostá[31]), por vezes em combinação com sildenafil oral,[13[B]Evidence são usadas no tratamento das complicações do FR grave, como o risco de perda de dedos devido a isquemia e úlceras digitais. A eficácia desses medicamentos pode se manter por vários meses após o tratamento.

» Ficou demonstrado que o tratamento apenas com prostaciclina reduz a frequência e a gravidade das crises, além de cicatrizar/

## Agudo

evitar as úlceras digitais. Em geral, a iloprostá IV é considerada a prostaciclina de primeira linha, mas a formulação intravenosa não está disponível em muitos países e, geralmente, a formulação por via inalatória não é recomendada para esta indicação. O epoprostenol intravenoso pode ser usado como uma alternativa à iloprostá intravenosa.

» As prostaciclinas por via inalatória não são comumente usadas para o FR; porém, elas têm uma função no tratamento da hipertensão arterial pulmonar nas doenças do tecido conjuntivo e podem melhorar os sintomas do FR. Geralmente, as prostaciclinas orais não são estáveis e/ou bem absorvidas, e tendem a ser menos eficazes que a iloprostá IV.[67] [68]

### **mais tratamento de quadro clínico subjacente**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O tratamento da doença subjacente que originou o FR secundário deve ser realizado após consulta com o especialista apropriado.

### **mais atorvastatina**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **atorvastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

» Foi observado que a atorvastatina reduz a formação de novas úlceras nos pacientes com FR secundário, e deve ser usada naqueles que têm ou já tiveram úlceras digitais.[63]

### **adjunto analgesia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral/retal a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

**Agudo**

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

**OU**

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

**OU**

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

### Opções secundárias

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

**OU**

» **oxicodona**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário; 10 mg por via oral (liberação prolongada) a cada 12 horas quando necessário

### Opções terciárias

» **fentanila transdérmica**: 12.5 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas, aumentar para 25 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas se necessário

» O alívio da dor é um componente importante do controle dos sintomas. Os vasodilatadores tratam a dor do FR se forem eficazes na redução da frequência, gravidade ou duração das crises. Não é comum usar analgésicos para o FR, mas eles podem ser necessários para tratar a dor decorrente de isquemia grave ou prolongada, ou complicações como gangrena e úlceras digitais.

» Os algoritmos locais de controle da dor devem ser seguidos e o tratamento deve ser adequado à história médica e a todas as contraindicações relativas/absolutas. Analgésicos simples, como paracetamol, e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser suficientes. Podem ser necessários narcóticos de ação rápida ou de ação prolongada. As úlceras digitais podem ser muito dolorosas; codeína ou oxicodona



## Agudo

podem ser indicadas. Raramente, a fentanila transdérmica é usada se outros opioides não forem eficazes ou não forem bem tolerados, geralmente nos pacientes com gangrena ou osteomielite. Simpatectomia local palmar e/ou digital é uma última opção.

### adjunto **aspirina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **aspirina**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

» A aspirina pode ajudar a evitar a formação de microtrombos.

### adjunto **desbridamento cirúrgico**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se houver uma grande úlcera na ponta do dedo, pode ser necessário realizar o desbridamento cirúrgico a fim de remover o tecido necrosado e/ou a infecção e promover a cicatrização. Se, mesmo com o tratamento, ocorrer progressão para gangrena, pode ser necessário amputar o dedo.

### adjunto **antibióticos sistêmicos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **cloxacilina**: 250-500 mg por via oral quatro vezes ao dia

**OU**

» **cefalexina**: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

#### Opções secundárias

» **eritromicina**: 250-500 mg por via oral quatro vezes ao dia

**OU**

» **ciprofloxacino**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia

» O tratamento com antibióticos não é necessário na maioria das úlceras digitais, mas deve ser considerado se elas estiverem infeccionadas. Com frequência, as

## Agudo

infecções são ocasionadas por espécies de *Staphylococcus* presentes na pele; cloxacilina ou cefalexina são escolhas comuns nesses casos. Em pacientes alérgicos à penicilina, a eritromicina ou uma fluoroquinolona podem ser consideradas. Se houver purulência visível, é recomendável obter uma amostra com swab para cultura e análise de sensibilidade antes de iniciar o tratamento com antibióticos.

» Se a infecção não remitir após 7 dias de tratamento (por exemplo, purulência contínua com descoloração), trate por mais 3 a 7 dias.

» Em caso de suspeita de osteomielite, procure a orientação de um infectologista.

### adjunto

#### **pomada antibacteriana tópica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **ácido fusídico tópico**: aplicar uma camada fina de pomada na úlcera duas vezes ao dia

**OU**

» **mupirocina tópica**: aplicar uma camada fina de pomada na úlcera duas vezes ao dia

**OU**

» **bacitracina/polimixina B tópica**: aplicar uma camada fina de pomada na úlcera duas vezes ao dia

» Se não houver evidência de infecção grave, os antibacterianos tópicos podem ser usados, mas eles poderão atuar mais como uma barreira e um lubrificante que como antibacterianos.

### adjunto

#### **bosentana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **bosentana**: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia por 1 mês, seguidos por 125 mg por via oral duas vezes ao dia daí em diante

» Pode ser usada para evitar a formação de novas úlceras digitais, principalmente nos pacientes que apresentam 4 ou mais úlceras digitais. Testes de função hepática devem ser realizados mensalmente durante o tratamento; a duração do tratamento

## Agudo

necessária para evitar o aparecimento de úlceras digitais é desconhecida, mas pode durar indefinidamente.[64] [65] [66]

### 2a simpatectomia cirúrgica

» A simpatectomia cirúrgica pode ser eficaz no tratamento do FR grave que não respondeu ao tratamento farmacológico. As técnicas disponíveis incluem bloqueio do gânglio estrelado ou do simpático lombar, simpatectomias proximais cervicais via cirurgia endoscópica, e simpatectomias palmar e/ou digital seletivas.[69] Essas técnicas podem não estar disponíveis em todos os centros. Se um bloqueio do gânglio estrelado ou do simpático lombar for bem-sucedido, isso pode indicar que a simpatectomia palmar ou digital seletiva pode ser eficaz. Embora isso seja raramente indicado, se bem-sucedida, ela pode ajudar no FR durante anos.

### mais tratamento de quadro clínico subjacente

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O tratamento da doença subjacente que originou o FR secundário deve ser realizado após consulta com o especialista apropriado.

### mais atorvastatina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **atorvastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

» Foi observado que a atorvastatina reduz a formação de novas úlceras nos pacientes com FR secundário, e deve ser usada naqueles que têm ou já tiveram úlceras digitais.[63]

### adjunto analgesia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral/retal a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

#### OU

» **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

## Agudo

OU

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

OU

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

OU

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

### Opções secundárias

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

OU

» **oxicodona**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário; 10 mg por via oral (liberação prolongada) a cada 12 horas quando necessário

### Opções terciárias

» **fentanila transdérmica**: 12.5 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas, aumentar para 25 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas se necessário

» O alívio da dor é um componente importante do controle dos sintomas. Os vasodilatadores tratam a dor do FR se forem eficazes na redução da frequência, gravidade ou duração das crises. Não é comum usar analgésicos para o FR, mas eles podem ser necessários para tratar a dor decorrente de isquemia grave ou prolongada, ou complicações como gangrena e úlceras digitais.

» Os algoritmos locais de controle da dor devem ser seguidos e o tratamento deve ser adequado à história médica e a todas as contraindicações relativas/absolutas. Analgésicos simples, como paracetamol, e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser suficientes. Podem ser

## Agudo

necessários narcóticos de ação rápida ou de ação prolongada. As úlceras digitais podem ser muito dolorosas; codeína ou oxicodona podem ser indicadas. Raramente, a fentanila transdérmica é usada se outros opioides não forem eficazes ou não forem bem tolerados, geralmente nos pacientes com gangrena ou osteomielite. Simpatectomia local palmar e/ou digital é uma última opção.

### adjunto **aspirina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **aspirina**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

» A aspirina pode ajudar a evitar a formação de microtrombos.

### adjunto **desbridamento cirúrgico**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se houver uma grande úlcera na ponta do dedo, pode ser necessário realizar o desbridamento cirúrgico a fim de remover o tecido necrosado e/ou a infecção e promover a cicatrização. Se, mesmo com o tratamento, ocorrer progressão para gangrena, pode ser necessário amputar o dedo.

### adjunto **antibióticos sistêmicos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **cloxacilina**: 250-500 mg por via oral quatro vezes ao dia

**OU**

» **cefalexina**: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

#### Opções secundárias

» **eritromicina**: 250-500 mg por via oral quatro vezes ao dia

**OU**

» **ciprofloxacino**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia

## Agudo

» O tratamento com antibióticos não é necessário na maioria das úlceras digitais, mas deve ser considerado se elas estiverem infeccionadas. Com frequência, as infecções são ocasionadas por espécies de *Staphylococcus* presentes na pele; cloxacilina ou cefalexina são escolhas comuns nesses casos. Em pacientes alérgicos à penicilina, a eritromicina ou uma fluoroquinolona podem ser consideradas. Se houver purulência visível, é recomendável obter uma amostra com swab para cultura e análise de sensibilidade antes de iniciar o tratamento com antibióticos.

» Se a infecção não remitir após 7 dias de tratamento (por exemplo, purulência contínua com descoloração), trate por mais 3 a 7 dias.

» Em caso de suspeita de osteomielite, procure a orientação de um infectologista.

### adjunto **pomada antibacteriana tópica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **ácido fusídico tópico**: aplicar uma camada fina de pomada na úlcera duas vezes ao dia

OU

» **mupirocina tópica**: aplicar uma camada fina de pomada na úlcera duas vezes ao dia

OU

» **bacitracina/polimixina B tópica**: aplicar uma camada fina de pomada na úlcera duas vezes ao dia

» Se não houver evidência de infecção grave, os antibacterianos tópicos podem ser usados, mas eles poderão atuar mais como uma barreira e um lubrificante que como antibacterianos.

### adjunto **bosentana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **bosentana**: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia por 1 mês, seguidos por 125 mg por via oral duas vezes ao dia daí em diante

» Pode ser usada para evitar a formação de novas úlceras digitais, principalmente

## Agudo

nos pacientes que apresentam 4 ou mais úlceras digitais. Testes de função hepática devem ser realizados mensalmente durante o tratamento; a duração do tratamento necessária para evitar o aparecimento de úlceras digitais é desconhecida, mas pode durar indefinidamente.<sup>[64] [65] [66]</sup>

## Em curso

**fenômeno de Raynaud (FR) primário ou secundário leve**

### 1a tratamento de suporte

- » Muitos pacientes com o FR não necessitam de tratamento, exceto quando os sintomas se tornam graves.
- » Primeiro devem ser consideradas intervenções não farmacológicas: por exemplo, manter-se aquecido<sup>1[C]Evidence</sup> e abandonar o hábito de fumar.
- » Deve-se alertar o paciente para que evite lesões nos dedos, hidrate a pele seca e evite drogas que, sabidamente, exacerbam o FR, como cocaína, ergotamina, clonidina e ciclosporina.
- » O tabagismo tende a piorar o FR.<sup>[79] 2[C]Evidence</sup>

### adjunto analgesia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

- » **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral/retal a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

- » **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

- » **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

**OU**

## Em curso

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

**OU**

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

### Opções secundárias

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

**OU**

» **oxicodona**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário; 10 mg por via oral (liberação prolongada) a cada 12 horas quando necessário

### Opções terciárias

» **fentanila transdérmica**: 12.5 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas, aumentar para 25 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas se necessário

» O alívio da dor é um componente importante do controle dos sintomas. Os vasodilatadores tratam a dor do FR se forem eficazes na redução da frequência, gravidade ou duração das crises. Não é comum usar analgésicos para o FR, mas eles podem ser necessários para tratar a dor decorrente de isquemia grave ou prolongada, ou complicações como gangrena e úlceras digitais.

» Os algoritmos locais de controle da dor devem ser seguidos e o tratamento deve ser adequado à história médica e a todas as contraindicações relativas/absolutas. Analgésicos simples, como paracetamol, e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser suficientes. Podem ser necessários narcóticos de ação rápida ou de ação prolongada. As úlceras digitais podem ser muito dolorosas; codeína ou oxicodona podem ser indicadas. Raramente, a fentanila transdérmica é usada se outros opioides não forem eficazes ou não forem bem tolerados, geralmente nos pacientes com gangrena ou osteomielite. Simpatectomia local palmar e/ou digital é uma última opção.



## Em curso

**adjunto tratamentos complementares e alternativos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Terapias complementares e alternativas que têm sido investigadas em ensaios clínicos randomizados e controlados incluem óleo de prímula,[39] 14[C]Evidence ácidos graxos ômega-3,[71] 15[C]Evidence Ginkgo biloba,[72] [73] 16[C]Evidence biofeedback, acupuntura,[74] 17[C]Evidence laserterapia de baixa potência[75] 18[C]Evidence e luvas impregnadas com cerâmica,[30] 19[C]Evidence mas a maioria desses ensaios não indicou diferença em relação ao placebo.

» Um estudo demonstrou que a suplementação com vitamina D3 por via oral pode ser benéfica (conforme medido na escala visual analógica) em pacientes com FR que apresentam deficiência de vitamina D em comparação com o placebo.[77]

» Uma revisão e metanálise dos medicamentos complementares e alternativos no tratamento do FR verificou que a maioria dos estudos era negativa, de baixa qualidade e anterior a 1990.[76] Contudo, considerando os riscos limitados associados a esses tratamentos, o seu uso como terapia adjuvante pode ser considerado nos pacientes com FR em qualquer estágio de gravidade. A escolha do tratamento pode depender da preferência do paciente.

**2a bloqueadores dos canais de cálcio + tratamento de suporte****Opções primárias**

» **nifedipino**: 10 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta, máximo de 180 mg/dia; 30-60 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

**OU**

» **nicardipino**: 20 mg por via oral três vezes ao dia, máximo de 120 mg/dia

**Opções secundárias**

» **felodipino**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

**OU**

## Em curso

» **anlodipino**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

**Opções terciárias**

» **diltiazem**: 30 mg por via oral (liberação imediata) quatro vezes ao dia, máximo de 360 mg/dia

» Primeiro devem ser consideradas intervenções não farmacológicas: por exemplo, manter-se aquecido<sup>1</sup>[\[C\]Evidence](#) e abandonar o hábito de fumar.

» Deve-se alertar o paciente para que evite lesões nos dedos, hidrate a pele seca e evite drogas que, sabidamente, exacerbam o FR, como cocaína, ergotamina, clonidina e ciclosporina.

» O tabagismo tende a piorar o FR.[\[79\]](#)  
[2\[C\]Evidence](#)

» O tratamento farmacológico de primeira linha recomendado é feito com bloqueadores dos canais de cálcio.[\[31\]](#) Estudos com bloqueadores dos canais de cálcio demonstraram que esses medicamentos reduzem a frequência/gravidade das crises, na maioria dos casos em 30%.[\[38\]](#) Os bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos são os mais estudados, particularmente o nifedipino<sup>4</sup>[\[A\]Evidence](#) ou nicardipino.<sup>5</sup>[\[C\]Evidence](#) Há menos evidências de eficácia com outros bloqueadores dos canais de cálcio.

» A maioria dos ensaios clínicos randomizados e controlados não mostrou melhora na gravidade das crises, mas as doses usadas foram bastante baixas.[\[38\]](#)

» Os bloqueadores dos canais de cálcio podem ser prescritos "quando necessários", como no tempo frio. Eles não funcionam para todos os pacientes, e há efeitos colaterais associados a eles (por exemplo, hipotensão, rubor, tontura, edema periférico), que podem levar à necessidade de outro tratamento medicamentoso.

**adjunto analgesia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

## Em curso

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral/retal a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

**OU**

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

**OU**

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

### Opções secundárias

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

**OU**

» **oxicodona**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário; 10 mg por via oral (liberação prolongada) a cada 12 horas quando necessário

### Opções terciárias

» **fentanila transdérmica**: 12.5 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas, aumentar para 25 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas se necessário

» O alívio da dor é um componente importante do controle dos sintomas. Os vasodilatadores tratam a dor do FR se forem eficazes na redução da frequência, gravidade ou duração das crises. Não é comum usar analgésicos para o FR, mas eles podem ser necessários para

## Em curso

tratar a dor decorrente de isquemia grave ou prolongada, ou complicações como gangrena e úlceras digitais.

» Os algoritmos locais de controle da dor devem ser seguidos e o tratamento deve ser adequado à história médica e a todas as contraindicações relativas/absolutas. Analgésicos simples, como paracetamol, e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser suficientes. Podem ser necessários narcóticos de ação rápida ou de ação prolongada. As úlceras digitais podem ser muito dolorosas; codeína ou oxicodona podem ser indicadas. Raramente, a fentanila transdérmica é usada se outros opioides não forem eficazes ou não forem bem tolerados, geralmente nos pacientes com gangrena ou osteomielite. Simpatectomia local palmar e/ou digital é uma última opção.

### adjunto tratamentos complementares e alternativos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Terapias complementares e alternativas que têm sido investigadas em ensaios clínicos randomizados e controlados incluem óleo de prímula,[39] 14[C]Evidence ácidos graxos ômega-3,[71] 15[C]Evidence Ginkgo biloba,[72] [73] 16[C]Evidence biofeedback, acupuntura,[74] 17[C]Evidence laserterapia de baixa potência[75] 18[C]Evidence e luvas impregnadas com cerâmica,[30] 19[C]Evidence mas a maioria desses ensaios não indicou diferença em relação ao placebo.

» Um estudo demonstrou que a suplementação com vitamina D3 por via oral pode ser benéfica (conforme medido na escala visual analógica) em pacientes com FR que apresentam deficiência de vitamina D em comparação com o placebo.[77]

» Uma revisão e metanálise dos medicamentos complementares e alternativos no tratamento do FR verificou que a maioria dos estudos era negativa, de baixa qualidade e anterior a 1990.[76] Contudo, considerando os riscos limitados associados a esses tratamentos, o seu uso como terapia adjuvante pode ser considerado nos pacientes com FR em qualquer estágio de gravidade. A escolha do tratamento pode depender da preferência do paciente.

### 3a inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou antagonista do

## Em curso

**receptor da angiotensina II + tratamento de suporte****Opções primárias**

» **losartana**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **captopril**: 25-150 mg por via oral três vezes ao dia

» Primeiro devem ser consideradas intervenções não farmacológicas: por exemplo, manter-se aquecido<sup>1</sup>[\[C\]Evidence](#) e abandonar o hábito de fumar.

» Deve-se alertar o paciente para que evite lesões nos dedos, hidrate a pele seca e evite drogas que sabidamente exacerbam o FR, como cocaína, ergotamina, clonidina e ciclosporina.

» O tabagismo tende a piorar o FR.[\[79\] 2\[C\]Evidence](#)

» Os inibidores da ECA ou antagonistas do receptor da angiotensina II são usados como tratamento de segunda linha, quando os bloqueadores dos canais de cálcio tiverem falhado ou não tiverem sido bem tolerados.

**adjunto****analgesia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral/retal a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

**OU**

## Em curso

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

**OU**

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

### Opções secundárias

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

**OU**

» **oxicodona**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário; 10 mg por via oral (liberação prolongada) a cada 12 horas quando necessário

### Opções terciárias

» **fentanila transdérmica**: 12.5 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas, aumentar para 25 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas se necessário

» O alívio da dor é um componente importante do controle dos sintomas. Os vasodilatadores tratam a dor do FR se forem eficazes na redução da frequência, gravidade ou duração das crises. Não é comum usar analgésicos para o FR, mas eles podem ser necessários para tratar a dor decorrente de isquemia grave ou prolongada, ou complicações como gangrena e úlceras digitais.

» Os algoritmos locais de controle da dor devem ser seguidos e o tratamento deve ser adequado à história médica e a todas as contraindicações relativas/absolutas. Analgésicos simples, como paracetamol, e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser suficientes. Podem ser necessários narcóticos de ação rápida ou de ação prolongada. As úlceras digitais podem ser muito dolorosas; codeína ou oxicodona podem ser indicadas. Raramente, a fentanila transdérmica é usada se outros opioides não forem eficazes ou não forem bem tolerados, geralmente nos pacientes com gangrena ou osteomielite. Simpatectomia local palmar e/ou digital é uma última opção.

## Em curso

**adjunto tratamentos complementares e alternativos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Terapias complementares e alternativas que têm sido investigadas em ensaios clínicos randomizados e controlados incluem óleo de prímula,[39] 14[C]Evidence ácidos graxos ômega-3,[71] 15[C]Evidence Ginkgo biloba,[72] [73] 16[C]Evidence biofeedback, acupuntura,[74] 17[C]Evidence laserterapia de baixa potência[75] 18[C]Evidence e luvas impregnadas com cerâmica,[30] 19[C]Evidence mas a maioria desses ensaios não indicou diferença em relação ao placebo.

» Um estudo demonstrou que a suplementação com vitamina D3 por via oral pode ser benéfica (conforme medido na escala visual analógica) em pacientes com FR que apresentam deficiência de vitamina D em comparação com o placebo.[77]

» Uma revisão e metanálise dos medicamentos complementares e alternativos no tratamento do FR verificou que a maioria dos estudos era negativa, de baixa qualidade e anterior a 1990.[76] Contudo, considerando os riscos limitados associados a esses tratamentos, o seu uso como terapia adjuvante pode ser considerado nos pacientes com FR em qualquer estágio de gravidade. A escolha do tratamento pode depender da preferência do paciente.

**3a inibidor seletivo de recaptação da serotonina + tratamento de suporte****Opções primárias**

» fluoxetina: 20-60 mg por via oral uma vez ao dia

» Primeiro devem ser consideradas intervenções não farmacológicas: por exemplo, manter-se aquecido 1[C]Evidence e abandonar o hábito de fumar.

» Deve-se alertar o paciente para que evite lesões nos dedos, hidrate a pele seca e evite drogas que, sabidamente, exacerbam o FR, como cocaína, ergotamina, clonidina e ciclosporina.

» O tabagismo tende a piorar o FR.[79] 2[C]Evidence

## Em curso

» Os inibidores seletivos de recaptação da serotonina podem ser usados como tratamento de terceira linha, quando outros medicamentos tiverem falhado ou não tiverem sido bem tolerados.

**adjunto analgesia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral/retal a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

**OU**

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

**OU**

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

**Opções secundárias**

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

**OU**

» **oxicodona**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário; 10 mg por via oral (liberação prolongada) a cada 12 horas quando necessário

**Opções terciárias**



## Em curso

» **fentanila transdérmica**: 12.5 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas, aumentar para 25 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas se necessário

» O alívio da dor é um componente importante do controle dos sintomas. Os vasodilatadores tratam a dor do FR se forem eficazes na redução da frequência, gravidade ou duração das crises. Não é comum usar analgésicos para o FR, mas eles podem ser necessários para tratar a dor decorrente de isquemia grave ou prolongada, ou complicações como gangrena e úlceras digitais.

» Os algoritmos locais de controle da dor devem ser seguidos e o tratamento deve ser adequado à história médica e a todas as contraindicações relativas/absolutas. Analgésicos simples, como paracetamol, e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser suficientes. Podem ser necessários narcóticos de ação rápida ou de ação prolongada. As úlceras digitais podem ser muito dolorosas; codeína ou oxicodona podem ser indicadas. Raramente, a fentanila transdérmica é usada se outros opioides não forem eficazes ou não forem bem tolerados, geralmente nos pacientes com gangrena ou osteomielite. Simpatectomia local palmar e/ou digital é uma última opção.

## adjunto

**tratamentos complementares e alternativos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Terapias complementares e alternativas que têm sido investigadas em ensaios clínicos randomizados e controlados incluem óleo de prímula,[39] 14[C]Evidence ácidos graxos ômega-3,[71] 15[C]Evidence Ginkgo biloba,[72] [73] 16[C]Evidence biofeedback, acupuntura,[74] 17[C]Evidence laserterapia de baixa potência[75] 18[C]Evidence e luvas impregnadas com cerâmica,[30] 19[C]Evidence mas a maioria desses ensaios não indicou diferença em relação ao placebo.

» Um estudo demonstrou que a suplementação com vitamina D3 por via oral pode ser benéfica (conforme medido na escala visual analógica) em pacientes com FR que apresentam deficiência de vitamina D em comparação com o placebo.[77]

» Uma revisão e metanálise dos medicamentos complementares e alternativos no tratamento

## Em curso

do FR verificou que a maioria dos estudos era negativa, de baixa qualidade e anterior a 1990.[76] Contudo, considerando os riscos limitados associados a esses tratamentos, o seu uso como terapia adjuvante pode ser considerado nos pacientes com FR em qualquer estágio de gravidade. A escolha do tratamento pode depender da preferência do paciente.

### 3a **nitrato tópico ou vasodilatador + tratamento de suporte**

#### Opções primárias

» **nitroglicerina tópica:** (2%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

» Primeiro devem ser consideradas intervenções não farmacológicas: por exemplo, manter-se aquecido<sup>1</sup>[C]Evidence e abandonar o hábito de fumar.

» Deve-se alertar o paciente para que evite lesões nos dedos, hidrate a pele seca e evite drogas que, sabidamente, exacerbam o FR, como cocaína, ergotamina, clonidina e ciclosporina.

» O tabagismo tende a piorar o FR.[79] 2[C]Evidence

» A nitroglicerina tópica pode ser usada como tratamento de terceira linha, quando outros medicamentos tiverem falhado ou não tiverem sido bem tolerados.

» Os inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5) de uso tópico também podem ser usados, mas eles não estão amplamente disponíveis atualmente e podem precisar ser especialmente formulados.

### adjunto **analgesia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol:** 500-1000 mg por via oral/retal a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno:** 300-400 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

## Em curso

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

**OU**

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

**OU**

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

**Opções secundárias**

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

**OU**

» **oxicodona**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário; 10 mg por via oral (liberação prolongada) a cada 12 horas quando necessário

**Opções terciárias**

» **fentanila transdérmica**: 12.5 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas, aumentar para 25 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas se necessário

» O alívio da dor é um componente importante do controle dos sintomas. Os vasodilatadores tratam a dor do FR se forem eficazes na redução da frequência, gravidade ou duração das crises. Não é comum usar analgésicos para o FR, mas eles podem ser necessários para tratar a dor decorrente de isquemia grave ou prolongada, ou complicações como gangrena e úlceras digitais.

» Os algoritmos locais de controle da dor devem ser seguidos e o tratamento deve ser adequado à história médica e a todas as contraindicações relativas/absolutas. Analgésicos simples, como paracetamol, e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser suficientes. Podem ser necessários narcóticos de ação rápida ou de ação prolongada. As úlceras digitais podem ser muito dolorosas; codeína ou oxicodona

## Em curso

## adjunto

podem ser indicadas. Raramente, a fentanila transdérmica é usada se outros opioides não forem eficazes ou não forem bem tolerados, geralmente nos pacientes com gangrena ou osteomielite. Simpatectomia local palmar e/ou digital é uma última opção.

**tratamentos complementares e alternativos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Terapias complementares e alternativas que têm sido investigadas em ensaios clínicos randomizados e controlados incluem óleo de prímula,[39] 14[C]Evidence ácidos graxos ômega-3,[71] 15[C]Evidence Ginkgo biloba,[72] [73] 16[C]Evidence biofeedback, acupuntura,[74] 17[C]Evidence laserterapia de baixa potência[75] 18[C]Evidence e luvas impregnadas com cerâmica,[30] 19[C]Evidence mas a maioria desses ensaios não indicou diferença em relação ao placebo.

» Um estudo demonstrou que a suplementação com vitamina D3 por via oral pode ser benéfica (conforme medido na escala visual analógica) em pacientes com FR que apresentam deficiência de vitamina D em comparação com o placebo.[77]

» Uma revisão e metanálise dos medicamentos complementares e alternativos no tratamento do FR verificou que a maioria dos estudos era negativa, de baixa qualidade e anterior a 1990.[76] Contudo, considerando os riscos limitados associados a esses tratamentos, o seu uso como terapia adjuvante pode ser considerado nos pacientes com FR em qualquer estágio de gravidade. A escolha do tratamento pode depender da preferência do paciente.

## 4a

**alfabloqueador + tratamento de suporte****Opções primárias**

» prazosina: 1 mg por via oral duas vezes ao dia

» Primeiro devem ser consideradas intervenções não farmacológicas: por exemplo, manter-se aquecido 1[C]Evidence e abandonar o hábito de fumar.

» Deve-se alertar o paciente para que evite lesões nos dedos, hidrate a pele seca e evite drogas que, sabidamente, exacerbam o FR, como cocaína, ergotamina, clonidina e ciclosporina.

## Em curso

» O tabagismo tende a piorar o FR.[79]  
2[C]Evidence

» Os alfabloqueadores podem ser usados como tratamento de quarta linha, quando todos os outros medicamentos tiverem falhado ou não tiverem sido bem tolerados.

**adjunto analgesia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral/retal a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

**OU**

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

**OU**

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

**Opções secundárias**

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

**OU**

» **oxicodona**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário; 10 mg por via oral (liberação prolongada) a cada 12 horas quando necessário

## Em curso

## Opções terciárias

» **fentanila transdérmica**: 12.5 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas, aumentar para 25 microgramas/hora (adesivo) aplicados a cada 72 horas se necessário

» O alívio da dor é um componente importante do controle dos sintomas. Os vasodilatadores tratam a dor do FR se forem eficazes na redução da frequência, gravidade ou duração das crises. Não é comum usar analgésicos para o FR, mas eles podem ser necessários para tratar a dor decorrente de isquemia grave ou prolongada, ou complicações como gangrena e úlceras digitais.

» Os algoritmos locais de controle da dor devem ser seguidos e o tratamento deve ser adequado à história médica e a todas as contraindicações relativas/absolutas. Analgésicos simples, como paracetamol, e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser suficientes. Podem ser necessários narcóticos de ação rápida ou de ação prolongada. As úlceras digitais podem ser muito dolorosas; codeína ou oxicodona podem ser indicadas. Raramente, a fentanila transdérmica é usada se outros opioides não forem eficazes ou não forem bem tolerados, geralmente nos pacientes com gangrena ou osteomielite. Simpatectomia local palmar e/ou digital é uma última opção.

## adjunto

**tratamentos complementares e alternativos**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Terapias complementares e alternativas que têm sido investigadas em ensaios clínicos randomizados e controlados incluem óleo de primula,[39] 14[C]Evidence ácidos graxos ômega-3,[71] 15[C]Evidence Ginkgo biloba,[72] [73] 16[C]Evidence biofeedback, acupuntura,[74] 17[C]Evidence laserterapia de baixa potência[75] 18[C]Evidence e luvas impregnadas com cerâmica,[30] 19[C]Evidence mas a maioria desses ensaios não indicou diferença em relação ao placebo.

» Um estudo demonstrou que a suplementação com vitamina D3 por via oral pode ser benéfica (conforme medido na escala visual analógica) em pacientes com FR que apresentam deficiência de vitamina D em comparação com o placebo.[77]

## Em curso

» Uma revisão e metanálise dos medicamentos complementares e alternativos no tratamento do FR verificou que a maioria dos estudos era negativa, de baixa qualidade e anterior a 1990.[76] Contudo, considerando os riscos limitados associados a esses tratamentos, o seu uso como terapia adjuvante pode ser considerado nos pacientes com FR em qualquer estágio de gravidade. A escolha do tratamento pode depender da preferência do paciente.

## Novidades

### Toxina botulínica tipo A

Não há grandes ensaios clínicos randomizados e controlados. Um pequeno ensaio clínico avaliou a eficácia das injeções locais de toxina botulínica tipo A em comparação ao placebo na melhora do fluxo sanguíneo para as mãos de pacientes com fenômeno de Raynaud (FR) secundário à esclerodermia. Ele revelou algum benefício em curto prazo, embora tenha questionado sua significância clínica, e o fluxo sanguíneo não foi significativamente diferente em 4 meses.[80] Uma revisão verificou 5 estudos com a toxina botulínica tipo A para tratar o FR.[81] Essa revisão reuniu séries de casos ou relatos de casos que mostram melhora da dor e redução no número de úlceras digitais. Veja, a seguir, um exemplo dos artigos revistos. Há uma série de casos de tratamento do FR com injeções de 50 a 100 unidades de toxina onabotulínica A (toxina botulínica A) nas áreas próximas à artéria digital ou no tecido perineurovascular do punho ou da palma distal.[82] As injeções melhoraram o fluxo sanguíneo, segundo medidas com Doppler antes e depois das injeções, e aliviaram a dor em 85%. Outro pequeno piloto também foi realizado usando toxina botulínica A.[83] Há necessidade de mais dados, como de um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC), para verificar se as injeções de toxina botulínica são superiores ao placebo. Outro estudo de um agente tópico (NXCL-4950) demonstrou melhora no Índice de Condição de Raynaud naqueles com um score de linha basal alto e melhor fluxo sanguíneo.[84]

### Cetanserina

Os ensaios clínicos sobre cetanserina no FR não demonstraram uma melhora consistente, portanto as evidências são insuficientes para recomendar seu uso.[85]

### Fasudil

Foi realizado um estudo com um inibidor da RhoA/Rho quinase (fasudil); ele não afetou a temperatura da pele nem o fluxo sanguíneo digital.[86]



## Recomendações

### Monitoramento

O fenômeno de Raynaud (FR) deve ser monitorado por análise regular dos sintomas e exame físico. Se houver suspeita de doença do tecido conjuntivo, deve ser realizada microscopia capilar dos leitos ungueais. Os pacientes com capilares anormalmente dilatados apresentam aumento do risco de evoluir para doença do tecido conjuntivo (especialmente esclerodermia) dentro de 3 a 5 anos.<sup>[28]</sup>

### Instruções ao paciente

O aconselhamento deve incluir:

- Permanecer aquecido (usar chapéu, no tempo frio usar luvas inteiriças, sem divisão para os dedos, e usar dispositivos de aquecimento, como aquecedores de mãos portáteis)
- Abandono do hábito de fumar
- Evitar estresse
- Praticar exercícios de forma regular, apesar de não haver evidência sugerindo que isso melhore o FR.

Diversos tratamentos farmacológicos do FR causam tontura, rubor ou, mais raramente, edema periférico (pés inchados) e palpitações. Se os efeitos colaterais forem intensos, atendimento médico deve ser procurado.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>necrose com gangrena</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
A necrose pode ocorrer no FR secundário, mas não no primário. Essa complicação resulta da progressão das úlceras digitais e da isquemia, e pode causar autoamputação ou exigir amputação cirúrgica. Nas úlceras digitais com esclerodermia, apenas 60% cicatrizam em 6 meses, com 1% a 2% necessitando de amputação. <sup>[66] [89]</sup>		
<b>autoamputação</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Pode ser consequência de isquemia digital grave e de necrose dos tecidos.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>úlceras digitais isquêmicas</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A probabilidade de desenvolver úlceras digitais aumenta com a duração da doença, provavelmente devido à piora da vasculopatia obliterativa. Em geral, acredita-se que a presença de ulceração digital exclui um diagnóstico de fenômeno de Raynaud (FR) primário e que, nesses casos, deve-se investigar uma causa secundária. As úlceras digitais isquêmicas ocorrem nas pontas dos dedos. O tratamento das úlceras digitais inclui o uso de prostaciclina e de inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5).<sup>[58]</sup> <sup>[67]</sup> Também foi estudada a prevenção de úlceras digitais com o uso da bosentana, um bloqueador do receptor da endotelina. Esse tratamento ainda não está amplamente disponível. Após a conclusão de um estudo negativo com a macitentan, apenas a bosentana apresentou dados comprovados sobre a redução do número de novas úlceras digitais em comparação ao placebo.<sup>[88]</sup> Descobriu-se que a atorvastatina produz uma redução no número de novas úlceras digitais (prevenção de úlceras, não cura) na esclerose sistêmica.<sup>[63]</sup></p>		
<b>úlceras digitais traumáticas</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>As úlceras traumáticas (particularmente na esclerodermia) localizam-se, com frequência, nas superfícies extensoras dos dedos. Áreas dobradas, com pouco tecido subcutâneo subjacente (como as superfícies extensoras das articulações interfalângicas proximais) são especialmente vulneráveis.</p> <p>Não é apropriado tratar as úlceras traumáticas com vasodilatadores. O tratamento deve visar a proteção dos dedos de outros traumas e cuidar das infecções superpostas à medida que elas surgem; frequentemente, a analgesia é necessária.</p>		
<b>reabsorção dos tufos digitais</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Risco moderado no FR secundário; não ocorre no primário. A isquemia provoca perda do tecido da polpa dos dedos e deve ser tratada com prostaciclina e inibidores da PDE-5.</p>		
<b>dedos isquêmicos em risco</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Os pacientes com isquemia grave devem ser tratados com prostaciclina intravenosa (IV), como iloprost ou epoprostenol, e sildenafil ou outros inibidores da PDE-5, como tadalafila e vardenafila. Se necessário, deve-se considerar o bloqueio simpático. As técnicas disponíveis incluem bloqueio do gânglio estrelado, simpatectomias proximais cervicais via cirurgia endoscópica, e simpatectomias palmar e/ou digital locais. Essas técnicas podem não estar disponíveis em todos os centros.</p>		
<b>nódulos digitais</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Os plugs fibróticos decorrentes de isquemia ocorrem no FR e devem ser tratados com prostaciclina e inibidores da PDE-5.</p>		
<b>celulite/osteomielite</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>As úlceras digitais podem infeccionar e necessitar de tratamento com antibióticos orais ou tópicos, além de cuidados apropriados das feridas.</p>		

## Prognóstico

### Prognóstico

A evolução pode variar tanto no fenômeno de Raynaud (FR) primário quanto no secundário. Os sintomas pioram no tempo frio, durante as mudanças sazonais, com alterações absolutas diárias na temperatura, e nos dias frios e úmidos. Não se manter aquecido e traumas nas áreas afetadas podem desencadear as crises, que podem durar desde vários minutos a algumas horas. Em várias pessoas que têm o FR primário, os sintomas podem tornar-se mais leves ou mesmo desaparecer com o tempo. Treze por cento dos pacientes de longa data desenvolvem mais tarde uma disfunção subjacente, como esclerodermia.<sup>[87]</sup>

20[C]Evidence

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis

**Publicado por:** European League Against Rheumatism

**Última publicação em:**  
2016

### América do Norte

#### Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails

**Publicado por:** Scleroderma Clinical Trials Consortium; Canadian Scleroderma Research Group

**Última publicação em:**  
2012

## Nível de evidência

1. Manter-se aquecido e o fenômeno de Raynaud (FR): a maioria dos médicos recomenda evitar o frio, se possível, para evitar as crises do FR, mas não há estudos que avaliem esses efeitos.[\[30\]](#)  
**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
2. Tabagismo e o risco de evoluir para fenômeno de Raynaud (FR): não há evidências da relação entre o tabagismo e o desenvolvimento do FR, mas clinicamente essa relação faz sentido. Não há ensaios clínicos randomizados e controlados sobre o abandono do hábito de fumar no FR, mas substâncias vasoconstritoras presentes na fumaça do cigarro provavelmente pioram o FR. A influência de confusão da aterosclerose nos fumantes (especialmente na população mais velha) tende a ter impacto negativo sobre os fatores de regulação para cima já existentes no FR.  
**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
3. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de qualidade moderada de que os nitratos tópicos reduzem a frequência e a gravidade das crises no FR primário e secundário, e que eles podem melhorar as úlceras digitais. Nitratos de uso oral, transdérmico ou tópico podem causar efeitos colaterais, como cefaleias, capazes de limitar seu uso.[\[34\]](#) [\[35\]](#) [\[36\]](#) [\[37\]](#)  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
4. Gravidade do fenômeno de Raynaud (FR) e nifedipino: há evidências de alta qualidade de que o nifedipino reduz a frequência e a gravidade das crises em 4 a 12 semanas, em comparação ao placebo.[\[39\]](#) [\[40\]](#) [\[41\]](#) [\[42\]](#) [\[43\]](#) [\[44\]](#) [\[45\]](#) Ele também melhora os sintomas gerais.  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
5. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de baixa qualidade de que o nicardipino reduziu a frequência das crises do FR em 8 semanas após recombinação em comparação com placebo, mas em um estudo randomizado não foram observadas diferenças significativas na gravidade das crises.[\[46\]](#) Em outro estudo, não foram observadas diferenças significativas na frequência, gravidade ou duração das crises com o nicardipino, em comparação ao placebo. Esse estudo não teve força suficiente para detectar uma diferença clinicamente importante nos desfechos.[\[47\]](#)  
**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
6. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR) e anlodipino: há evidências de baixa qualidade de que o anlodipino reduziu significativamente o número de crises agudas por semana, desde o período basal às 7 semanas (de 11.8 crises/semana no período basal para 8.6 crises/semana após

o tratamento;  $P < 0.001$ ), e de que ele reduziu a gravidade das crises desde o período basal (de um escore de desconforto de 7.8 no período basal para 5.1 após o tratamento). Contudo, falhas metodológicas foram evidentes nesse estudo.[48]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

7. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR) e diltiazem: há evidências de qualidade moderada de que o diltiazem reduziu significativamente o número de crises, em comparação com placebo (redução média de 22.9 crises/mês desde o período basal com diltiazem versus redução média de 4.6 crises/mês com placebo;  $P < 0.01$ ), e reduziu a duração das crises (redução média de 444 minutos/mês desde o período basal com diltiazem versus redução média de 160 minutos/mês com placebo;  $P < 0.01$ ) em um período de 8 semanas. Entre as falhas metodológicas inclui-se a falta da análise de intenção de tratamento.[49]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

8. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de qualidade moderada sobre os benefícios da losartana como tratamento do FR. Esse medicamento é aprovado para o tratamento da hipertensão, mas observou-se que ele atua bem no FR e é bem tolerado.[50] [51]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

9. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de qualidade moderada sobre os benefícios da fluoxetina. Existem dados de um estudo positivo para o tratamento do FR com o uso da fluoxetina, um inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS) aprovado para o tratamento da depressão e de alguns transtornos de ansiedade.[52]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

10. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de baixa qualidade de que a prazosina reduziu o número e a duração das crises do FR em 6 semanas após recombinação em comparação com placebo, mas no pequeno estudo cruzado não foram observadas diferenças significativas na gravidade das crises.[53]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

11. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de qualidade moderada sobre os benefícios do tratamento com captopril, provenientes de dados de um estudo positivo de captopril no FR primário.[51] [54] No entanto, uma metanálise não observou benefícios no FR primário

dos vasodilatadores, exceto os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo enalapril, buflomedil, beraprost, dazoxibeno e cetanserina.[45]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

12. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de baixa qualidade de que o oxalato de naftidrofurila reduziu a duração e a gravidade das crises do FR em 2 meses, além de reduzir o impacto destas sobre as atividades diárias. No entanto, as evidências para esse medicamento são limitadas.[56]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

13. Cura das úlceras digitais: há evidências de qualidade moderada de que a sildenafil cura as úlceras digitais. Dois estudos de fenômeno de Raynaud (FR) grave observaram que a sildenafil apresentou chance mais alta de curar as úlceras digitais que placebo; o mesmo foi observado em um estudo com a tadalafila.[59] No entanto, esses não foram desfechos primários nos estudos de fosfodiesterase-5 (PDE-5).[58] [59]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

14. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de baixa qualidade de que o óleo de prímula reduziu a frequência das crises do FR em um pequeno estudo (n = 21).[70]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

15. Ácidos graxos ômega-3 e o fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de baixa qualidade sobre os benefícios desse tratamento. O óleo de peixe mostrou aumentar a pressão digital sistólica e o tempo de aparecimento dos sintomas após exposição ao frio de pacientes com FR primário e secundário.[71]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

16. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de baixa qualidade de que o uso de Ginkgo biloba, um antioxidante fitoterápico, levou a uma redução no número de eventos semanais no FR primário.[72]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

17. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de baixa qualidade sobre os benefícios da acupuntura. Somente um pequeno estudo positivo foi conduzido no FR primário.[74]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

18. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de baixa qualidade para o uso da laserterapia de baixa intensidade. Somente um pequeno estudo (n = 47) foi conduzido com laserterapia de baixa intensidade no FR primário e secundário.[75]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

19. Gravidade/frequência do fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de baixa qualidade para o uso de luvas impregnadas com cerâmica.[30]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

20. Esclerodermia após o fenômeno de Raynaud (FR): há evidências de baixa qualidade para apoiar esse achado. Uma revisão sistemática de 10 estudos observacionais prospectivos, com um total de 639 sujeitos de pesquisa com FR primário, constatou que 13% desenvolveram esclerodermia subsequentemente.[87]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.



## Artigos principais

- Brand FN, Larson MG, Kannel WB, et al. The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham Study. *Vasc Med*. 1997;2:296-230.
- Walker KM, Pope J; participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC), Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails - a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:42-55.

## Referências

1. Herrick A. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:587-596. [Texto completo](#)
2. White CR, Haidekker MA, Stevens HY, et al. Extracellular signal-regulated kinase activation and endothelin-1 production in human endothelial cells exposed to vibration. *J Physiol*. 2004;555(Pt 2):565-572. [Texto completo](#)
3. Brand FN, Larson MG, Kannel WB, et al. The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham Study. *Vasc Med*. 1997;2:296-230.
4. Rodriguez Garcia JL, Saban Ruiz J. Raynaud's phenomenon [in Spanish]. *Rev Clin Esp*. 1989;184:311-321.
5. Riera G, Vilardell M, Vaque J, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol*. 1993;20:66-69.
6. Inaba R, Maeda M, Fujita S, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon and specific clinical signs related to progressive systemic sclerosis in the general population of Japan. *Int J Dermatol*. 1993;32:652-655.
7. Flavahan NA, Flavahan S, Liu Q, et al. Increased alpha2-adrenergic constriction of isolated arterioles in diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1886-1890. [Texto completo](#)
8. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*. 1993;5:773-784.
9. Pistorius MA, Planchon B, Schott JJ, et al. Heredity and genetic aspects of Raynaud's disease. *J Mal Vasc*. 2006;31:10-15.
10. Smyth AE, Hughes AE, Bruce IN, et al. A case-control study of candidate vasoactive mediator genes in primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:1094-1098. [Texto completo](#)
11. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1189-1191.

12. Eliasson K, Danielson M, Hylander B, et al. Raynaud's phenomenon caused by beta-receptor blocking drugs. Improvement after treatment with a combined alpha- and beta-blocker. *Acta Med Scand*. 1984;215:333-339.
13. Brotzu G, Falchi S, Mannu B, et al. The importance of presynaptic beta receptors in Raynaud's phenomenon. *J Vasc Surg*. 1989;9:767.
14. Herrick A. Treatment of Raynaud's phenomenon: new insights and developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5:168-174.
15. Pope JE, Al-Bishri J, Al-Azem H, et al. The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:2329-2333.
16. Lalani S, Pope J, de Leon F, et al. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol*. 2010;37:38-44.
17. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:96-106.
18. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002;29:726-730.
19. Parodi A, Caproni M, Marzano AV, et al. Dermatomyositis in 132 patients with different clinical subtypes: cutaneous signs, constitutional symptoms and circulating antibodies. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:48-51.
20. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31:465-481.
21. Hong P, Pope JE, Ouimet JM, et al. Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:508-513.
22. Taylor W. Hand-arm vibration syndrome: a new clinical classification and an updated British standard guide for hand transmitted vibration. *Br J Ind Med*. 1988;45:281-282.
23. Harada N, Mahbub MH. Diagnosis of vascular injuries caused by hand-transmitted vibration. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008;81:507-518.
24. Malecki R, Zdrojowy K, Adamiec R. Thromboangiitis obliterans in the 21st century - a new face of disease. *Atherosclerosis*. 2009;206:328-334.
25. Paraskevas KI, Liapis CD, Briana DD, et al. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): searching for a therapeutic strategy. *Angiology*. 2007;58:75-84.
26. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, et al. Smoking, alcohol consumption, and Raynaud's phenomenon in middle age. *Am J Med*. 2007;120:264-267.

27. Moore TL, Roberts C, Murray AK, et al. Reliability of dermoscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:542-547.
28. Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:752-760.
29. Baron M, Bell M, Bookman A, et al. Office capillaroscopy in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006;26:1268-1274.
30. Ko GD, Berbrayer D. Effect of ceramic-impregnated "thermoflow" gloves on patients with Raynaud's syndrome: randomized, placebo-controlled study. *Altern Med Rev*. 2002;7:328-335. [Texto completo](#)
31. Huisstede BM, Hoogvliet P, Paulis WD, et al. Effectiveness of interventions for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92:1166-1180.
32. Ennis H, Hughes M, Anderson ME, et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 25;2:CD002069. [Texto completo](#)
33. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1696-1699.
34. Teh LS, Manning J, Moore T, et al. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*. 1995;34:636-641.
35. Franks AG Jr. Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease. *Lancet*. 1982;1:76-77.
36. Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:870-877. [Texto completo](#)
37. Hummers LK, Dugowson CE, Dechow FJ, et al. A multi-centre, blinded, randomised, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1962-1967.
38. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:145-150. [Texto completo](#)
39. Challenor VF, Waller DG, Hayward RA, et al. Vibrotactile sensation and response to nifedipine dose titration in primary Raynaud's phenomenon. *Angiology*. 1989;40:122-128.
40. Raynaud's Treatment Study Investigators. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon: results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2000;160:1101-1108. [Texto completo](#)
41. Sarkozi J, Bookman AA, Mahon W, et al. Nifedipine in the treatment of idiopathic Raynaud's syndrome. *J Rheumatol*. 1986;13:331-336.

42. Corbin DO, Wood DA, Macintyre CC, et al. A randomized double blind cross-over trial of nifedipine in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. *Eur Heart J*. 1986;7:165-170.
43. Gjorup T, Kelbaek H, Hartling OJ, et al. Controlled double-blind trial of the clinical effect of nifedipine in the treatment of idiopathic Raynaud's phenomenon. *Am Heart J*. 1986;111:742-745.
44. Waller DG, Challenor VF, Francis DA, et al. Clinical and rheological effects of nifedipine in Raynaud's phenomenon. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;22:449-454. [Texto completo](#)
45. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD006687. [Texto completo](#)
46. French Cooperative Multicenter Group for Raynaud Phenomenon. Controlled multicenter double-blind trial of nicardipine in the treatment of primary Raynaud phenomenon. *Am Heart J*. 1991;122:352-355.
47. Wollersheim H, Thien T. Double-blind placebo-controlled crossover study of oral nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18:813-818.
48. La Civita L, Pitaro N, Rossi M, et al. Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Clin Drug Invest*. 1997;13:126-131.
49. Rhedda A, McCans J, Willan AR, et al. A double blind controlled crossover randomized trial of diltiazem in Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol*. 1985;12:724-727.
50. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:2646-2655. [Texto completo](#)
51. Wood HM, Ernst ME. Renin-angiotensin system mediators and Raynaud's phenomenon. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1998-2002.
52. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1038-1043. [Texto completo](#)
53. Wollersheim H, Thien T, Fennis J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40:219-225.
54. Rustin MH, Almond NE, Beacham JA, et al. The effect of captopril on cutaneous blood flow in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol*. 1987;117:751.
55. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3837-3846. [Texto completo](#)
56. Davinroy M, Mosnier M. Double-blind clinical evaluation of naftidrofuryl in Raynaud's phenomenon [in French]. *Sem Hop Paris*. 1993;69:1322-1326.

57. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:775-782. [Texto completo](#)
58. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005;112:2980-2985. [Texto completo](#)
59. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:2420-2428.
60. Caglayan E, Axmann S, Hellmich M, et al. Vardenafil for the treatment of Raynaud phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Intern Med.* 2012;172:1182-1184.
61. De LaVega AJ, Derk CT. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of Raynaud's: a novel indication. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:23-29.
62. Lee EY, Park JK, Lee W, et al. Head-to-head comparison of udenafil vs amlodipine in the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: a double-blind, randomized, cross-over study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:658-664.
63. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol.* 2008;35:1801-1808.
64. Varga J. New hope for systemic sclerosis patients with digital ulcers. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7:127.
65. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3985-3993. [Texto completo](#)
66. Seibold JR, Matucci-Cerinic M, Denton CP, et al. Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(suppl II):90.
67. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1992;19:1407-1414.
68. Wigley FM, Wise RA, Seibold 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.
69. Wasserman A, Brahn E. Systemic sclerosis: bilateral improvement of Raynaud's phenomenon with unilateral digital sympathectomy. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:137-146.
70. Belch JJ, Shaw B, O'Dowd A, et al. Evening primrose oil (Efamol) in the treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind study. *J Thromb Haemost.* 1985;54:490.
71. DiGiacomo RA, Kremer JM, Shah DM. Fish-oil dietary supplementation in patients with Raynaud's: a double-blind, controlled, prospective study. *Am J Med.* 1989;68:158-164.

72. Muir AH, Robb R, McLaren M, et al. The use of Ginkgo biloba in Raynaud's disease: a double-blind placebo controlled trial. *Vasc Med*. 2002;7:265-267.
73. Bredie SJ, Jong MC. No significant effect of ginkgo biloba special extract EGb 761 in the treatment of primary Raynaud phenomenon: a randomized controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59:215-221.
74. Appiah R, Hiller S, Caspary L, et al. Treatment of primary Raynaud's syndrome with traditional Chinese acupuncture. *J Intern Med*. 1997;241:119.
75. Al-Awami M, Schillinger M, Maca T, et al. Low-level laser therapy treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Vasa*. 2004;33:25-29.
76. Malenfant D, Catton M, Pope JE. The efficacy of complementary and alternative medicine in the treatment of Raynaud's phenomenon: a literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:791-795.
77. Hélou J, Moutran R, Maatouk I, et al. Raynaud's phenomenon and vitamin D. *Rheumatol Int*. 2013;33:751-755.
78. Walker KM, Pope J; participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC), Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails - a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:42-55.
79. Pope JE, Black C, Matucci-Cerinic M, et al. Functional correlates of reduction of digital ulcers by bosentan therapy in patients with systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheum*. 2006;54(suppl):S740. [Texto completo](#)
80. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, et al. The therapeutic efficacy of botulinum toxin in treating scleroderma-associated Raynaud's phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1661-1669.
81. Iorio ML, Masden DL, Higgins JP. Botulinum toxin A treatment of Raynaud's phenomenon: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:599-603.
82. Neumeister MW, Chambers CB, Herron MS, et al. Botox therapy for ischemic digits. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:191-201.
83. Jenkins SN, Neyman KM, Veledar E, et al. A pilot study evaluating the efficacy of botulinum toxin A in the treatment of Raynaud phenomenon. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:834-835. [Texto completo](#)
84. Kim DC, Lee CE. NXCL-4950, a novel composite applicable to peripheral skin, is capable of increasing skin temperature by enhancing capillary circulation. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:244-250.
85. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000954. [Texto completo](#)

86. Fava A, Wung PK, Wigley FM, et al. Efficacy of Rho kinase inhibitor fasudil in secondary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:925-929.
87. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med*. 1998;158:595-600. [Texto completo](#)
88. Khanna D, Denton C, Merkel PA, et al. Macitentan in systemic sclerosis associated with ischemic digital ulcers: results from two large randomized controlled trials. *JAMA*. In press.
89. Black C, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis: open-label extension to a double-blind trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(suppl II):384.



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Janet Pope, MD, MPH, FRCPC**

---

Professor of Medicine

Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Western Ontario, Schulich School of Medicine and Dentistry, Head, Division of Rheumatology, St. Joseph's Health Care, London, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: JP has consulted for Actelion, Bayer, Merck, and Pfizer.

### // Colegas revisores:

#### **Ariane L. Herrick, MD FRCP**

---

Reader in Rheumatology and Consultant Rheumatologist

Musculoskeletal Research Group, University of Manchester, Manchester, UK

DIVULGAÇÕES: ALH has been a paid speaker for Actelion; a consultant for Actelion and Pfizer; and an investigator in studies sponsored by Actelion, Mediquest, and United Therapeutics. ALH is an author of a number of references cited in this monograph.

#### **Bridget Griffiths, MB ChB, MD, MRCP(UK)**

---

Consultant Rheumatologist

Department of Rheumatology, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, UK

DIVULGAÇÕES: BG declares that she has no competing interests.

#### **Kim Olson, MD**

---

Intern

Veterans Administration Hospital, Minneapolis, MN

DIVULGAÇÕES: KO declares that he has no competing interests.

#### **Thomas Osborn, MD**

---

Associate Professor

Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN

DIVULGAÇÕES: TO declares that he has no competing interests.

#### **Philip Seo, MD, MHS**

---

Assistant Professor of Medicine

Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Co-Director, Johns Hopkins Vasculitis Center, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: PS declares that he has no competing interests.