



FENÓMENO DE RAYNAUD

Ana Rita Cravo
Ana Cordeiro
Viviana Tavares
J. Canas da Silva

Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta, Almada

RESUMO

O fenómeno de Raynaud (FR) resulta de isquémia digital episódica, após exposição ao frio ou após *stress* emocional. A área atingida passa por uma variação trifásica da coloração, nomeadamente de branca para arroxada e posteriormente avermelhada. Pode ser classificado em primário ou, se existir uma patologia subjacente, em secundário. O diagnóstico é efectuado através da história clínica e exame objectivo, complementados por estudos laboratoriais e imagiológicos.

A abordagem terapêutica do FR passa por duas vertentes: a educação do doente com a evicção de estímulos desencadeadores e o tratamento da causa subjacente com eventual recurso a terapêutica farmacológica como os bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores- α , nitratos, prostaglandinas, antagonistas selectivos do receptor da serotonina (ketanserina), inibidores selectivos da recaptação da serotonina (fluoxetina), antagonistas dos receptores da endotelina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e outros fármacos como a pentoxifilina e o ácido acetilsalicílico.

Palavras-chave: Fenómeno de Raynaud; Isquémia Digital; Capilaroscopia; Bloqueadores dos Canais de Cálcio; Prostaglandinas.

ABSTRACT

Raynaud's phenomenon results from episodic digital ischemia, after cold exposition or emotional distress. The afflicted area goes through a three color variation, from white, to purple and red. According to the aetiology, Raynaud's phenomenon can be primary or secondary, if caused by an underlying disease.

Diagnosis can be made using clinical history, physical observation, laboratorial and imaging studies.

Treatment includes patient education, eviction of stimulators and treatment of underling disease with pharmacological therapy, which includes calcium antagonists, α -blockers, nitrates, prostaglandins, selective serotonin receptor antagonists (ketanserin), selective serotonin re-uptake inhibitors (fluoxetine), endothelin receptors antagonists, angiotensin-converting enzyme, pentoxifilin and acetylsalicylic acid.

Key-Words: Raynaud's Phenomenon; Digital Ischemia; Capilaroscopy; Calcium Channel Blockers; Prostaglandins.

FENÓMENO DE RAYNAUD

Ana Rita Cravo^{*}, Ana Cordeiro^{*},
Viviana Tavares^{**}, J. Canas da Silva^{***}

Introdução

O fenómeno de Raynaud (FR) foi descrito pela primeira vez em 1862 por Maurice Raynaud e resulta de isquémia digital episódica, após exposição ao frio ou após *stress* emocional. A sua duração varia entre alguns minutos a horas e pode atingir os dedos das mãos e dos pés, nariz e mesmo o pavilhão auricular. A área atingida passa por uma variação trifásica da coloração, nomeadamente de branca (palidez) para arroxeadada (cianose) e posteriormente vermelha (rubor da reperfusão).

Tem uma prevalência de 3 a 4% na maioria dos ensaios, podendo ser mais elevada (até 30%). O *ratio* mulher:homem varia entre 4:1 a 9:1.¹ É comum nos países onde as baixas temperaturas são frequentes.

O FR pode ser classificado como primário ou idiopático, também designado como doença de Raynaud, ou secundário. As causas de FR secundário são múltiplas e, de entre as mais frequentes, encontram-se as doenças do tecido conjuntivo, a síndrome do canal cárpico, os traumatismos e os fármacos (Quadro I).

Patogénese

O FR resulta do vasospasmo das artérias digitais e arteríolas cutâneas, constituindo uma resposta vascular exagerada a temperaturas baixas ou a *stress* emocional. Os principais determinantes da reactividade vascular são os sinais neuronais, através das fibras simpáticas, parassimpáticas e sensitivo-motoras, o próprio endotélio, hormonas circulantes como a epinefrina e mediadores como o óxido nítrico e a endotelina-1.²

No fenómeno de Raynaud primário as evidências sugerem que o defeito consiste num aumento das respostas alfa 2 adrenérgicas ao nível dos vasos cutâneos digitais. O mecanismo responsável pelo aumento da sensibilidade ao frio dos receptores alfa 2 vasculares ainda não está esclarecido. Possivelmente resulta de um aumento da expressão ou sensibilidade destes receptores e diminuição da expressão dos receptores alfa 1, alterando o equilíbrio a favor da sensibilização dos receptores alfa 2 pelo frio. Pensa-se que também possa existir uma alteração do padrão de expressão dos subtipos dos receptores alfa 1 e 2, que modifica a sua resposta ao frio, mas sem modificar a resposta à temperatura normal.

A alteração da expressão dos receptores alfa, pode também condicionar o aumento verificado na produção da endotelina-1, a diminuição da inervação sensorial e a alteração da função dilatadora do endotélio.

Em termos genéticos foram identificados 5 *loci* nos cromossomas X, 6, 7, 9, e 17, que podem estar ligados à doença de Raynaud.⁴

No FR secundário o defeito depende da agressão que altera a fisiologia normal das artérias cutâneas, nomeadamente das digitais. Na esclerose sistémica ocorrem alterações a nível microvascular com fibrose da íntima e disfunção endotelial. Na ausência de disfunção endotelial estas alterações podem ser explicadas por um aumento selectivo dos receptores alfa 2 adrenérgicos nas arteríolas da pele esclerodérmica. Foram ainda demonstrados aumento da timidina das células endoteliais, aumento dos níveis circulantes de endotelina-1, redução da actividade do óxido nítrico e aumento da expressão dos receptores da endotelina na microvasculatura.^{5,6}

O péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) é um vasodilatador potente que pode estar envolvido na regulação da circulação periférica e na sua resposta ao frio. Existem evidências de que no FR o CGRP, nos nervos perivasculares cutâneos digitais está diminuído, o que indica que esta subs-

^{*}Interna Internato Complementar Reumatologia

^{**}Assistente Graduada de Serviço de Reumatologia

^{***}Director do Serviço de Reumatologia

Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

tância poderá ser benéfica nos doentes com FR.⁷

Classificação

A classificação do fenómeno de Raynaud é baseada na sua etiologia e classicamente dividido em primário ou secundário, se existir uma patologia subjacente. No Quadro I estão representadas as principais causas de FR, que seguidamente se abordam de forma resumida.

Doença de Raynaud

A doença de Raynaud (DR) é mais frequente nas

mulheres jovens e surge geralmente entre os 15 e os 30 anos.^{1,2,8}

Nesta situação ocorre vasospasmo das artérias e arteríolas sem existir anomalia estrutural subjacente identificada, desconhecendo-se portanto o seu mecanismo de acção, mas, provavelmente, existe um aumento da resposta α -adrenérgica nos dedos e vasos cutâneos.

Em 1932, Allen e Brown determinaram **alguns critérios para o diagnóstico da DR^{1,2} que incluem o aparecimento de sintomas após exposição ao frio ou stress, envolvimento bilateral das mãos, existência de pulsos palpáveis normais, ausência de doença de base, capilaroscopia normal e pre-**

Quadro I. Classificação do Fenómeno de Raynaud^{8,9}

Primário ou Idiopático	Doença de Raynaud	
Secundário	Doenças difusas do tecido conjuntivo	Esclerose sistémica
		Doença mista do tecido conjuntivo
		Lúpus eritematoso sistémico
		Artrite reumatóide
		Dermatomiosite
		Polimiosite
	Doença oclusiva arterial	Aterosclerose das extremidades
		Tromboangeíte obliterante
		Oclusão arterial aguda
		Síndrome do estreito superior do tórax (ou do desfiladeiro torácico)
		Hipertensão pulmonar
	Doenças neurológicas	Discopatia
		Siringomielia
		Tumores da medula espinhal
		Acidente vascular cerebral
		Poliomielite
	Causas hemorreológicas	Síndrome do canal cárpico
		Crioaglutininas
		Crioglobulinémia
		Doença mieloproliferativa
	Traumatismo	Macroglobulinémia de Waldenström
		Vibração
		Choque eléctrico
	Fármacos	Frio
		Derivados da ergotamina
		Metisergide
		β Bloqueantes
		Bleomicina
		Vinblastina
		Cisplatina
		Anticoncepcionais orais

sença dos sintomas durante pelo menos dois anos sem surgir causa subjacente.

Fenómeno de Raynaud Secundário

A existência de uma **causa secundária para o FR é sugerida pela presença de vários factores, como:**

- **Idade de início acima dos 30 anos;**
- **Episódios intensos, dolorosos, assimétricos, associados a lesões isquémicas;**
- **Características clínicas sugestivas de doença difusa do tecido conjuntivo;**
- **Presença de autoanticorpos específicos;**
- **Evidência de doença microvascular na microscopia dos capilares do leito ungueal.**

Noventa a 95% dos doentes com esclerose sistémica apresentam fenómeno de Raynaud,² que é geralmente mais grave na forma limitada, podendo existir esclerodactilia associada, lesões de necrose, úlceras digitais e gangrena. Pode também existir FR a nível visceral ou sistémico, com vasospasmo de alguns órgãos internos, sendo um exemplo o vasospasmo cardíaco. Na capilaroscopia observam-se anomalias nos capilares, que caracteristicamente se apresentam dilatados, de forma irregular e com áreas avasculares. Histologicamente estas anomalias traduzem-se por hipertrofia da íntima, trombose de pequenas artérias e fibrose da adventícia.

O fenómeno de Raynaud ocorre em cerca de 10 a 35% dos doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES) e na maioria dos casos tem características benignas, uma vez que geralmente ocorre sem necrose dos tecidos.² Na capilaroscopia pode observar-se um aumento da tortuosidade dos capilares.

Cerca de 17% dos doentes com artrite reumatóide apresentam Raynaud.² Nos doentes com vasculite sistémica há oclusão inflamatória dos vasos envolvidos que pode originar isquémia digital grave e gangrena.

O fenómeno de Raynaud é também uma manifestação clínica frequente da Doença Mista do Tecido Conjuntivo, Síndrome de Sjögren e Polimiosite/Dermatomiosite.²

O espasmo arterial pode ocorrer noutras situações para além das doenças auto-imunes, particularmente na doença oclusiva arterial onde existem vasos estenosados, podendo ocorrer trombose ou oclusão embólica das artérias dos dedos. Estas estenoses resultam de aterosclerose ou, por exemplo, de tromboangeíte obliterante (doença de Buerger).² A doença de Buerger é uma doença inflama-

tória segmentar, não aterosclerótica, que afecta artérias de médio e pequeno calibre, veias e nervos dos membros superiores e inferiores.

Situações em que existe compressão de estruturas nervosas também estão associadas ao aparecimento de Raynaud, como a síndrome do estreito superior do tórax (ou do desfiladeiro torácico (por exemplo, presença de costela cervical) ou a síndrome do canal cárpico.

Nas situações de hiperviscosidade sanguínea, como a crioglobulinémia, a doença de aglutininas frias, a policitémia *vera*, o mieloma múltiplo e a macroglobulinémia de Waldenström, pode surgir fenómeno de Raynaud. A crioglobulinémia está associada na maioria dos casos a infecção pelo vírus da hepatite C ou eventualmente da hepatite B. A doença de aglutininas frias pode estar associada a infecção por *Mycoplasma*.

A exposição a traumatismo repetitivo dos dedos origina uma estimulação crónica com activação do sistema simpático, com consequente aparecimento de FR. Surge frequentemente em trabalhadores que usam martelos pneumáticos ou serira eléctrica, nas dactilógrafas e nos pianistas.

Fármacos como os alcalóides de ergotamina, que têm acção vasoconstrictora directa sobre o vaso sanguíneo, o metisergide que provoca fibrose da íntima, o cloreto de vinil e a bleomicina que originam uma doença esclerodermia-*like*, originam o aparecimento de FR. Outros fármacos como β -bloqueantes, simpaticomiméticos, ciclosporina, interferão- α , vinblastina, cisplatina e anticonceptivos orais, foram igualmente implicados no desenvolvimento do fenómeno de Raynaud. O consumo de cocaína também pode desencadear FR.

O fenómeno de Raynaud pode ainda surgir em situações como neoplasias (pulmão, leucemia), hipotiroidismo e feocromocitoma.

Diagnóstico

O diagnóstico é efectuado através da história clínica e exame objectivo, complementados por alguns estudos laboratoriais e imagiológicos.

Na história clínica encontra-se a tríade sequencial e característica: palidez digital, cianose e rubor. Devem ser pesquisados os eventuais factores desencadeantes, sendo os mais frequentes a exposição ao frio, a fármacos ou a traumatismos de repetição. O doente pode igualmente referir dor e parestesias, ou outros sintomas, como por exemplo

Quadro 2. Avaliação Laboratorial no FR^{1,2,8}

Avaliação laboratorial	Hemograma
	Velocidade de sedimentação
	Anticorpos antinucleares
	Factor reumatóide
	Anticorpo anticentrómero, anti-Scl-70
	Proteína C, S e antitrombina III, crioaglutininas
	Função renal, tiróideia, hepática
	Urina II

tumefacção articular, lesões cutâneas, mialgias, dor óssea, queixas de xerofthalmia ou xerostomia.

A presença de fenómeno de Raynaud no sexo masculino e acima dos 40 anos de idade sugere FR secundário.

Pode ser possível ou não presenciar o FR. Em caso afirmativo deve-se observar se o envolvimento é simétrico ou assimétrico e confirmar a existência de pulsos periféricos palpáveis. Deve ainda ser pesquisada a presença de telangiectasias, *puffy hands*, esclerodactilia, artrite, alterações tróficas da pele, úlceras e gangrena.

Os exames complementares de diagnóstico destinam-se a ajudar a diferenciar o FR secundário do primário e devem incluir alguns exames laboratoriais específicos, para as doenças às quais o fenómeno de Raynaud se associa (Quadro II).

Outros exames complementares que permitirão diferenciar entre fenómeno de Raynaud primário e secundário são a capilaroscopia, a telerradiografia de tórax, o ecocardiograma transtorácico e o *Eco-doppler* arterial e venoso. No caso de existir uma fonte embólica proximal ou ser necessária reconstrução microcirúrgica deverá ser realizada arteriografia ou angio-ressonância.²

Diagnóstico Diferencial

Deve ser feito o diagnóstico diferencial do FR com a acrocianose e o *livedo reticularis*.^{1,2}

A acrocianose traduz-se por cianose contínua que agrava com temperaturas baixas ou com o *stress* emocional, atingindo as mãos e os pés. É uma entidade benigna e idiopática.

O *livedo reticularis* apresenta-se como uma coloração persistente da pele das extremidades em rede, azulada ou arroxeadas. Pode ser benigno ou

secundário a vasculite, LES ou Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos.^{1,2}

Tratamento

O tratamento do FR passa por duas vertentes: a educação do doente com a evicção de estímulos desencadeantes e o tratamento da causa subjacente com eventual recurso a terapêutica farmacológica.

Em relação à educação do doente, esta inclui informação acerca das formas de evitar o desencadeamento do FR, nomeadamente evitar temperaturas baixas, usando roupa quente como luvas, gorros/chapéus, evitar situações de *stress*, traumatismos de repetição, tabagismo e fármacos como β -bloqueantes, anticoncepcionais orais e ergotamina.

Tratando-se de uma situação dolorosa deverá ser efectuada analgesia adequada e no caso de surgirem infecções, deverá ser iniciada antibiótoterapia.

No tratamento farmacológico dos vasospasmos podem ser utilizados bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores- α , nitratos, prostaglandinas, antagonistas selectivos do receptor da serotonina (ketanserina), inibidores selectivos da recaptção da serotonina (fluoxetina), antagonistas dos receptores da endotelina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e outros fármacos como a pentoxifilina e o ácido acetilsalicílico.

Os fármacos de primeira escolha são os antagonistas dos canais de cálcio (Quadro III). A nifedipina, o diltiazem ou a amlodipina são os mais utilizados.

Uma revisão sistemática, realizada em 2001, de ensaios clínicos, que incluíram doentes com esclerose sistémica, com FR, demonstrou que os bloqueadores dos canais de cálcio são moderadamente eficazes, reduzindo a frequência e a gravidade dos ataques de FR. Num ensaio clínico, que incluiu 313 indivíduos, com FR primário, aleatorizados para nifedipina *retard*, placebo ou terapia de *biofeedback*, verificou-se que os indivíduos tratados com nifedipina tiveram 66% de redução do número de ataques ($p < 0,001$). Neste ensaio apenas 15% dos doentes suspenderam a terapêutica por efeitos adversos.³

Para minimizar os efeitos secundários associados às dihidropiridinas, como cefaleias, *flush* malar, edemas e aumento do refluxo gastroesofágico há uma preferência pelas formulações *retard* de

Quadro 3. Bloqueadores dos Canais de Cálcio^{1,2,3,11}

Bloqueador dos Canais de Cálcio	Dose
Nifedipina	10 mg, 3×/dia, <i>per os</i>
Nifedipina de libertação lenta	30 a 60 mg /dia, <i>per os</i>
Diltiazem	120 mg/dia ou 60 mg, 2 ou 3×/dia, <i>per os</i>
Amlodipina	5–10 mg/dia, <i>per os</i>

nifedipina ou amlodipina (quando disponíveis). Quando a nifedipina e a amlodipina são ineficazes na sua dose máxima, deve ser experimentado outro bloqueador dos canais de cálcio, já que as respostas individuais podem variar.

Os agentes simpaticolíticos podem ser úteis no tratamento do FR agudo, mas o seu efeito não é mantido e frequentemente têm efeitos secundários intoleráveis. Não existe evidência de que o seu uso forneça alguma vantagem em relação aos bloqueadores de canais de cálcio. Os bloqueadores α como a prazosina, benéfica na DR, pode ser usada na dose de 1 a 2 mg, três vezes por dia, *per os*. Existe pouca evidência a suportar o uso da fenoxibenzamina. Não devem ser esquecidos os possíveis efeitos secundários destes fármacos como as palpitações e a síncope.

Os vasodilatadores directos como a nitroglicerina, o nitroprussiato de sódio, a hidralazina e os agentes tópicos como o óxido-nítrico, o hexil-nicotinato ou etil-nicotinato, têm sido usados no tratamento de FR. O uso destes fármacos isolados não está recomendado, mas podem ser utilizados em combinação com os bloqueadores dos canais de cálcio ou quando os doentes não respondem adequadamente aos bloqueadores dos canais de cálcio.

As prostaglandinas actuam como vasodilatadores e inibidores da agregação plaquetária. Em vários ensaios foi avaliada a eficácia do tratamento do FR grave e refractário e das úlceras isquémicas digitais com preparações de prostaglandina E1 (alprostadil), epoprostenol (PGI₂) e iloprost (análogo da PGI₂).

O iloprost é um análogo estável da prostaciclina e deve ser administrado em infusão endovenosa, na dose de 0.5 a 2 ng/Kg/minuto, ao longo de 6 horas durante cinco dias.² Tem como efeitos promover a cicatrização das úlceras e pode mesmo reduzir a frequência e a gravidade das crises,

durante 2 a 4 semanas. Posteriormente pode ser efectuada uma administração mensal de um dia, com o intuito de prolongar o efeito do fármaco. Este fármaco deve ser evitado na gravidez, na doença coronária, nos acidentes vasculares cerebrais e se coexistem alterações da coagulação. Efeitos secundários como cefaleias, náuseas, dor torácica e mandibular podem surgir. Num ensaio clínico controlado, que incluiu 131 doentes com FR secundário a esclerose sistémica, verificou-se uma diminuição no número médio de ataques de 39% e a gravidade do FR diminuiu 35%, no grupo de doentes tratados com iloprost, comparados com 22% e 20% respectivamente, no grupo a receber placebo.¹² Num outro ensaio clínico, aleatorizado e controlado, verificou-se que o iloprost e a nifedipina são igualmente eficazes.¹³ Num ensaio clínico não controlado, que incluiu 30 doentes com esclerose sistémica, verificou-se cicatrização das úlceras digitais e diminuição subjectiva do FR com administração de iloprost endovenoso, em dose de manutenção, cada três semanas, ao longo de três anos.¹⁴ Num ensaio clínico aleatorizado e controlado, sobre os efeitos a longo prazo do iloprost na esclerose sistémica com FR, verificou-se que a infusão endovenosa de iloprost permite controlar a doença vasospástica e que pode actuar como agente modificador de doença, uma vez que parece melhorar o curso da doença.¹⁵ Num ensaio clínico multicêntrico, controlado, um total de 103 doentes com FR secundário a esclerose sistémica, receberam placebo, 50 μ g de iloprost oral ou 100 μ g de iloprost oral. Verificou-se melhoria significativa na duração e gravidade dos episódios de FR, nos grupos a fazer iloprost e que o iloprost oral parece ser eficaz com ambas as doses.¹⁶ No entanto, num outro ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, que incluiu 308 doentes, que receberam placebo ou iloprost 50 μ g oral duas vezes por dia, durante duas semanas, verificou-se que o iloprost na dose referida não é melhor que o placebo para o tratamento do FR secundário a esclerodermia.¹⁷ Em outros ensaios clínicos verificou-se que o iloprost endovenoso é útil no tratamento das úlceras digitais na esclerose sistémica.^{14,18,19,20}

Relativamente ao epoprostenol, outros ensaios clínicos publicados revelaram que este é eficaz no FR secundário a esclerose sistémica, podendo ser também usado na hipertensão pulmonar primária em infusão contínua.^{21,22} Tem a desvantagem de ter que ser administrado por via endovenosa, em in-

fusão contínua com catéter central, apresentando maiores riscos de infecção e instabilidade hemodinâmica.

A prostaglandina E1 ou alprostadil também pode ser usada mas é menos eficaz, apesar de bem tolerada, sendo igualmente necessária uma via central para a sua administração. Num ensaio clínico controlado com placebo, que incluiu 12 doentes, verificou-se que apenas nos doentes que receberam a infusão de alprostadil 60 µg em 250cc de soro fisiológico, o fluxo sanguíneo (medido digitalmente por teletermografia) estava aumentado, concluindo que o alprostadil é eficaz no tratamento do FR na esclerose sistémica.²³

Existe um maior número de ensaios clínicos utilizando o iloprost, parecendo ser esta a prostaglandina com melhores resultados e menores efeitos adversos.

Agentes que causam vasodilatação indirectamente parecem ser úteis nos doentes com FR, mas não existem evidências de que sejam melhores que os bloqueadores dos canais de cálcio. São necessários mais ensaios clínicos para definir o seu papel exacto.

Mais recentemente têm sido usados com sucesso os antagonistas dos receptores da endotelina, como o bosentan, que tem a vantagem de ser administrado diariamente por via oral com bons resultados na cicatrização de úlceras digitais e diminuição da sua recorrência.²⁴ Um ensaio clínico aleatorizado e controlado, em dupla ocultação, com doentes com esclerose sistémica reportou a redução de novas úlceras digitais comparando com o placebo, nos doentes tratados com bosentan.²⁵ No entanto são necessários mais ensaios clínicos para determinar se o bosentan é útil no tratamento do FR secundário.

A ketanserina, um antagonista selectivo dos receptores da serotonina no músculo liso vascular e nas plaquetas, é eficaz na doença de Raynaud e no FR secundário da doença mista do tecido conjuntivo.^{1,2} Melhora a perfusão digital arterial administrado por via oral ou endovenosa em doentes com esclerose sistémica.²⁶ Num ensaio clínico, aleatorizado e controlado, em dupla ocultação, 222 doentes receberam ketanserina ou placebo, durante 3 meses, tendo-se verificado uma redução significativa dos episódios de FR (34% nos doentes a fazer ketanserina contra 18% nos doentes a fazer placebo).²⁷ No entanto, este fármaco não está disponível em Portugal.

A fluoxetina também está descrita, na dose de

20 mg/dia, como terapêutica para o FR. Num ensaio clínico, aleatorizado e controlado, que incluiu 53 doentes (26 doentes com DR e 27 doentes com FR secundário) que receberam 6 semanas de tratamento com fluoxetina 20mg/dia ou nifedipina 40 mg/dia, concluiu-se que a fluoxetina é bem tolerada e parece ser eficaz na redução da gravidade e frequência dos ataques de FR, principalmente nas mulheres e nos doentes com doença de Raynaud.²⁸

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina aumentam as quininas, melhorando o fluxo sanguíneo local no FR. Num ensaio clínico controlado com placebo que incluiu doentes com DR e esclerose sistémica e que iniciaram terapêutica com losartan, verificou-se redução na gravidade e frequência de ataques de FR.²⁹ Num outro ensaio não controlado, o captopril demonstrou melhoria nos doentes com DR; no entanto, não se verificaram melhorias nos doentes com esclerose sistémica.³⁰

Actualmente existe evidência de que a administração de CGRP por via endovenosa origina dilatação da vasculatura cutânea digital comprometida no FR grave.⁷ Num ensaio clínico, aleatorizado e controlado, que incluiu 10 doentes com FR grave, o CGRP administrado por via endovenosa melhorou o fluxo sanguíneo digital (diferença significativa), a temperatura cutânea e o reaquecimento das mãos quando comparado com o placebo. Verificou-se cicatrização das úlceras cutâneas em 4 dos 5 doentes.⁷

O sildenafil e outros inibidores das fosfodiesterases estão a ser utilizados para melhorar a circulação periférica e pulmonar. No entanto não existem ensaios clínicos formais para o tratamento de FR.

A simpatectomia digital é uma opção *digit saving*, para a isquémia digital grave que não responde a outras terapêuticas. Pode ser realizada simpatectomia cervical ou simpatectomia digital localizada. No entanto existem poucos ensaios e os que existem não permitem tirar conclusões acerca dos benefícios desta técnica no FR.

Consoante a doença de base deverá ser iniciada a terapêutica adequada, como corticoterapia ou imunossupressão, anticoagulação, cirurgia vascular ou revascularização microcirúrgica.

Não existem normas para o tratamento de doentes com FR.³¹ No entanto o seguinte esquema pode ser tido como orientação para o tratamento do FR.

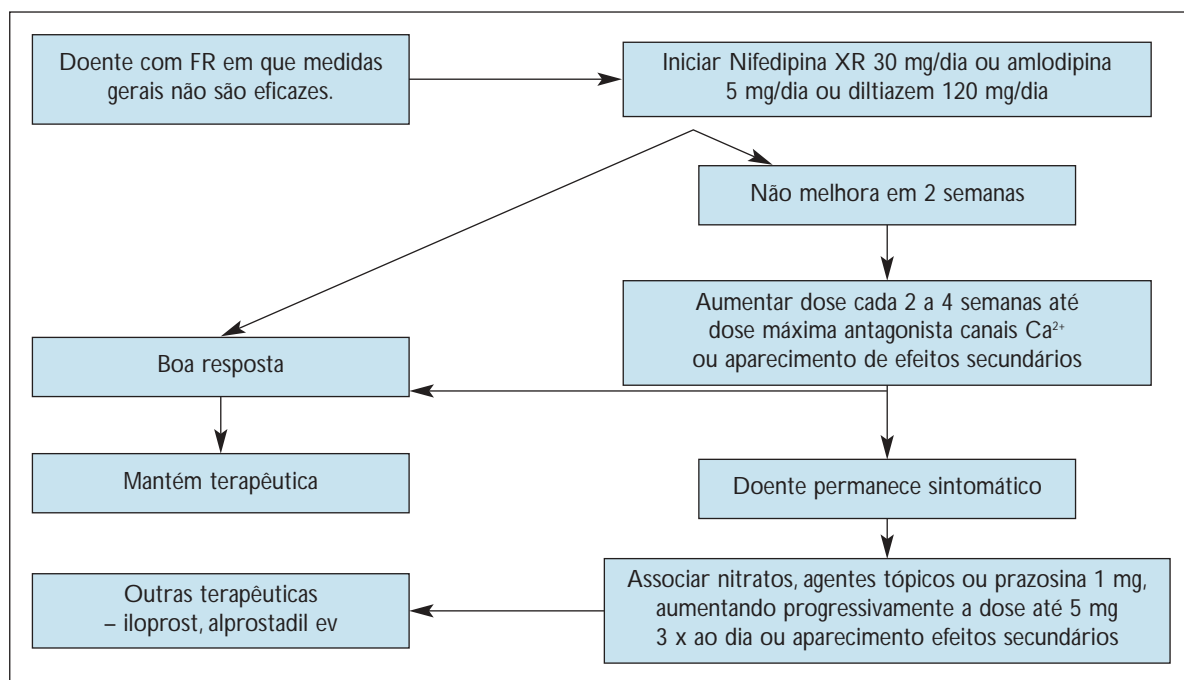


Figura 1. Esquema terapêutico do FR (adaptado de 29)

Perante uma crise de isquémia aguda o doente deve ficar em repouso num ambiente hospitalar e deve ser controlada a dor através de analgesia eficaz. No caso de o doente ainda não estar medicado com vasodiladores, devem ser iniciados bloqueadores dos canais de cálcio. Nos casos em que a administração de vasodiladores por via oral ou tópica não é suficiente para controlar os sintomas, devem ser administradas prostaglandinas por via endovenosa. Deve ainda ser iniciada antiagregação com aspirina, devendo ser considerada anticoagulação com heparina durante a crise aguda, especialmente se estivermos na presença da síndrome dos anticorpos antifosfolípidos.^{1,31}

Um doente com FR deve ser referenciado à consulta de Reumatologia se existir evidência de ser secundário a doença reumática e nos casos que não respondem à vasodilatação por via oral ou tópica.

Prognóstico

O prognóstico do fenómeno de Raynaud primário é favorável, mas no caso do secundário depende do prognóstico da doença subjacente. Nalguns casos, com obstrução grave e fixa, poderá ser necessária a amputação da extremidade envolvida.

Conclusão

O fenómeno de Raynaud é uma situação que deve ser prontamente reconhecida pelo prejuízo que o atraso do diagnóstico pode causar e pelo facto de poder estar associado a outras doenças potencialmente tratáveis. Geralmente os doentes fornecem uma boa descrição da variação trifásica da coloração das extremidades envolvidas, mas é preciso ter em atenção que poderá haver casos de Raynaud incompleto (duas fases).

Todo o doente que apresente FR deve ser investigado no sentido de se avaliar uma possível causa secundária. Doentes com FR de longa evolução e que não apresentam sinais ou sintomas de causa secundária, com capilaroscopia normal, não necessitam de realizar testes mais especializados.

A presença de úlceras digitais implica necessidade de iniciar terapêutica vasodilatadora sendo os antagonistas dos canais de cálcio os fármacos de primeira escolha. Se existir uma causa secundária, deverá ser iniciada terapêutica dirigida. Na presença de isquémia digital aguda deve ser iniciada precocemente terapêutica vasodilatadora e antiagregação, em meio hospitalar. Nos casos refractários pode ser iniciada terapêutica com um análogo da prostaciclina.

Bibliografia

1. Cohen MD Raynaud's Phenomenon. In Rheumatology Secrets. 2nd Edition. Edited by Serteling G. West. Philadelphia: Hanley & Beltus. 2002; 521-527
2. Paget SA, Gibofsky A, Beary III JF Manual of Rheumatology and Outpatient orthopedic disorders – Diagnosis and therapy. Fourth Edition. Lippincott Williams – Wilkins. 2000; 82-87
3. Zamora MR; O'Brien RF; Rutherford RB; Weil JV. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1990. 336 (8724):1144-7.
4. Susol E; MacGregor AJ; Barrett JH et al A two-stage, genome-wide screen for susceptibility loci in primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2000. 43(7):1641-6.
5. Knock GA; Terenghi G; Bunker CB et al. Characterization of endothelin-binding sites in human skin and their regulation in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 1993.101 (1):73-8.
6. Vancheeswaran R; Azam A; Black C; Dashwood MR. Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. *J Rheumatol* 1994. 21(7):1268-76.
7. Bunker CB, Reavley C, O'Shaughnessy DJ et al. Calcitonin Gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's Phenomenon. *Lancet* 1993; 342 (8863): 80-3
8. Steen VD. Raynaud's Phenomenon. In Rheumatology. Volume 3, second Edition. Edited by John H. Klippel, Paul A. Dieppe. London: Mosby. 2000; 7.12.1 -3p
9. In Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition. Edited by Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. London: Mc Graw Hill Book Co, 2001.
10. 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..
11. Wigley FM. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347: 1001-08
12. 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.
13. Rademaker, M, Cooke, ED, Almond, NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: A double blind randomized study. *BMJ* 1989; 298:561.
14. Bettoni, L, Geri, A, Airo, P, et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. *Clin Rheumatol* 2002; 21:244.
15. Scorza R. Caronni M, Mascagni B, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5):503-8.
16. Black CM, Halkier-Sorensen L. Belch JJ, et al. Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, dose comparison study. *Br J Rheumatol* 1998 Sep; 37(9):952-60.
17. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1998; 41(4): 670-7
18. 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(9): 1407-14
19. Zachariae H, Halkier-Sorensen L, Bjerring P, Heickendorff L. Treatment of ischaemic digital ulcers and prevention of gangrene with intravenous iloprost in Systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol* 1996; 76 (3): 236-8
20. Cordioli E, Virgilio S, Ghirardi R, Martinelli M. Effects of long term iloprost therapy on Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Minerva Med* 1992 Nov;83 (11):739-44.
21. Badesch, DB, Tapson, VF, McGoon, MD, et al, Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:425.
22. Fink AN, Frisman WH, Azizad M, Agarwal Y. Use of prostacyclin and its analogues in the treatment of cardiovascular disease. *Heart Dis* 1999; 1(1):29-40.
23. Bartolone S, Trifiletti A, De Nuzzo G, et al. Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon. *Minerva Cardioangiol* 1999; 47(5): 137-43.
24. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48(5): 1190-9.
25. Rubin, LJ, Badesch, DB, Barst, RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896.
26. In Textbook of Rheumatology, 2th ed. Edited by Kelly, Harris, Ruddy, Sledge. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001
27. Coffman, JD, Clement, DL, Creager, MA, et al. International study of Ketanserin in Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1989; 87:264
28. Coleiro, B, Marshall, SE, Denton, CP, et al. Treatment of Raynaud phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001; 40: 1038-43.
29. Dziadzio, M, Denton, CP, Smith, R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2646.
30. Tosi, S, Marchesoni, A, Messina, K, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with captopril. *Drugs Exp Clin Res* 1987; 13:37.
31. Wigley FM. Raynaud's Phenomenon. In Treatment of the Rheumatic Diseases, 2nd ed. Edited by Weisman, Weinblatt and Louie. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001: 382-9