

Fenômeno de Raynaud

Raynaud's phenomenon

Cristiane Kayser⁽¹⁾, Marcelo José Uchôa Corrêa⁽²⁾, Luís Eduardo Coelho Andrade⁽³⁾

RESUMO

O fenômeno de Raynaud (FRy) caracteriza-se por episódios reversíveis de vasoespasmos de extremidades, associados a palidez, seguido por cianose e rubor de mãos e pés, que ocorrem usualmente após estresse ou exposição ao frio. O FRy primário é um evento funcional benigno e não está associado a nenhuma doença ou condição subjacente. Já o FRy secundário pode estar associado a uma série de condições, principalmente a doenças reumáticas autoimunes. Na esclerose sistêmica (ES), o FRy é a manifestação inicial mais frequente. No FRy secundário às doenças do espectro da ES, complicações como lesões isquêmicas de extremidades são frequentes. Nos últimos anos, avanços no estudo da fisiopatologia do FRy e da doença vascular na ES propiciaram o surgimento de opções terapêuticas bastante promissoras para essa manifestação. Nesta revisão pretendemos discorrer principalmente sobre a patogênese, a investigação clínica e o tratamento do FRy, com ênfase nos novos tratamentos disponíveis.

Palavras-chave: Esclerose sistêmica, fenômeno de Raynaud, tratamento, revisão.

INTRODUÇÃO

O fenômeno de Raynaud (FRy), como descrito em 1862 por Maurice Raynaud, caracteriza-se por episódios reversíveis de vasoespasmos de extremidades, associados a alterações de coloração típicas que ocorrem após exposição ao frio ou em situações de estresse.^{1,2} Geralmente ocorre em mãos e pés e em casos mais graves pode também acometer o nariz, orelhas ou língua. As alterações de coloração são classicamente descritas em três fases sucessivas: palidez (fase isquêmica), cianose

ABSTRACT

Raynaud's phenomenon (RP) is an episodic vasospasm of the peripheral arterioles, causing pallor followed by cyanosis and redness of the fingers and toes, usually in response to stress or cold exposure. Primary Raynaud's phenomenon is a benign event and occurs without an underlying disease. In contrast, secondary Raynaud's phenomenon can occur in association with several underlying diseases or conditions, mostly autoimmune rheumatic diseases. In systemic sclerosis (SSc), RP is the most frequent initial manifestation. In RP secondary to SSc-related diseases, digital ischemic lesions are a frequent problem. In recent years, advances in the understanding of the physiopathology of RP have favored the development of novel promising therapeutic alternatives for this clinical condition. This article presents a review of the pathogenesis, clinical investigation and treatment of RP, with special emphasis in novel therapeutic modalities.

Keywords: Systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon, treatment, review

(causada por venoestase e desoxigenação) e rubor (hiperemia reativa/reperfusão).^{2,3} Dor e/ou parestesias podem também estar associadas aos ataques, causando desconforto ao indivíduo.

O FRy é uma desordem relativamente comum e, na grande maioria dos casos, caracteriza-se por ser um evento funcional benigno, não havendo qualquer doença subjacente, sendo assim chamado de FRy primário ou idiopático.² O FRy pode, no entanto, ser secundário a uma série de condições locais ou sistêmicas, destacando-se as doenças reumáticas autoimunes, o que torna esse tema de especial interesse para o reumatolo-

Recebido em (**Received on**) 17/11/2008. Aprovado (**Approved**), após revisão, em 05/01/09. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse (**We declare no conflict of interest**).

Disciplina de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
Division of Rheumatology, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

1. Médica Assistente e responsável pelo Ambulatório de Esclerose Sistêmica da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP. Médica do Setor de Capilaroscopia Periungueal – Fleury Medicina Diagnóstica.

1. *Physician, in charge of the Systemic Sclerosis Clinic of the Division of Rheumatology of UNIFESP. Doctor of the Periungueal Capillaroscopy Sector – Fleury Medicina Diagnóstica.*

2. Pós-graduando da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP.

2. *Postgraduate of the Division of Rheumatology of UNIFESP.*

3. Professor Adjunto – Livre Docente, Disciplina de Reumatologia da UNIFESP.

3. *Associate Professor, Division of Rheumatology of UNIFESP.*

Endereço para correspondência (**Correspondence to**): Cristiane Kayser, Rua Botucatu, 740 - 3º andar, São Paulo, SP, CEP (**Zip Code**): 04023-062. E-mail: criskayser@terra.com.br

da prostaciclina. Por outro lado, o bloqueio da produção de substâncias vasoconstritoras também tem sido explorado com o uso de antagonistas de receptores da endotelina-1 (ex. bosentana).

Além das alterações contráteis e funcionais, alterações estruturais são encontradas no FRy secundário, principalmente na ES. Proliferação e fibrose intimal das pequenas artérias e arteríolas resultam em diminuição do lúmen dos vasos; essas alterações acarretam diminuição do fluxo sanguíneo e levam a um estado de isquemia crônica dos órgãos envolvidos.^{15,16} Na microcirculação, perda e dilatação capilar são as alterações mais marcantes e levam à distorção importante da arquitetura vascular capilar. As alterações na microcirculação frequentemente são também associadas a trombos intravasculares, o que pode causar oclusão completa do lúmen dos vasos. Esse estado de hipoperfusão tecidual deveria favorecer a neoangiogênese; entretanto, formação de novos capilares é raramente observada, sendo que se observam normalmente grandes áreas avasculares, sugerindo defeitos na angiogênese ou no reparo vascular.¹² Essa observação talvez esteja relacionada à diminuição do fator de crescimento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor*; *VEGF*), que seria importante para a repopulação de capilares nos tecidos afetados. De fato, em recente estudo da expressão gênica com plataforma de *microarray* de cDNA, nosso grupo demonstrou diminuição significativa na expressão do gene de VEGF por fibroblastos dérmicos de pacientes com ES em relação a células de controles sadios.¹⁷

Nesse contexto, as crises de FRy secundárias à ES costumam ser mais graves, acarretando episódios de isquemia-reperfusão. Na ES, sugere-se que os repetidos episódios de isquemia-reperfusão acarretam aumento na atividade de radicais livres (estresse oxidativo) e persistente ativação do sistema endotelial.¹⁰ Esses fatores aumentariam a predisposição para novos episódios vasoespásticos, formando-se assim um ciclo vicioso em que há vasoespasmo, geração de radicais livres, lesão endotelial e mais vasoespasmo.^{16,18}

Por fim, diversas anormalidades intravasculares, como ativação plaquetária, aumento da fibrinólise, ativação leucocitária e redução da capacidade de deformação das hemácias têm sido implicadas como fatores coadjuvantes na patogênese do FRy.^{10,18-21}

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DO FENÔMENO DE RAYNAUD

Na prática clínica é de extrema importância diferenciar os pacientes que apresentam FRy primário e secundário e predizer quais os pacientes com FRy que evoluirão para alguma outra

doença, principalmente as doenças reumáticas autoimunes. Tal diferenciação é extremamente importante para a definição da gravidade, do prognóstico e do tratamento mais adequado. Nesse contexto, todos os pacientes devem ser submetidos a uma história clínica e exame físico minuciosos. Além disso, é recomendável a realização dos exames de capilaroscopia periungueal, pesquisa de fator antinuclear (FAN) e provas inflamatórias em todos os casos.²

O FRy primário ocorre geralmente em mulheres jovens, e cerca de 25% dos pacientes com a forma primária têm história familiar de FRy em parentes de primeiro grau.²² No FRy primário, os ataques costumam ser simétricos e mais brandos. Não se observa necrose, ulceração, gangrena ou reabsorção de partes moles das extremidades afetadas. A velocidade de hemossedimentação costuma ser normal. A capilaroscopia periungueal (CPU) também costuma ser normal, mas eventualmente podem ser observados alguns capilares ectasiados. A pesquisa de FAN é, por via de regra, negativa (Tabela 1).² Entretanto, deve-se lembrar que cerca de 10% da população apresenta FAN positivo. Nesse contexto, as características de título e padrão morfológico do FAN são importantes critérios a serem avaliados. Em geral, o FAN encontrado em pessoas hígidas e nos pacientes com FRy primário apresenta-se em títulos baixos (até 1:160). Os principais padrões de fluorescência são o pontilhado fino simples e o pontilhado fino denso. Este último merece especial atenção, pois usualmente não está associado a enfermidades autoimunes sistêmicas, mesmo quando em títulos altos.

Como descrito anteriormente, o FRy é dito secundário quando está associado a alguma condição ou doença subjacente, e dentre as causas de FRy secundário destacam-se as doenças reumáticas autoimunes (Tabela 2).²³ O FRy está presente em mais de 90% dos pacientes com ES, em aproximadamente 85% dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo, em 10 a 45% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, em 33% daqueles com síndrome de Sjögren, em 20% dos casos

Tabela 1
Critérios diagnósticos para o fenômeno de Raynaud primário

Ataques episódicos de palidez ou cianose de extremidades
Pulsos periféricos fortes e simétricos
Ausência de microcicatrizes, úlceras ou gangrena digital
Capilaroscopia periungueal normal
Velocidade de hemossedimentação normal (< 20 mm/hora)
Ausência de anticorpos fator antinuclear (títulos < 1:100)

Adaptado de LeRoy e Medsger, 1992.

de dermatomiosite ou polimiosite e também em 10% dos casos de artrite reumatoide.²⁴

Sabe-se também que aproximadamente 10% dos pacientes com diagnóstico inicial de FRy primário desenvolvem subsequentemente uma doença reumática autoimune, sendo de fundamental importância a identificação dos pacientes com risco significativo para o desenvolvimento dessas condições (Tabela 3).²⁵ Especialmente nas doenças do espectro da ES, o FRy pode ser uma manifestação inicial isolada, precedendo por anos ou até mesmo décadas as outras manifestações da doença. Uma causa secundária para o FRy deve ser suspeitada na presença de episódios muito intensos de FRy, se o início dos sintomas se dá após os 30 anos de idade e na presença de alterações tróficas nas extremidades, tais como espessamento cutâneo, atrofia de polpas digitais, microcicatrices ou úlceras digitais.²⁶ Além disso, uma série de estudos prospectivos com indivíduos com FRy demonstra também que achados anormais à CPU e/ou a presença de determinados autoanticorpos em altos títulos identificam um grupo de pacientes com risco elevado de desenvolver ES e doenças correlatas.²⁷⁻³¹ Em indivíduos com FRy isolado, o padrão SD à CPU apresenta um valor preditivo positivo para o desenvolvimento de uma doença reumática autoimune em torno de 50% e um valor preditivo negativo de mais de 90%.

A CPU é um exame não-invasivo, considerado um método importante para a identificação das alterações morfológicas na microcirculação em doenças associadas ao espectro da ES.³² No FRy primário, a CPU apresenta um padrão semelhante ao normal, ou seja, presença de alças capilares de tamanho, forma e cor homogêneas dispostas transversalmente ao longo da cutícula (Figura 2A).³³ Alguns capilares dilatados podem ser encontrados. Já o FRy associado às doenças do espectro da ES apresenta um quadro microangiopático denominado padrão SD, caracterizado pela presença de dilatação e distorção capilar associado a áreas de desvascularização (Figura 2B).³⁴ Presença de micropetéquias de distribuição disseminada também está associada ao padrão SD. O padrão SD é descrito principalmente na ES, dermatomiosite, doença mista do tecido conjuntivo e síndromes de superposição com ES. É descrito também em 5-10% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico; esses pacientes parecem representar um subgrupo caracterizado por apresentarem dedos em salsicha, dismotilidade esofageana, FRy e anticorpos anti-U1-RNP.³⁵

Já a presença do FAN tem valor preditivo positivo relativamente baixo para o desenvolvimento de uma doença reumática autoimune (30%),²⁵ no entanto, a presença de um anticorpo contra determinados autoantígenos específicos é muito mais sugestiva de uma causa secundária.³¹ Ao se analisar o teste de

Tabela 2
Causas de fenômeno de Raynaud secundário

Doenças reumáticas	Esclerose sistêmica DMTC LES Síndrome de Sjögren Dermatomiosite Artrite reumatoide Vasculites
Drogas e agentes tóxicos	Beta bloqueadores (inclusive em solução ocular) Derivados do ergot Quimioterapia para câncer Ciclosporina Interferon α e β Cocaína Tabagismo (provável)
Doenças endócrinas	Hipotireoidismo Feocromocitoma Síndrome carcinoide
Trauma ou lesão de grandes vasos (Raynaud unilateral)	Lesão por uso de instrumentos vibratórios Aneurisma ulnar (Síndrome do martelo hipotenar) Síndrome do desfiladeiro torácico
Doença arterial	Tromboangeíte obliterante Ateroma Embolismo periférico
Desordens hematológicas	Críoglobulinemia Policitemia
Neoplasias	Doenças mielo e linfoproliferativas Carcinoma de ovário

DMTC = Doença Mista do Tecido Conjuntivo; LES = Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Tabela 3
Principais diferenças entre o fenômeno de Raynaud primário e secundário

	Primário	Secundário
Prevalência	Comum	Raro
Associação com DRAI	Não	Sim
Associado a FAN	Não	Geralmente
Microangiopatia na CPU	Não	Geralmente
História familiar de FRy	Sim	Não (ocasionalmente)
Tratamento farmacológico	Não (ocasionalmente)	Frequentemente
Complicações	Não (raramente)	Sim

DRAI = Doença reumática autoimune; FAN = Fator antinuclear; FR = Fenômeno de Raynaud; CPU = Capilaroscopia periungueal.

Adaptado de Block and Winston Sequeira, 2001.

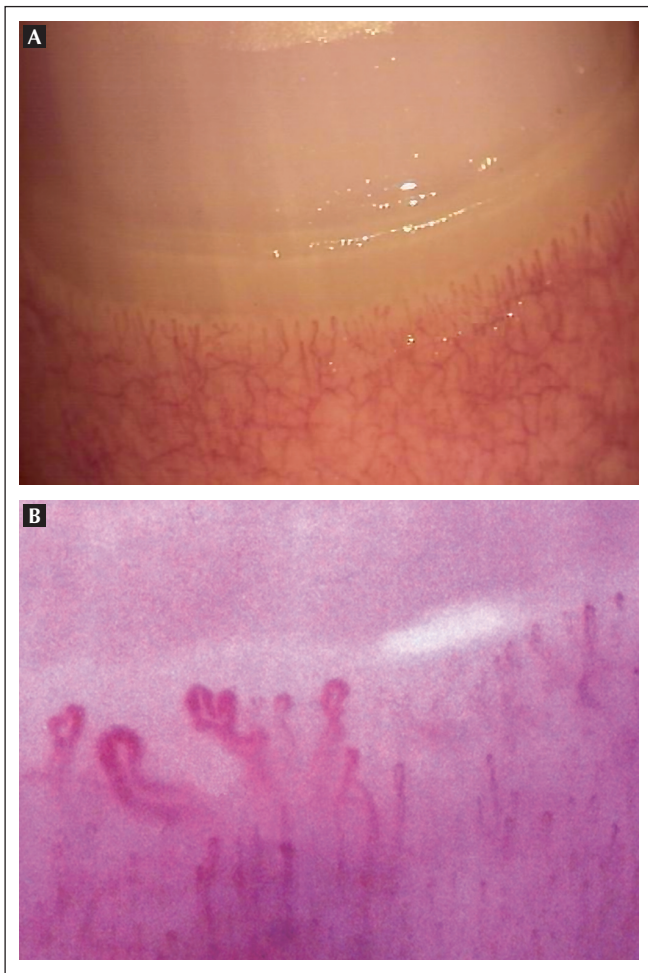


Figura 2. Capilaroscopia periungueal com padrão capilaroscópico normal (capilares com forma, tamanho e distribuição homogêneas) (A), e com microangiopatia padrão SD (capilares dilatados e áreas de desvascularização) (B).

FAN, frente a um resultado positivo, um ponto fundamental para a correta valorização do teste é a avaliação do título e do padrão de fluorescência. O padrão de fluorescência pode sugerir algumas especificidades de autoanticorpos, guiando o médico na suspeita diagnóstica ou nas próximas etapas de investigação laboratorial. Entretanto, salienta-se que, para a maior parte dos autoanticorpos, a informação do padrão de fluorescência é apenas um guia preliminar, devendo a especificidade do autoanticorpo ser confirmada por outros métodos imunológicos, pois o encontro de determinados autoanticorpos possui valor diagnóstico e prognóstico mais robusto. Entre esses, destacam-se, no contexto da ES, os anticorpos anticentrômero, anti-DNA topoisomerase I (Scl-70), anti-RNA polimerases I e III e antifibrilarina. No contexto do lúpus eritematoso sistêmico, são relevantes, por sua especificidade diagnóstica, os anticorpos

anti-DNA nativo, antinucleossomo, anti-Sm, antiproteína P ribossomal e anti-PCNA. O anticorpo anti-U1-RNP é um fator fortemente indicativo de uma doença reumática autoimune, incluído a doença mista do tecido conjuntivo, o lúpus eritematoso sistêmico e a própria ES. O anticorpo anti-PM-Scl, apesar de ser frequentemente encontrado na síndrome de superposição, pode também ser eventualmente encontrado em pacientes com ES isolada.

Conforme a indicação do exame clínico inicial, a realização de exames mais específicos, como para avaliação de acometimento esofágico (esofagograma, manometria esofágica, cintilografia esofágica) e pulmonar (radiografia simples, provas de função pulmonar, tomografia computadorizada de alta resolução, ecodopplercardiograma), pode ser útil, pois esses são órgãos frequentemente comprometidos na ES.

Deve-se investigar também o uso de medicamentos que possam induzir ao FRy (ex., ciclosporina e beta bloqueadores não-seletivos), exposição a agentes tóxicos, especialmente quimioterápicos, e história de traumas repetitivos, principalmente vibracionais.

Finalmente, a presença de FRy unilateral sugere uma lesão arterial ou doença ocupacional (ex., trabalhadores que utilizam instrumentos vibratórios ou com exposição a frequências elevadas por longos períodos). A síndrome do desfiladeiro torácico se manifesta por sintomas neurológicos e compressão vascular associada à FRy unilateral em 45% dos casos. A investigação deve ser complementada com exames de imagem (radiografia de coluna cervical, angiografia ou ressonância nuclear magnética). Já a síndrome do martelo hipotênar está relacionada a uma displasia da artéria ulnar anterior, com formação de um aneurisma que posteriormente sofre trombose; resulta em um constante “martelar” sobre a face volar das mãos, podendo evoluir com sensação de dormência, descoloração das mãos e até mesmo formação de úlcera em ponta dos dedos. O diagnóstico pode ser confirmado clinicamente pelo teste de Allen, ou por ultrassonografia com Doppler ou arteriografia.³

TRATAMENTO

Em indivíduos com FRy primário, o tratamento farmacológico geralmente não é necessário, sendo suficientes medidas não-medicamentosas como a educação do paciente e proteção ao frio.³⁶ Já o FRy secundário às doenças reumáticas autoimunes necessitará com frequência de tratamento medicamentoso. Nesses casos, a gravidade e complicações associadas devem ser avaliadas e o tratamento deve ser estratificado para cada caso. Outras causas, se identificadas (ex., síndrome do desfiladeiro torácico), devem também ser adequadamente tratadas.

O objetivo do tratamento deve ser o de diminuir a gravidade e o número de episódios de FRy e o de prevenir novas lesões isquêmicas. Alguns investigadores acreditam que mesmo pacientes com ES com episódios leves de FRy devam ser tratados para prevenção de repetidos episódios de isquemia reperusão, mas não há consenso quanto a essa orientação. No entanto, pacientes com história ou evidência de lesões isquêmicas, como úlceras ou microcicatrices de polpa digitais, devem ser tratados desse modo.³⁷ Daremos mais ênfase ao tratamento do FRy associado às doenças reumáticas autoimunes, principalmente à ES, já que a maioria dos ensaios clínicos foram realizados nesse grupo de pacientes (Tabela 4).

TRATAMENTO NÃO-MEDICAMENTOSO

Os pacientes com FRy leve podem ser conduzidos apenas com medidas de proteção ao frio. Temperaturas mais elevadas são consideradas o melhor tratamento para o FRy. Nesse sentido, todos os pacientes devem evitar exposição ao frio e utilizar roupas quentes, além de luvas, toucas etc. Deve-se também evitar o uso de agentes que causem vasoconstrição importante, como drogas simpaticomiméticas, clonidina, ergotamina, cafeína e betabloqueadores. O controle das emoções e ansiedade através de terapias que reduzam o estresse pode ter efeito benéfico, pois o estresse pode desencadear ou agravar a vasoconstrição. Para pacientes com ES, o tabagismo deve ser proscrito.^{37,38}

Algumas terapias alternativas como acupuntura, terapia com laser de baixa intensidade e luvas impregnadas com cerâmica mostraram resultados pouco expressivos.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Bloqueadores dos canais de cálcio. Os bloqueadores dos canais de cálcio, drogas vasodilatadoras, são considerados o tratamento de primeira escolha no FRy. A nifedipina é a droga mais utilizada e é considerada eficaz para o tratamento do FRy primário e secundário à ES. Deve-se dar preferência para as formulações de liberação prolongada (SR). Em duas metanálises realizadas por Thompson *et al.*, os investigadores encontraram uma redução moderada no número médio de ataques e uma melhora de 33% e 35% na gravidade do FRy primário e associado à ES, respectivamente.^{39,40} Recentemente, nosso grupo avaliou também o efeito agudo da nifedipina sobre o teste da lacticemia de polpa digital antes e após estímulo frio (LPD-EF), mediante um ensaio clínico randomizado e com desenho *cross-over*, placebo-controlado e duplo-cego, em 20 pacientes com FRy primário e 20 com ES. Observou-se um efeito benéfico da nifedipina sublingual sobre a microcircula-

Tabela 4

Drogas utilizadas para o tratamento do fenômeno de Raynaud

	Dose	Eficácia
BCC		
Nifedipina	10-30 mg 3-4 vezes/dia	++
Anlodipina	2,5-10 mg/dia	++
Diltiazem	30-90 mg 3-4 vezes/dia	+/-
Captopril	12,5-25 mg 3 vezes/dia	+/-
Losartan	50 mg/dia	+/-
Simpatolíticos		
Prazosin	1-5 mg 2-3 vezes/dia	++
Pentoxifilina	400 mg 3 vezes/dia	+/-
Fluoxetina	20 mg/dia	+/-
Prostaglandinas endovenosas		
Bosentana	62,5-125 mg/dia	++
Sildenafil	12,5-100mg/dia	+

BCC = bloqueadores do canal de cálcio.

ção, principalmente no grupo de pacientes com ES.⁴¹ Efeitos colaterais incluem hipotensão, cefaleia e edema de membros inferiores. Deve-se lembrar também que os bloqueadores dos canais de cálcio podem piorar os sintomas de refluxo, pois têm ação redutora da pressão do esfíncter esofágico inferior. As diidropiridinas de terceira geração (amlodipina, felodipina) parecem ter a mesma eficácia que a nifedipina,³⁷ além disso, apresentam uma meia-vida maior do que as demais diidropiridinas, podendo ser administradas em dose única diária. O diltiazem e o verapamil são menos eficazes.³

Inibidores da enzima conversora de angiotensina I (IECA) e antagonistas de receptores da angiotensina II.

Os IECA mudaram dramaticamente o curso da crise renal esclerodérmica. No entanto, estudos que avaliaram o captopril ou enalapril no tratamento do FRy mostraram resultados modestos ou inconclusivos, principalmente nos pacientes com ES.³⁷ Recente estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado com 210 pacientes com ES limitada ou FRy na presença de autoanticorpos específicos não mostrou benefícios após 2 a 3 anos de tratamento com o uso do quinapril sobre a ocorrência de úlceras digitais e outras manifestações vasculares periféricas.⁴² Já um estudo com losartan 50 mg/dia mostrou redução significativa na frequência e gravidade dos ataques de FRy primário quando comparado a nifedipina 40 mg/dia, mas os resultados foram marginais nos pacientes com FRy

secundário a ES.⁴³ Nosso grupo também encontrou resultados modestos com losartan 50-100 mg/dia em um estudo aberto, com 10 pacientes com ES.⁴⁴

Nitratos. Nitroglicerina tópica parece ser eficaz e é uma opção para o tratamento de pacientes com FRy secundário à ES. No entanto, a nitroglicerina possui potente ação vasodilatadora e mesmo o uso tópico pode causar efeitos colaterais como cefaleia e *rash* cutâneo.⁴⁵

Bloqueadores alfa-adrenérgicos. Poucos estudos avaliaram os bloqueadores alfa-adrenérgicos em pacientes com FRy.³⁸ Em uma revisão do Cochrane, dois estudos mostraram resultados modestos com prazosin para o tratamento do FRy. Hipotensão é um efeito colateral frequente.⁴⁶ Em um estudo mais recente, uma droga bloqueadora seletiva do receptor 2c-adrenérgico (OPC-28326) mostrou melhora significativa da perfusão digital em pacientes com FRy secundário à ES.⁴⁷

Antagonistas da serotonina. A serotonina é uma substância vasoconstritora e, por isso, os antagonistas da serotonina poderiam ter um efeito benéfico em pacientes com FRy.⁴⁸ No entanto, a ketanserina não se mostrou eficaz no tratamento de pacientes com FRy secundário à ES.³⁸ Já a fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, mostrou efeitos benéficos sobre o número e a gravidade do FRy em um estudo controlado.⁴⁹

Análogos da prostaciclina. As prostaglandinas são vasodilatadores potentes utilizados no tratamento da hipertensão pulmonar, que tem mostrado também efeito antiproliferativo em células musculares lisas, inibição da agregação plaquetária e outras propriedades biológicas que podem aumentar a permeabilidade vascular.³⁸ Apesar de ainda pouco disponíveis em nosso meio, os prostanoides sob forma endovenosa (iloprost, alprostadil, epoprostenol) são extensamente utilizados na Europa e Estados Unidos para o tratamento do FRy grave com isquemia ou úlceras digitais.^{38,48} O iloprost sob forma de infusões endovenosas diárias por cinco dias reduz significativamente a frequência e a gravidade das crises de FRy e promove a cicatrização de úlceras digitais.^{50,51} Já os análogos da prostaciclina com preparação oral não se mostraram eficazes.⁵²

Antagonistas dos receptores da endotelina. A endotelina é um potente vasoconstritor, fortemente implicada na patogênese da ES. A bosentana é um antagonista oral duplo dos receptores da endotelina, eficaz no tratamento da hipertensão pulmonar. Dois ensaios multicêntricos, duplo-cegos e placebo-controlados (RAPIDS-1 e RAPIDS-2) foram realizados com um grande número de pacientes para avaliar a eficácia da bosentana no tratamento e na prevenção do surgimento de úlceras isquêmicas agudas em pacientes com ES.^{53,54} O estudo RAPIDS-1 mostrou que a bosentana foi eficaz na prevenção

de novas úlceras digitais (em média 48% a menos em relação ao placebo). Não foi demonstrado que a bosentana reduziu o período para cicatrização de úlceras ativas (*endpoint* secundário). O RAPIDS-2 foi um estudo envolvendo maior número de pacientes e que veio a confirmar os achados do RAPIDS-1 em relação à prevenção de novas úlceras. A utilização dessa substância deve ser considerada em pacientes com vasculopatia importante, com úlceras recorrentes refratárias.³⁸ Recentemente, nosso grupo utilizou bosentana em três pacientes com ES e com úlceras de extremidades refratárias. Obtivemos cicatrização ou diminuição do diâmetro de todas as úlceras após oito semanas de tratamento.

Inibidores da fosfodiesterase. O sildenafil é um agente vasodilatador utilizado também no tratamento da hipertensão pulmonar. Estudos com pequeno número de pacientes mostram melhora do FRy e de úlceras isquêmicas.³⁸ Em um estudo duplo-cego, placebo-controlado com sildenafil 100 mg/dia em pacientes com FRy secundário, os autores observaram melhora dos sintomas e do fluxo sanguíneo após quatro semanas de tratamento.⁵⁵ O cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase tipo 3, não mostrou melhora nos sintomas ou no fluxo sanguíneo da microcirculação, após seis semanas de tratamento.⁵⁶ Estudos com um número maior de pacientes são necessários para comprovar a real eficácia desse grupo de medicamentos.

Antiagregantes plaquetários e outros. Apesar de não haver evidência de seu benefício, o uso de baixas doses de aspirina (100 mg/dia) é recomendado para pacientes com ES, principalmente naqueles com úlceras recorrentes ou episódios de isquemia digital importantes. Como o estresse oxidativo possui um papel importante na patogênese da ES, o uso de agentes antioxidantes tem sido objeto de alguns estudos; apesar de haver controvérsias, parece ser útil principalmente se usado em fases precoces da doença, antes do estabelecimento de lesões vasculares irreversíveis, devendo ser usado em associação com outras modalidades terapêuticas. Finalmente, deve-se mencionar a pentoxifilina, um agente com capacidade de melhorar as características reológicas do sangue (aumenta a flexibilidade dos eritrócitos e diminui a viscosidade sanguínea). Pode ser utilizada em combinação com outros vasodilatadores. No entanto, necessita de estudos clínicos controlados para demonstração de sua real eficácia.^{37,38}

TRATAMENTO DE ÚLCERAS ISQUÊMICAS

Uma complicação frequente do FRy secundário à ES é a formação de úlceras de extremidades, que geralmente são intensamente dolorosas e incapacitantes e podem evoluir com infecção secundária, gangrena e até amputação. Além da terapia

medicamentosa com vasodilatadores, o princípio básico para o tratamento de úlceras de extremidades em pacientes com FRy inicia-se com debridamento e limpeza adequada das lesões, seguido do uso de curativos oclusivos e antibioticoterapia quando necessário. Curativos oclusivos podem ser úteis tanto para a proteção de áreas suscetíveis a traumas assim como para a cicatrização de úlceras.⁵⁷ Curativos tópicos de hidrocoloide se mostraram seguros e eficazes em promover a cicatrização de úlceras digitais em um ensaio controlado e randomizado.⁵⁸ Pacientes com isquemia sustentada podem requerer hospitalização para tratamento mais agressivo. Anticoagulação com heparina por 24-72 horas pode ser considerada para casos de eventos isquêmicos agudos com rápida evolução.³⁷

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Simpatectomia deve ser reservada para pacientes com FRy grave com complicações associadas que não responderam ao tratamento medicamentoso. O efeito costuma ser temporário, principalmente em pacientes com FRy secundário à ES. Simpatectomia digital ou simpatectomia química com lidocaína ou bupivacaína pode ser utilizada em pacientes com isquemia crítica e úlceras ativas que não responderam ao tratamento farmacêutico. Simpatectomia cervical é relacionada a complicações pós-operatórias, como síndrome do martelo hipotenar e neuralgia e é raramente recomendada.³⁸

CONCLUSÕES

O fenômeno de Raynaud é relativamente frequente na população geral, sendo importante a diferenciação entre FRy primário e secundário. O tratamento do FRy tem sofrido avanços com o advento de novas drogas com potente ação vasodilatadora. No entanto, proteção ao frio e uso de bloqueadores do canal de cálcio são ainda os tratamentos de primeira escolha. Associação terapêutica e novas drogas vasodilatadoras devem ser utilizadas em pacientes que não responderam às medidas iniciais e às drogas bloqueadoras de canal de cálcio. Novas alternativas, como os antagonistas dos receptores de endotelina 1, os inibidores da fosfodiesterase V e os análogos da prostaciclina parecem ter lugar no manejo de úlceras isquêmicas de difícil tratamento, principalmente em pacientes com ES.

Raynaud's phenomenon

INTRODUCTION

Raynaud's phenomenon (RP), as described in 1862 by Maurice Raynaud, is characterized by reversible episodes of vasospasm of extremities, associated with changes in color that typically occur after exposure to cold or in stress situations.^{1,2} It generally occurs in the hands and feet and in more severe cases, can also attack the nose, ears or tongue. The changes in color are classically described in three successive phases: paleness (ischemic phase), cyanosis (caused by venostasis and deoxygenation) and redness (reactive hyperemia/reperfusion).^{2,3} Pain and/or paresthesias that cause discomfort to the individual can also be associated with the attacks.

RP is a relatively common disorder and, in most cases, is a benign functional event, without any underlying disease, being called primary or idiopathic RP.² However, RP can be secondary to several local or systemic conditions, mostly autoimmune rheumatic diseases, which make this a theme of special interest to the rheumatologist. Especially in RP secondary to systemic sclerosis (SSc), the vasospastic events are usually more intense and frequent, and often associated with ischemic ulcers and progressive resorption of the extremities.

Recently, new insights into the pathogenesis of RP and the vascular disease in the SSc have led to the development of new therapeutic options for this manifestation. In this review, we intend to discourse mainly about the pathogenesis, the diagnosis investigation and the treatment of RP, with emphasis on novel treatments available.

EPIDEMIOLOGY

RP is relatively frequent, occurring around 3,5 to 15% of the general population.⁴⁻⁶ Differences found in the prevalence of RP result from the criteria used for the diagnosis, geographic and climatic variations, as well as population distinctive features. It is more common in women, young individuals, and among members of the same family. In a study conducted in the United States with Caucasian patients, the prevalence of RP was 11% in women and 8% in men,⁷ while in another study with adolescents the prevalence was 15% in the female sex.⁸ The average age for the onset of primary RP is 14 years of age, and only 27% begin around 40 years of age or later.⁹ In contrast, the secondary RP tends to begin in adult life. The frequency and severity of the episodes are influenced by daily variations in temperature with sharp exacerbation during winter.⁷

PATHOGENESIS

Although the pathogenesis of RP is not yet completely understood, several mechanisms involved in the vasospastic events are recognized (Figure 1). The vascular tonus is controlled by a complex interaction between endothelial cells, smooth musculature of the vascular wall, soluble mediators and neuronal stimulation. An unbalance between vasoconstriction and vasodilatation, in favor of vasoconstriction, is a central event in the physiopathology of RP.¹⁰ It should be remembered that the alterations found vary according to the presence or not of an associated disorder. While primary RP is related to functional alterations alone, in RP secondary to SSc, structural alterations of the vascular wall are also found.³

The α_2 -adrenergic receptors are the main mediators of the vasoconstriction induced by cold in the smooth musculature cells.¹¹ Hyperactivity of the α_2 -adrenoceptor and alteration in the production of neuropeptides (e.g. calcitonin gene-related peptide), are some of the mechanisms involved in the vasospasm episodes induced by cold in primary and secondary RP.¹² Moreover, the endothelium plays an active role in regulating vascular tone. The endothelial cells produce a number of

vasodilatory mediators, including endothelin, nitric oxide (NO), prostacyclin, and also vascular adhesion molecules. Releasing these mediators is a delicately regulated process in healthy individuals.¹³ In RP, especially when secondary to SSc, endothelial lesion and activation cause an imbalance between the production of vasoconstrictors and vasodilatory mediators, with an increase in the production of endothelin-1 (powerful vasoconstrictor) and a decrease in the production of NO and prostacyclin (vasodilating agents).¹⁰ The vasodilating effect of the NO and the prostacyclins occur through the cyclic AMP and cyclic GMP, being its degradation controlled by many phosphodiesterases.¹⁴ This fact has been explored from the therapeutics point of view with the using of phosphodiesterase V (e.g. sildenafil) and prostacyclin analogs. On the other hand, the production blockage of vasoconstricting substances has been also explored, with the use of endothelin-1 receptors antagonists (e.g. bosentana).

Besides the functional and contractile alterations, structural alterations are found in secondary RP, mainly in SSc. Proliferation and intimal fibrosis of the small arteries and arterioles result in decrease of vessel lumen; these alterations cause decrease of blood flow and lead to a state of chronic ischemia of the involved organs.^{15, 16} In the microcirculation, capillary loss and dilatation are the most remarkable feature and lead to an important distortion of the capillary vascular architecture. The alterations in the microcirculation are also frequently associated with intravascular thrombus, which can cause a complete obstruction of the vessel lumen. This state of tissue hypoperfusion should favor the neoangiogenesis, however, the formation of new capillaries is rarely observed, being usually observed large avascular areas, suggesting defects in the angiogenesis or in the vascular repair.¹² This observation is possibly related to the reduction of VEGF (vascular endothelial growth factor), which would be important to the repopulation of capillary in the affected tissues. In fact, in a recent study of gene expression with cDNA microarray platform, our group demonstrated a significative decrease in the expression of VEGF gene by dermal fibroblasts of patients with SSc compared to cells of healthy controls.¹⁷

In this context, the vasospasm of RP secondary to SSc is usually more serious, leading to reperfusion-ischemia episodes. It is suggested that in SSc, it's suggested that the repeated episodes of reperfusion-ischemia cause an increase in free radicals activity (oxidative stress) and a persistent activation of the endothelial system.¹⁰ These factors could predispose to new vasospastic episodes, and so creating a vicious circle in which exists vasospasm, generation of free radicals, endothelial lesion and more vasospasm.^{16, 18}

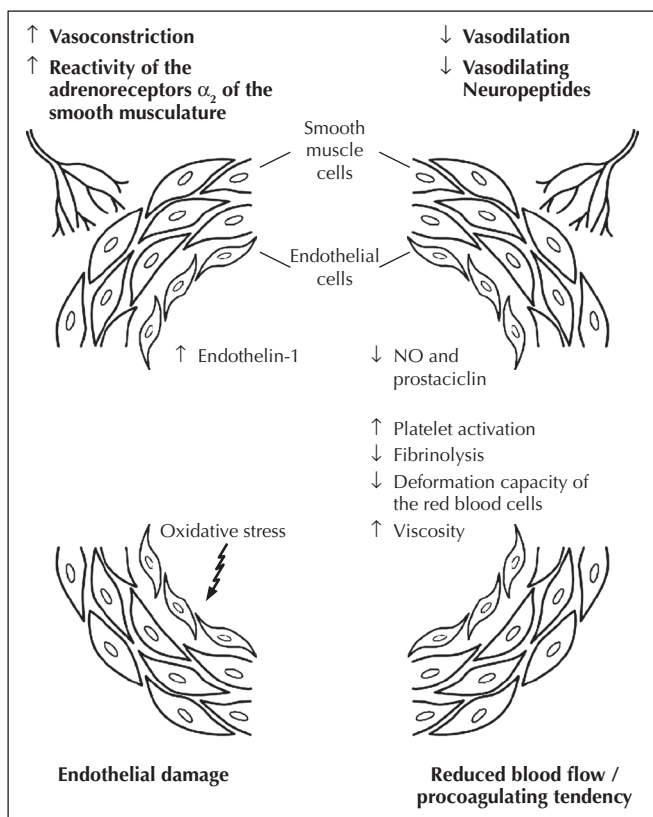


Figure 1. Pathogenic mechanisms of Raynaud's phenomenon. Adapted from Herrick, 2005.¹⁰

Finally, several intravascular abnormalities, such as platelet activation, increase of the fibrinolysis, leukocyte activation, and reduction of the deformation capacity of the red blood cells have been implicated as coadjuvant factors in the RP pathogenesis.^{10,18-21}

CLINICAL INVESTIGATION OF RAYNAUD'S PHENOMENON

In clinical practice, it's of extreme importance to differentiate patients with primary and secondary RP and predict which patients with RP will evolve to some other disease, mainly the rheumatic autoimmune diseases. This differentiation is extremely important to define the severity, prognostic factors and the most adequate treatment. In this context, all patients should be submitted to a thorough clinical history and physical exam. On top of that, we recommend performing a periungueal capillaroscopy, search for antinuclear antibodies (ANA) and inflammatory markers in all cases.²

The primary RP occurs generally in young women and about 25% of the patients have a family history of RP in first degree relatives.²² In primary RP the attacks are usually symmetric and less severe. Necrosis, ulceration, gangrene or reabsorption of of the affected extremities are not observed. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) is usually normal. The periungueal capillaroscopy (PUC) is also usually normal, but eventually can be observed some ectasiated capillary. The ANA is usually negative (Table 1).² However, it should be remembered that about 10% of the population have a positive ANA. In this context, the titer and morphologic pattern of the ANA are important criteria to be evaluated. In general, the ANA found in healthy people and in patients with primary RP shows low titers (up to 1:160). The main patterns of fluorescence are the nuclear fine speckled and the dense fine speckled. The latter deserves a special attention, as it usually is not associated with autoimmune systemic diseases, even when in high titers.

Table 1
Diagnostic criteria for primary Raynaud's phenomenon

Episodic attacks of pallor or cyanosis of extremities
Strong and symmetric peripheral pulses
Absence of microscars, ulcers or digital gangrene
Normal periungueal capillaroscopy
Normal erythrocyte hemosedimentation rate (< 20 mm/hour)
Absence of antinuclear antibodies (ANA titers < 1:100)

Adapted from LeRoy and Medsger, 1992.

As highlighted before, RP is considered to be secondary when it is associated with some underlying condition or disease; and among the causes of secondary RP, the autoimmune rheumatic diseases are emphasized (Table 2).²³ RP is present in more than 90% of the patients with SSc, in approximately 85% of the patients with mixed connective tissue disease, in 10 to 45% of the patients with systemic lupus erythematosus, in 33% of those with Sjögren's syndrome, in 20% of the cases of dermatomyositis or polymyositis, and also in 10% of the cases of rheumatoid arthritis.²⁴

It is also known that approximately 10% of the patients with an initial diagnosis of primary RP developed subsequently a rheumatic autoimmune disease, being of fundamental importance the identification of the patients with significant risk for the developing of such conditions (Table 3).²⁵ Especially in diseases of the SSc spectrum, RP can be an initial isolated manifestation, preceding for years or even decades the other manifestations of the disease. A secondary cause for RP should be suspected in the presence of very intense episodes of RP, if the beginning of the symptoms happens after the 30 years of age and in the presence of trophic alterations on the extremities, such as cutaneous thickening, digital pulp atrophy, microscars

Table 2
Causes for secondary Raynaud's phenomenon

Rheumatic diseases	Systemic sclerosis Mixed Connective Tissue Disease Systemic Lupus Erythematosus Sjögren syndrome Dermatomyosites Rheumatoid arthritis Vasculitis
Drugs and toxic agents	Beta blockers (including in ocular solution) Ergot derived substances Cancer chemotherapy Ciclosporin Interferon α and β Cocaine Tobacco adiction (probable)
Endocrine diseases	Hypothyroidism Pheochromocytoma Carcinoid syndrome
Trauma or lesion of the great vessels (unilateral Raynaud)	Lesion by use of vibratory instruments Ulnar aneurism (Hypothenar hammer syndrome) Thoracic outlet syndrome
Arterial disease	Thromboangiitis obliterans Atheroma Peripheral embolism
Hemathologic disorders	Crioglobulinemia Policitemy
Neoplasias	Mielo and lymphoproliferative diseases Ovary carcinoma

MCTD = Mixed Connective Tissue Disease; SLE = Systemic Lupus Erythematosus

or digital ulcers.²⁶ On top of that, a series of prospective studies with individuals with RP also demonstrates that abnormal findings at the periungueal capillaroscopy and/or the presence of some autoantibodies in high titers identify a group of patients with a high risk of developing systemic sclerosis and correlated diseases.²⁷⁻³¹ In individuals with an isolated RP, the pattern SD to PUC presents a positive predictive value for the developing of an autoimmune rheumatic disease around 50% and a negative predictive value of more than 90%.

The PUC is a noninvasive test, considered an important method for identification of morphologic alterations in the microcirculation in diseases associated with the SSc spectrum.³² In primary RP, the PUC presents a pattern similar to normal, that is, presence of capillaries loops of homogeneous size, shape and color transversally disposed along the cuticle (Figure 2A).³³ Some dilated capillaries can be found. While in RP associated with diseases of the SSc spectrum, the PUC presents a microangiopathic scenario denominated SD pattern, which is characterized by the presence of capillary dilation and distortion associated with areas of devascularization (Figure 2B).³⁴ The presence of *micropetechiae* of disseminated distribution is also associated with SD pattern. SD pattern is described mainly in the SSc, dermatomyositis, mixed connective tissue disease and overlapping SSc syndromes. It is also described in 5-10% of the patients with systemic lupus erythematosus, representing a subgroup of patients characterized by presenting sausage fingers, esophageal dismotility, RP and antibodies anti-U1-RNP.³⁵

Table 3
Main differences between primary and secondary Raynaud's phenomenon

	Primary	Secondary
Prevalence	Common	Rare
Association with AIRD	No	Yes
Associated to ANA	No	Generally
Microangiopathy in PUC	No	Generally
RP family history	Yes	No (occasionally)
Pharmacological treatment	No (occasionally)	Frequently
Complications	No (rarely)	Yes

AIRD = Autoimmune rheumatic disease; ANA = Antinuclear antibody. PUC = Periungueal capillaroscopy.

Adapted from Block and Winston Sequeira, 2001.

The presence of ANA has a positive predictive value relatively low for the development of an autoimmune rheumatic disease (30%);²⁵ notwithstanding, the presence of an antibody against some specific autoantigens is much more suggestive of a secondary cause.³¹ When analyzing the ANA test, facing a positive result, a fundamental point for the correct appreciation of the test is the evaluation of titer and fluorescence pattern. Fluorescence pattern might suggest some specificity of autoantibodies, guiding the doctor on the suspect diagnosis or on the next steps of the laboratorial investigation. However, it is pointed out that to most autoantibodies, the information from fluorescence pattern is just a preliminary guide, the specificity of the antibody should be confirmed by other immunological methods, since the finding of some autoantibodies have a diagnostic and prognostic stronger value. Among these, stand

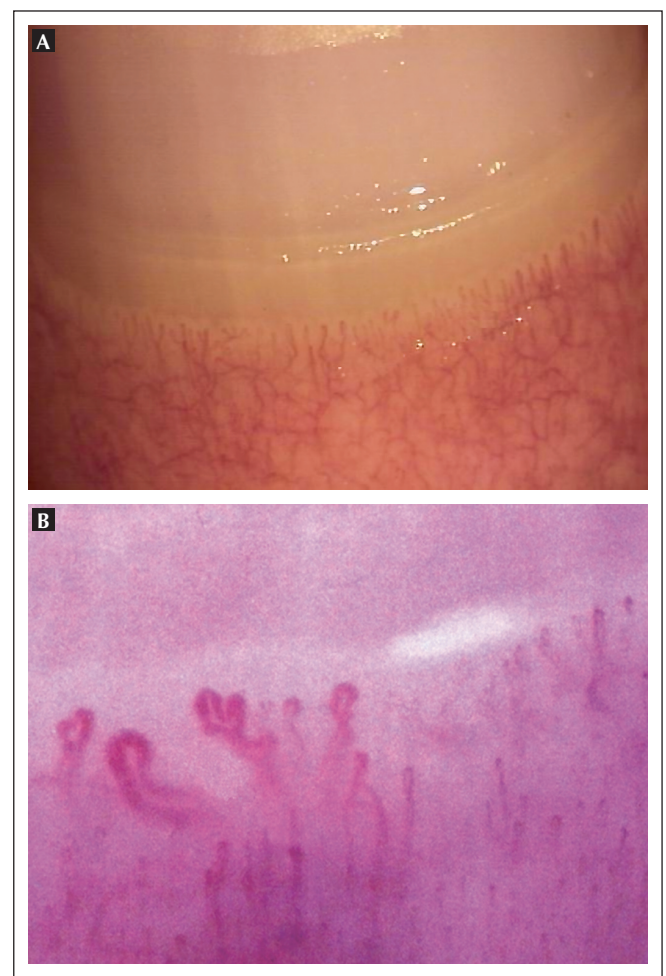


Figure 2. Periungueal capillaroscopy with normal capillaroscopic pattern (capillaries with homogeneous shape, size and distribution) (A), and with microangiopathy SD pattern (dilated capillaries in devascularization areas) (B).

out in the context of SSc, the antibodies anticentromere, anti-DNA topoisomerase I (Scl-70), anti-RNA polymerases I and III, and antifibrilarin. In the context of the systemic lupus erythematosus, the antibodies native anti-DNA, antinucleosome, anti-Sm, antiprotein P ribosomal and anti-PCNA are relevant due to high specificity. The antibody anti-U1-RNP strongly favors an autoimmune rheumatic disease, including mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and SSc itself. Although the antibody anti-PM-Scl is frequently found in the overlapping syndrome, it can also be eventually found in patients with an isolated SSc.

According to the indication of the initial clinical test, the performance of more specific test to evaluate the esophageal involvement (esophagogram, esophageal manometry, esophageal cintilography) and pulmonary involvement (simple radiography, pulmonary function tests, high resolution computed tomography, echocardiography) can be useful, being these organs frequently compromised in SSc.

It should also be investigated the use of drugs which can induce to RP (e.g. cyclosporine and nonselective beta blockers), exposure to toxic agents, specially chemotherapy and a history of repetitive traumas, mainly vibrational ones.

Finally, the presence of unilateral RP suggests an occupational lesion or disease (e.g. workers who use vibratory instruments or are exposed to high frequencies for long periods of time). The thoracic outlet syndrome manifests itself via neurological symptoms and vascular compression associated with unilateral RP in 45% of the cases. The investigation should be complemented with image tests (radiography of the cervical spine, angiography or magnetic resonance imaging). Whereas the hypothenar hammer syndrome is related with a dysplasia of the anterior ulnar artery, with formation of an aneurysm which later suffers a thrombosis, resulting in a constant "hammering" over the hands volar face, with the possibility of evolving with numbness, discoloration of the hands and even formation of an ulcer on the tip of the fingers. The diagnosis can be clinically confirmed by the Allen test, or by an ultrasound with Doppler or arteriography.³

TREATMENT

In individuals with primary RP pharmacological treatment is not generally necessary, general measures such as avoiding cold exposure and patient education are usually adequate.³⁶ On the contrary the RP secondary to rheumatic autoimmune diseases will often need drug treatment. In these cases, the severity and complications associated should be evaluated and the treatment should be stratified for each case. Other causes,

if identified (e.g. thoracic outlet syndrome), should also be adequately treated. The objective of the treatment should be to decrease the severity and the number of RP episodes and to prevent new ischemic lesions. Some authors believe that even patients with SSc with less severe RP episodes should be treated to prevent repeated episodes of ischemia reperfusion, but there is not an agreement regarding this orientation. However, patients with a history or evidence of ischemic lesions, such as ulcers or microscars of the digital pulp, should be treated this way.³⁷ We will discuss in detail the treatment of RP associated with autoimmune rheumatic diseases, mainly to SSc, since most of the clinical trials were performed in this group of patients (Table 4).

NONPHARMACOLOGICAL THERAPY

Patients with mild RP may be managed just with cold protection measures. Higher temperatures are considered the best treatment to RP. In this context, all the patients should avoid exposure to cold and wear warm clothes, besides gloves, hood etc. It should also be avoided the use of agents that induce important vasoconstriction like sympaticomimetic drugs, clonidin, ergotamine, caffeine and beta blockers. Control of emotions and anxieties through therapies that reduce stress can have a benefic effect, since stress can unleash or aggravate the vasoconstriction. Smoking cessation is essential in patients with SSc.^{37,38}

Table 4
Pharmacologic treatment of Raynaud's phenomenon

	Dosage	Effectiveness
CCB		
Nifedipine	10-30 mg 3-4x/day	++
Anlodipine	2.5-10 mg/day	++
Diltiazem	30-90 mg 3-4x/day	+/-
Captopril	12.5-25 mg 3x/day	+/-
Losartan	50 mg/day	+/-
Sympatolitics		
Prazosin	1-5 mg 2-3x/day	++
Pentoxifiline	400 mg 3x/day	+/-
Fluoxetine	20 mg/day	+/-
Endovenous prostaglandins		
Bosentan	62.5-125 mg/day	++
Sildenafil	12.5-100 mg/day	+

CCB = Calcium channel blockers

Some alternative therapies like acupuncture, low frequency laser therapy and gloves impregnated with ceramic showed insufficiently expressive results.

PHARMACOLOGICAL THERAPY

Calcium channel blockers. The calcium channel blockers are vasodilating drugs, considered the first choice in the treatment of RP. Nifedipine is the most used drug, and it is considered effective for the treatment of RP primary and secondary to SSc. It should be given preference to the slow release formulations (SR). In two metanalysis performed by Thompson *et al.* the authors found a moderate reduction in the average number of attacks and an improvement of 33% and 35% in the severity of primary RP and associated to SSc, respectively.^{39,40} Recently, our group also evaluated the acute effect of nifedipine on the test of lacticemia of digital pulp before and after cold stimulus (LDP-CS) in a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial with a cross-over design in 20 patients with primary RP and 20 with SSc. We observed a benefic effect of the sublingual nifedipine on the microcirculation, mainly in the group of patients with SSc.⁴¹ Adverse effects include hypotension, headache and lower extremity edema. It should also be remembered that the calcium channel blockers can worsen the reflux symptoms since they reduce the pressure of the lower esophagean sphincter. The third generation of dihydropiridines (amlodipine, felodipine) appears to be as effective as nifedipine;³⁷ besides, they present a longer half-life than other dihydropiridines, enabling their administration in a single daily dose. Diltiazem and verapamil are less effective.³

ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. The ACE inhibitors changed dramatically the course of scleroderma renal crisis. However, studies that evaluated captopril or enalapril in the treatment of RP showed modest or inconclusive results, mainly in patients with SSc.³⁷ A recent randomized, multicentric, placebo-controlled trial with 210 patients with limited SSc or RP in the presence of specific autoantibodies, did not show benefits after two to three years of treatment with quinapril on the occurrence of digital ulcers and other peripheral vascular manifestations.⁴² Losartan 50 mg/day was better than nifedipine 40 mg/day in decreasing attack frequency and severity and also improved vascular parameters, most notably in patients who had primary RP, the results were marginal in patients with RP secondary to SSc.⁴³ Our group also found modest results with losartan 50-100 mg/day in an open study, with 10 patients with SSc.⁴⁴

Nitrates. Topic nitroglycerin seem to be effective and is an option for the treatment of patients with RP secondary to SSc.

Nevertheless, the nitroglycerin possesses a vasodilating action and even its topic use can cause side effects such as headache and cutaneous rash.⁴⁵

Alpha-adrenergic blockers. Few studies evaluated the α -adrenergic blockers in patients with RP.³⁸ In a Cochrane review, two studies showed modest results with prazosin for the treatment of RP. Hypotension is a frequent side effect.⁴⁶ In a more recent study, a selective blocker α_2c -adrenergic receptor antagonist (OPC-28326), significantly improved digital perfusion in patients with RP secondary to SSc.⁴⁷

Serotonin antagonists. The serotonin is a vasoconstricting mediator and, because of that, its antagonists could have a beneficial effect in patients with RP.⁴⁸ Still, the ketanserin was not effective in the treatment of patients with RP secondary to SSc.³⁸ While fluoxetine, a *selective serotonin reuptake inhibitor*, showed beneficial effects on the number and severity of RP attacks in a controlled study.⁴⁹

Prostacilin analogs. Prostaglandins are potent vasodilating agents used in the treatment of pulmonary hypertension, that also inhibit platelet aggregation, have an antiproliferative effect in smooth muscular cells, and other biological properties, which can increase the vascular permeability.³⁸ Although still rare in our country, the prostanoids under endovenous form (iloprost, alprostadil, epoprostenol) are extensively used in Europe and in the United States for the treatment of severe RP, with ischemia or digital ulcers.^{38,48} Intravenous administration of iloprost has been repeatedly shown to improve severe Raynaud's attacks and ischemic ulcerations.^{50,51} However the prostacilin analogs with oral preparation are not effective.⁵²

Endothelin receptors antagonists. Endothelin is a powerful vasoconstricting agent, strongly implicated in the SSc pathogenesis. Bosentan is an oral endothelin receptor antagonists, effective in the treatment of pulmonary hypertension. Two multicentric, double-blind and placebo-controlled trials, (RAPIDS-1 and RAPIDS-2) were performed with a large number of patients to evaluate the effectiveness of bosentan in the treatment and prevention of the ischemic acute ulcers in patients with SSc.^{53,54} The RAPIDS-1 study showed that bosentan was effective in the prevention of new digital ulcers (an average of 48% less than placebo). Hand function improved, but there was no effect on healing of preexisting ulcers (secondary endpoint). RAPIDS-2 was a study involving a larger number of patients that confirmed the findings of RAPIDS-1 in relation to the prevention of new ulcers. The use of this substance should be considered in patients with an important vasculopathy, with recurrent refractory ulcers.³⁸ Recently, our group used Bosentan in three patients with SSc and with refractory extremities

ulcers. We obtained cicatrization or diminution of the diameter of all the ulcers after 8 weeks of treatment.

Phosphodiesterase inhibitors. Sildenafil is a vasodilating agent used also in the treatment of pulmonary hypertension. Studies with a small group of patients showed an improvement of RP and ischemic ulcers.³⁸ In a double-blind, placebo-controlled study with sildenafil 100 mg/day in patients with secondary RP, the authors observed an improvement of the symptoms and of the blood flow after 4 weeks of treatment.⁵⁵ Cilostazol, an inhibitor of phosphodiesterase type 3, didn't show improvement in the symptoms or in the blood flow of the microcirculation after six weeks of treatment.⁵⁶ Studies with a larger number of patients are necessary to confirm the real effectiveness of this group of drugs.

Antiaggregating and others. Although there is no evidence of its benefits, the use of low doses of aspirin (100 mg/day) is recommended to patients with SSc, mainly those with recurrent ulcers or episodes of important digital ischemia. As the oxidative stress plays an important roll in the pathogenesis of the SSc, the use of antioxidant agents has been the object of some studies, although there is controversy, they seem useful mainly in early phases of the disease, before the establishment of irreversible vascular lesions, in association with other therapeutic modalities. Finally, it should be mentioned the pentoxifilin, an agent with the capacity of improving the rheologic characteristic of blood (increases the flexibility of the erythrocytes and decreases the blood viscosity). It can be used in combination with other vasodilating agents. However, it needs controlled clinical trials to demonstrate its real effectiveness.^{37,38}

ISCHEMIC ULCERS TREATMENT

A frequent complication in RP secondary to SSc are the extremities ulcers, which generally are intensely painful and disabling, and can evolve with a secondary infection, gangrene and even amputation. Besides the pharmacological therapy with vasodilating agents, the basic principle for the treatment of extremities ulcers in patients with RP begins with the debridement and adequate cleaning of the lesions, followed by the use of occlusive curatives and antibioticotherapy when necessary. Occlusive curatives can be useful to protect the susceptible areas from traumas as well as to the cicatrization of ulcers.⁵⁷ Topic curatives of hydrocolloid showed to be safe and effective in promoting the cicatrization of digital ulcers in a controlled and randomized trial.⁵⁸ Patients with sustained ischemia can require hospitalization for a more aggressive treatment. Anticoagulation with heparin for 24-72 hours can

be considered for cases of acute ischemic events with fast evolution.³⁷

SURGICAL TREATMENT

Sympathectomy should be reserved to patients, with severe RP and associated complications, who did not respond to drug treatment. The effect is usually temporary, mainly in patients with RP secondary to SSc. Digital sympathectomy or chemical sympathectomy with lidocaine or bupivacain can be used in patients with critical ischemia and active ulcers, did not respond to pharmaceutical treatment. Cervical sympathectomy is related to postsurgical complications such as hypothenar hammer syndrome and neuralgia and is rarely recommended.³⁸

CONCLUSIONS

Raynaud's phenomenon is relatively frequent in general population, being important the differentiation between primary and secondary RP. The treatment of RP has advanced with the advent of novel drugs with potent vasodilating action. However, protection from cold and the use of calcium channels blockers are still the first choice treatment. Therapeutic associations and novel vasodilating drugs should be used in patients who did not respond to the initial measures and to the calcium channel blocking drugs. New alternatives, like the endothelin 1 receptors antagonists, the phosphodiesterase V inhibitors and the prostacyclin analogs seem to have a place in the management of the ischemic ulcers of difficult treatment, mainly in patients with SSc.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCES

1. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-8.
2. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485-8.
3. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine* 2007; 74:e1-e8.
4. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, LeRoy EC. Prevalence of Raynaud's phenomenon in the general population. A preliminary study by questionnaire. *J Chronic Dis* 1986;39:423-7.
5. Weinrich MC, Maricq HR, Keil JE, McGregor AR, Diat F. Prevalence of Raynaud phenomenon in the adult population of South Carolina. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1343-9.
6. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Franco A, Drouet P, *et al.* Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol* 1993;20:70-6.

7. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum* 2005;52:1259-63.
8. Jones, GT, Herrick, AL, Woodham, SE, Baildam EM, MacFarlane GJ, Silman AJ. Occurrence of Raynaud's phenomenon in children aged 12-15 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:3518-23.
9. Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, Deaucal P. Primary Raynaud's Phenomenon: age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology* 1994;45:677-86.
10. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2005;44:587-96.
11. Flavahan NA. Regulation of Vascular Reactivity in Scleroderma: New Insights into Raynauds Phenomenon. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:81-7.
12. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:275-91.
13. Schachna L, Wigley FM. Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:686-93.
14. Clapp LH, Finney P, Turcato S, Tran S, Rubin LJ, Tinker A. Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:194-201.
15. Campbell PM, LeRoy EC. Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Semin Arthritis Rheum* 1975;4:351-68.
16. Suderkötter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006;45(S3):iii33-5.
17. Fuzii HT, Yoshikawa GT, Junta CM, Sandrin-Garcia P, Fachin AL, Sakamoto-Hojo ET, *et al.* Affected and non-affected skin fibroblasts from systemic sclerosis patients share a gene expression profile deviated from the one observed in healthy individuals. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5):866-74.
18. Herrick AL, Matucci Cerinic M. The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidants in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:4-8.
19. Silveri F, De Angelis R, Poggi A, Muti S, Bonapace G, Argentati F, *et al.* Relative roles of endothelial cell damage and platelet activation in primary Raynaud's phenomenon (RP) and RP secondary to systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:290-6.
20. Herrick AL, Illingworth K, Blann A, Hay CRM, Hollis S, Jayson MIV. Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:122-7.
21. Lau CS, Bridges AB, Muir A, Scott N, Bancroft A, Belch JFF. Further evidence of increased polymorphonuclear cell activity in patients with Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1992;31:375-80.
22. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1189-91.
23. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001;357:2042-8.
24. Belch J. Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Res* 1997;33:25-30.
25. 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.
26. Ziegler S, Brunner M, Eigenbauer E, Minar E. Long-term outcome of primary's Raynaud's phenomenon and its conversion to connective tissue disease: a 12-year retrospective patient analysis. *Scand J Rheumatol* 2003;32:343-7.
27. Luggen M, Belhorn L, Evans T, Fitzgerald O, Spencer-Green G. The evolution of Raynaud's phenomenon: a longterm prospective study. *J Rheumatol* 1995;22:2226-32.
28. Weiner ES, Hildebrandt S, Senécal JL, Daniels L, Noell S, Joyal F, *et al.* Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1991;34:68-77.
29. Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987;83:494-8.
30. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1982;1:195-205.
31. Wollersheim H, Thien T, Hoet MH, Van Venrooy WJ. The diagnostic value of several immunological tests for anti-nuclear antibody in predicting the development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Invest* 1989;19:535-41.
32. Cutolo M, Grassi W, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3023-30.
33. Andrade LEC, Gabriel JrA, Assad RL, Ferrari AJL, Atra E. Panoramic Nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Seminars Arthritis Rheum* 1990; 20:21-31.
34. Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981;24:1159-65.
35. Furtado RN, Pucinelli ML, Cristo VV, Andrade LE, Sato EI. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus* 2002;11:35-41.
36. Vinjar B, Stewart M. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2:CD006687.
37. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:293-313.
38. Herrick A. Diagnosis and management of scleroderma peripheral vascular disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:89-114.
39. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology* 2005;44:145-50.
40. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841-7.
41. Fontenelle SM, Kayser C, Pucinelli ML, Andrade LE. Cold stimulus fingertip lacticemetry test: an effective method to monitor acute therapeutic intervention on primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008;47:80-3.
42. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, McHugh N, Moots R, Denton CP, *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;56:3837-46.

43. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, *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; 42:2646-55.
44. Kayser C, Santos MF, Andrade LEC. Estudo piloto sobre a eficácia do losartan no tratamento do fenômeno de Raynaud (FRy) e correlação com alterações na microcirculação em pacientes com esclerose sistêmica (ES). *Rev Bras Reumatol* 2005;45:343-50.
45. García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Escárcega RO, Mendoza-Pinto C, Pardo-Santos R, Levy R, *et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon. *Autoimmun Rev* 2008;8:62-8.
46. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, *et al.* Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000;2:CD000956.
47. Wise RA, Wigley FM, White B, Leatherman G, Zhong J, Krasa H, *et al.* Efficacy and tolerability of a selective alpha(2C)-adrenergic receptor blocker in recovery from cold-induced vasospasm in scleroderma patients: a single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized crossover study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3994-4001.
48. Riemekasten G, Sunderkötter C. Vasoactive therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006;45(S3):iii49-51.
49. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, *et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001;40:1038-43.
50. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, *et al.* Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000;2:CD000953.
51. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, *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 randomised study. *BMJ* 1989;298:561-4.
52. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M, *et al.* Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1998;41:670-7.
53. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, *et al.* Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-93.
54. Seibold JR, Matucci-Cerinic M, Denton CP, *et al.* Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2006;65(S2):90.
55. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112:2980-5.
56. Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, Kehrer C, Chakrabarti A, Mukherjee D, *et al.* Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92:1310-5.
57. Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:125-8.
58. Milburn PB, Singer JZ, Milburn MA. Treatment of scleroderma skin ulcers with a hydrocolloid membrane. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:200-4.