

# Fenómeno de Raynaud

## Raynaud's Phenomenon

\*ASSISTENTE HOSPITALAR GRADUADO DO SERVIÇO DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR DO HOSPITAL SANTO ANTÓNIO – CENTRO HOSPITALAR DO PORTO; CO-RESPONSÁVEL PELA CONSULTA DE GRUPO DE RAYNAUD; CONSULTA DA UNIDADE DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

\*\* INTERNO COMPLEMENTAR DO SERVIÇO DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR DO HOSPITAL SANTO ANTÓNIO – CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

\*\*\* ASSISTENTE HOSPITALAR GRADUADO DO SERVIÇO DE MEDICINA DO HOSPITAL SANTO ANTÓNIO – CENTRO HOSPITALAR DO PORTO; CO-RESPONSÁVEL PELA CONSULTA DE GRUPO DE RAYNAUD; MEMBRO DA UNIDADE DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

\*\*\*\* MD, PHD, FEBS, ASSISTENTE HOSPITALAR DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR, PROFESSOR AUXILIAR CONVIDADO DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO; SECRETÁRIO GERAL DA SPACV

\*\*\*\*\* CHEFE DE SERVIÇO, DIRECTOR DO SERVIÇO DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR DO HOSPITAL SANTO ANTÓNIO – CENTRO HOSPITALAR DO PORTO, PRESIDENTE DA SPACV

\*\*\*\*\* MD, PHD, CHEFE DE SERVIÇO, RESPONSÁVEL DA UNIDADE DE IMUNOLOGIA CLÍNICA – HOSPITAL SANTO ANTÓNIO – CENTRO HOSPITALAR DO PORTO; PROFESSOR ASSOCIADO CONVIDADO DE CLÍNICA MÉDICA DO INSTITUTO BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

*Ivone Silva \**, *Tiago Loureiro \*\**, *Isabel Almeida \*\*\**,  
*Armando Mansilha \*\*\*\**, *Rui Almeida \*\*\*\*\**,  
*Carlos Vasconcelos \*\*\*\*\**

### | A b s t r a c t | | R E S U M O |

Raynaud's Phenomenon (RP) is a common clinical disorder, manifested by recurrent vasospasm of fingers and toes, often triggered by exposure to cold temperatures or emotional stress. It can be primary (idiopathic) or secondary to several diseases or conditions, including connective tissue diseases such as systemic sclerosis. The pathogenesis of RP is poorly understood.

It is generally accepted that endothelial damage and vascular dysfunction may be the earliest pathogenetic alteration and ethological factor responsible for vascular complications in RP patients.

Functional abnormalities (vasoconstriction) and structural changes (intimal proliferation, obstruction) are expressed clinically as RP and digital ulcers. RP is the first manifestation of the secondary associated disease and precedes other clinical manifestations by years.

O Fenómeno de Raynaud (FR) é uma manifestação clínica comum, traduzida por vasoespasmos recorrentes dos dedos, na maioria das vezes provocados pela exposição ao frio ou estímulos emocionais.

Pode ser primário (idiopática) ou secundária a diversas doenças ou condições, incluindo doenças do tecido conjuntivo, como esclerose sistémica.

A patogênese da FR é mal compreendido. Actualmente pensa-se que a lesão endotelial e a disfunção vascular associada podem ser as primeiras alteração patogénicas e responsável pelas complicações vasculares nos doentes com RP.

As alterações funcionais (vasoconstrição) e as mudanças estruturais (proliferação intimal e obstrução dos capilares e artérias), traduzem-se clinicamente como RP e úlceras digitais.

O FR é em muitos casos a primeira manifestação da doença secundária associado e precede as outras manifestações clínicas em anos.

| Key words | RAYNAUD'S PHENOMENON |

| Palavras-chave | FENÓMENO DE RAYNAUD |

## INTRODUÇÃO

O Fenómeno de Raynaud (FR) é uma manifestação clínica comum, com uma prevalência de 3 a 5% na população em geral.<sup>[1]</sup> Há uma grande variação geográfica devido a variações climáticas, sendo mais frequente nos climas frios e húmidos.<sup>[2]</sup> Predomina no sexo feminino e na sua maioria (90%) é primário.

Deve-se a uma reação vasospástica exagerada em resposta ao frio ou a estímulos emocionais. Caracteriza-se por episódios de isquemia digital transitórios de um ou mais dedos das mãos ou dos pés. A tríade clássica de branco (isquemia), azul (cianose por desoxigenação) e vermelho (reperusão) pode estar ou não presente. | FIGURA 1 |. Estes episódios são frequentemente acompanhados de dor, que pode ser severa, e parestesias. Raramente a extremidade do nariz, lóbulos das orelhas e mamilos podem também ser atingidos.

## CLASSIFICAÇÃO

O FR pode ser primário, quando não está associado a outras doenças ou secundário a varias patologias, | TABELA 1 |, sendo que em muitas situações é a primeira manifestação da doença. Como tal, todos os doentes com FR devem fazer o rastreio de doença secundária associada permitindo um diagnóstico precoce e orientação clínica e terapêutica.

O diagnóstico diferencial entre o FR primário e o secundário faz-se através da anamnese, exame físico, rastreio imunológico e capilaroscopia. Estes últimos exames são fundamentais para o diagnóstico e avaliação da gravidade.

Na avaliação do FR devem ser investigados o seu inicio e evolução, os seus factores desencadeantes, as doenças associadas (*enxaqueca, Angina de Prinzmetal, doenças do tecido conjuntivo*); os medicamentos ou outras substâncias que o doente tome regularmente e profissão (exposição a máquinas vibratórias, frio ou a produtos químicos).<sup>[4,5]</sup>

O exame físico deve ser também orientado para a exclusão de patologia vascular associada nomeadamente aterosclerótica ou Síndrome de desfiladeiro torácico. Deve incluir a verificação dos pulsos



| FIGURA 1 | Fenómeno de Raynaud primário.

| TABELA 1 | Causas de FR Secundário.

(Adaptado de Klippel, 2003) [3]

<b>Doenças do tecido conjuntivo</b>	Esclerose sistémica progressiva Síndrome de Sjogren Lupus eritematoso sistémico Vasculite sistémica Conectivite indiferenciada Dermatomiosite Poliomiosite
<b>Doença arterial periférica</b>	Aterosclerose Doença de Buerger Tromboembolismo Síndrome do desfiladeiro torácico
<b>Associado a medicamentos</b>	Anfetaminas, Inibidores da ECA, $\beta$ – bloqueadores, bleomicina, bromocriptina, cisplatina, clonidina, ciclosporina, ergotaminas, $\alpha$ – interferão, vancomicina
<b>Alterações neurológicas</b>	Síndrome túnel cárpico Hemiplegia Esclerose múltipla Poliomielite Distrofia reflexa simpática Siringomielia
<b>Ocupacional</b>	Lesão pelo frio Pós-traumática Síndrome do martelo vibratório “Doença do chloride-vinyl”
<b>Doenças de hiperviscosidade sanguínea</b>	Crioaglutininas Crioproteínas Infecções (Endocardites bacterianas e Hepatite viral) Hipotireoidismo Policitemia Trombocitose

distais, pressão arterial sistémica em ambos os braços e despiste de sinais de doença de tecido conjuntivo como por exemplo as calcinose, telan-gectasias, pitting digital, esclerodactilia, espessa-mento da pele e lesões digitais, etc..<sup>[2]</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As patologias mais frequentes com que se deve fazer o diagnóstico diferencial são: <sup>[6]</sup>

**Eritema pernio:** lesão nodular, por vezes com ferida nas extremidades distais após exposição ao frio, com alteração de cores semelhante ao FR. O prurido é o sintoma predominante, muitas vezes com sensação de queimor. Tem uma duração de 7 a 14 dias.

**Eritromelalgia:** eritema intermitente ou persistente, doloroso, acompanhado de hipersudorese e sensação de calor, com envolvimento das pernas e pés – é a antítese do FR.

**Livedo reticular:** há uma visibilidade do plexo venoso subcutâneo, sem relação com a temperatura. Neste caso devem ser excluídas causas hematológicas.

**Embolismo distal:** sem relação com o frio, há uma isquemia distal persistente, geralmente envolve as extremidades distais e ameaça a viabilidade tecidual. Devem ser excluídas causas ateroscle-róticas proximais.

## DIAGNÓSTICO

O FR primário é mais frequente na 2ª ou 3ª década de vida, sendo a idade média de aparecimento aos 14 anos, mas pode surgir pela primeira vez em qualquer idade (27% surge depois dos 40 anos). Os episódios são simétricos, atingem frequentemente as duas mãos, não há úlceras, tecidos necrosa-dos ou gangrena. A velocidade de sedimentação, os anticorpos antinucleares e capilaroscopia são normais. O mecanismo fisiopatológico no FR parece ser uma resposta exagerada ao frio. Num estudo de meta-análise efectuado verificou-se que 12,6% dos doentes com FR primário desenvolvem doença associada.<sup>[7]</sup> Quinze a 20% destes doentes vão desenvolver doença do tecido conjuntivo dois anos após o diagnóstico de FR, dos quais 11% a 20% esclerodermia.<sup>[8]</sup>

No FR secundário há uma doença associada e em muitas situações para além dos episódios de



| FIGURA 2 | Fenómeno de Raynaud secundário (doente com esclerodermia).

vasopasmo episódico, há também doença vascular ou microvascular periférica, o que agrava a isquemia e pode levar a lesões digitais graves ou mesmo irreversíveis | FIGURA 2 |. O FR secundário tem um aparecimento mais tardio que o primá-rio, geralmente depois dos 30 anos, os episó-dios são mais prolongados, muito dolorosos, assimétricos e em muitas situações associados a lesões isquémicas digitais como úlceras, necrose ou gangrena. Sinais ou sintomas de doença do tecido conjuntivo, e em particular a esclerodermia como a doença secundária mais frequentemente associada, estão frequentemente presentes. Na maioria dos casos há alterações dos marcadores imunológicos e da capilaroscopia.

90% dos doentes com esclerodermia tem FR sendo que na maioria destes doentes é o primeiro sintoma da doença.<sup>[2]</sup>

## FISIOPATOLOGIA

A patogénese do FR não é totalmente conhecida. Há uma desregulação entre o equilíbrio vasocon-strictor/vasodilatador mediado por mecanismos neuroendoeteliais, vasculares e humorais.

### Alterações vasculares

**a) funcionais:** há um desequilíbrio entre a vasodi-latação/vasoconstrição, a favor da vasoconstrição mediada por substâncias vasoactivas libertadas pelo endotélio disfuncionante resultante da hipoxia celular. Os primeiros sinais da lesão precoce do endotélio tem sido demonstrada pelos marcadores de disfunção endotelial nomeadamente o aumento dos níveis plasmático do antígeno do factor de Von

Willebrand, da endotelina plasmática-1 (ET-1) e da dimetilarginina assimétrica plasmática (ADMA) quer no FR primário quer no secundário. Isto resulta num desequilíbrio de factores vasoativos, num excesso de produção de endotelina-1 vasoconstrictora e uma subprodução dos vasodilatadores como o óxido nítrico (ON) e da prostaciclina.<sup>[9]</sup>

**b) estruturais:** as alterações morfológicas ocorrem no FR secundário ao nível microvascular e nas artérias digitais, de uma forma precoce e a sua identificação pela videocapilaroscopia é fundamental para um diagnóstico precoce e para um tratamento preventivo das complicações nomeadamente das úlceras digitais.

A videocapilaroscopia é um exame não-invasivo, acessível e relativamente barato e que tem recebido atenção cada vez maior como um método de diagnóstico com potencial prognóstico. O exame dos capilares pode indicar a extensão do atingimento microvascular ao avaliar o nº de capilares, dimensão capilar, megacapilares, hemorragia capilar, desorganização da rede capilar, neoangiogénese e áreas avasculares. O valor diagnóstico da videocapilaroscopia na diagnóstico diferencial entre FR primário e secundário está bem definido.<sup>[10]</sup>

Existe bem definido um padrão de Esclerodermia, e pensa-se que a presença destas características na videocapilaroscopia é indicativo do desenvolvimento futuro desta doença mesmo na ausência de outros sinais ou sintomas.<sup>[11]</sup> Vários "Scoring Systems" tem sido descritos quer como indicadores de evolução da doença quer como factores de prognóstico de complicações.<sup>[11-13]</sup>

### Alterações Neurais

O sistema nervoso simpático desempenha um papel fundamental na termoregulação e parece ter um papel contributivo importante para a patogénese do FR. Há um défice de vasodilatação devido a uma deficiência do gene da calcitonina (CGRP) e um excesso de vasoconstrição mediada pela activação dos  $\alpha_2$  – adrenoreceptores. Desconhece-se o mecanismo desta disfunção mas pensa-se que tal se deva a uma alteração da expressão ou da sensibilidade destes receptores e diminuição da expressão dos  $\alpha_1$  – adrenoreceptores. Este desequilíbrio é potenciado pela exposição ao frio.<sup>[1]</sup>

A alteração da expressão dos receptores poderá ainda condicionar os efeitos vasodilatadores da Endotelina – 1 sobre os receptores da Endotelina ET-B no endotélio.

### Alterações intravasculares

Muitos factores circulantes tem sido implicados na patogénese do FR. A activação plaquetária, a activação dos leucócitos e o stress oxidativo parecem ter um papel decisivo na fisiopatologia do FR. Não é conhecido como estes factores se inter-relacionam, porém é certo que comprometem o fluxo sanguíneo basal, principalmente ao nível fibrovascular.

## COMPLICAÇÕES

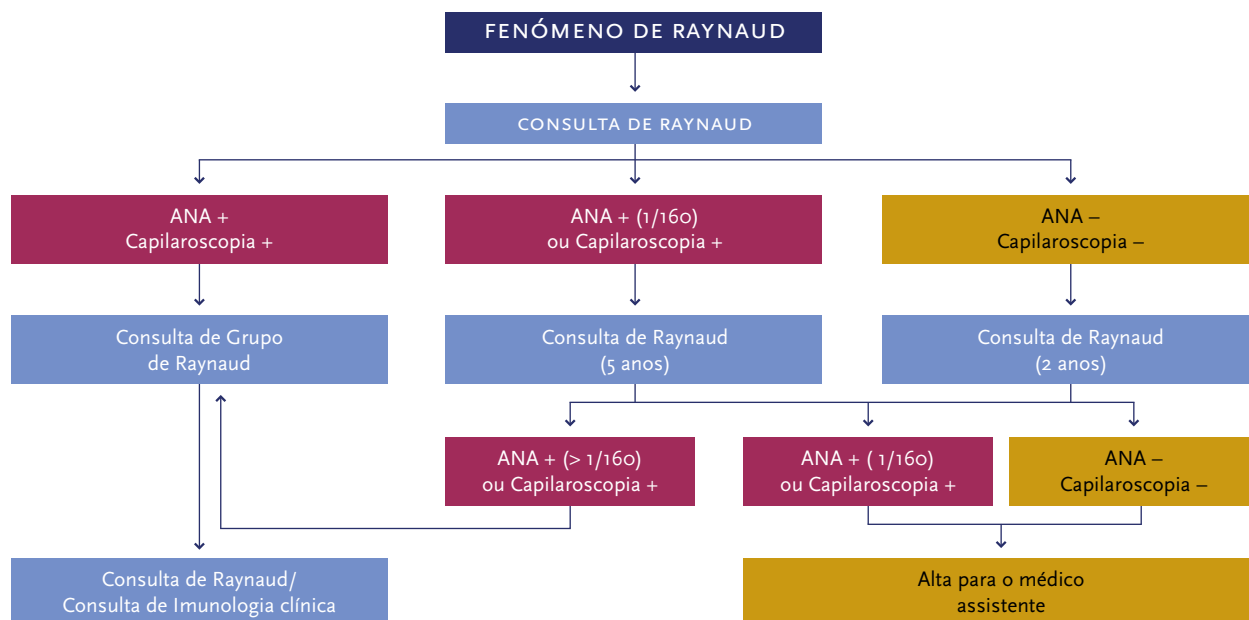
### Úlceras Digitais

As úlceras digitais (UD) são uma complicação grave do FR. Surgem em cerca de 16-50% dos doentes. Os números variam nos diferentes estudos, possivelmente devido a alterações geográficas e climatéricas, ao tipo de populações estudadas e às metodologias de estudo utilizadas.

As UD são frequentemente múltiplas, extremamente dolorosas, recorrentes, incapacitantes, com um elevado impacto na qualidade de vida e na capacidade funcional. Têm, um tempo de cicatrização muito longo, em média de 15 meses e são muito difíceis de tratar. Complicam-se frequentemente com infecção e necrose, Sete a 20% dos doentes necessitam de amputação.<sup>[14]</sup>



| FIGURA 3 | Úlcera digital.



| ESQUEMA 1 | Fluxograma de orientação dos doentes na nossa Consulta de Raynaud.

## ORIENTAÇÃO DO DOENTE COM FR

Se o doente for adolescente e não tiver outra sintomatologia associada, provavelmente tratar-se-á se um FR primário.

Porem se o doente com FR de novo está na 3<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> ou 5<sup>a</sup> década de vida ou se tem uma história clínica ou exame físico sugestivo de patologia associada, deverá ser feito um rastreio imunológico (anticorpos antinucleares, anti-centrómero, anti-topoisomerase I (Scl 70) e efectuada capillaroscopia. A história natural da evolução do FR nestes doentes para doença secundária, obriga a uma vigilância de 5 anos especialmente se há alterações na capillaroscopia ou anticorpos antinucleares positivos. | ESQUEMA 1 |

## TRATAMENTO

A maioria dos doentes com FR primário não necessita de tratamento farmacológico, apenas terapia comportamental e abstenção total de tabaco. Não foi identificada uma relação causa efeito entre o tabaco e o FR, no entanto há substâncias vasoconstritoras no tabaco que podem agravar o FR. Medidas simples como manter o corpo quente, evitar a exposição ao frio e a grandes variações térmicas, evitar o trabalho com máquinas vibratórias e minimizar o stress emocional poderão ter um impacto muito positivo na prevenção da FR primário. | FIGURA 4 |

Se apesar de todas as medidas preventivas, o FR interferir com a actividade diária, a associação de 100 – 320mg de ácido gama-linolénico (análogo da prostaciclina) associado à vitamina A (*Oleo de Onagra 1000*) tid e 500 mg de vitamina C dia tem demonstrado, na nossa experiência, bons resultados no tratamento do FR primário quer na redução do nº de episódios quer na sua duração. Estes produtos naturais são bem tolerados e raramente têm sido referidos efeitos laterais.

Quando todas estas medidas são ineficazes os bloqueadores dos canais de cálcio são a primeira linha. A nifedipina de acção prolongada, de manhã em doses de 20 – 60 mg de acordo com a gravidade do FR é a primeira opção. Deve ser prescrita quando necessário, ou seja, durante os meses de inverno ou quando os doentes são expostos a grandes variações térmicas. Devido á elevada incidência de efeitos laterais deve-se iniciar com doses baixas e aumentar gradualmente até encontrar a dose tolerada pelo doente com o mínimo de efeitos adversos. Muitas vezes a ineficácia da nifedipina deve-se á dose inadequada. Uma Meta-análise de 18 estudos, randomizados, duplamente cegos demonstrou uma redução de 2,8 – 5,0 episódios por semana e 33% de gravidade dos episódios de FR primário.<sup>[15]</sup> No que respeita ao FR secundário uma Meta-análise de 15 estudos,

randomizados, duplamente cegos demonstrou a diminuição de 1 episódio por semana e 35% de gravidade nos episódios.<sup>[16]</sup>

Se os bloqueadores dos canais de cálcio não são de todo tolerados, mesmo com o aumento gradual da dose, deve-se optar pelos inibidores da angiotensina II, em particular o losartan 25 – 50mg dia. Foi efectuado um único estudo que comparou o losartan com a nifedipina e demonstrou que o primeiro reduz a frequência e gravidade dos episódios e é mais eficaz no FR primário do que no secundário.<sup>[17]</sup>

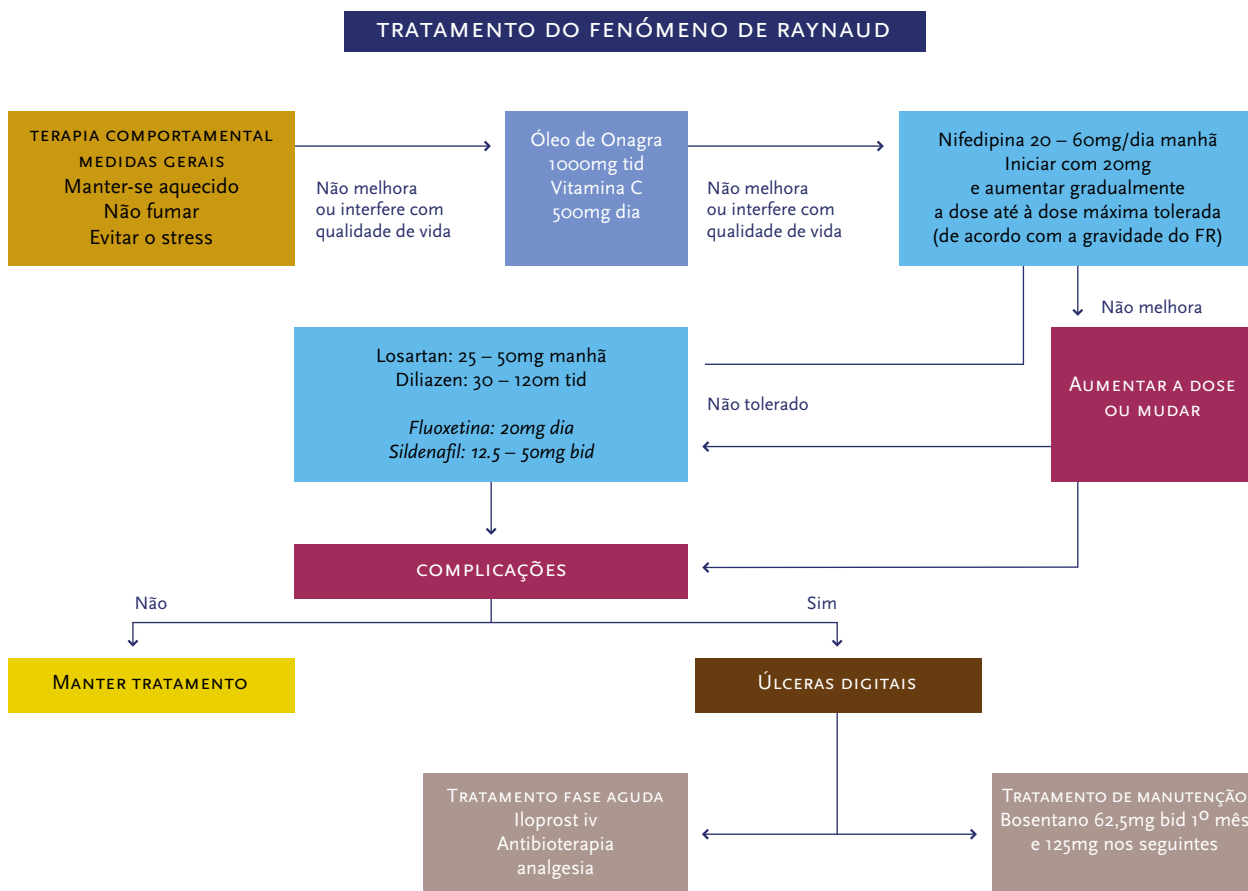
Outras alternativas como Bloqueadores  $\alpha$  – adrenérgicos (prazosina), inibidores selectivos da recaptção de serotonina (Fluoxetina), inibidores da 5 – Fosfodiesterase PDI-5 (Pentoxifilina, Sildenafil), nitratos tópicos ou transdérmicos, não foi demonstrada significativa evidência da sua eficácia no tratamento do FR nos diferentes estudos publicados.<sup>[1]</sup>

Nas complicações associadas ao Fenómeno de Raynaud nomeadamente o aparecimento das

úlceras digitais, há indicação para iniciar na fase aguda o tratamento com prostanoides (em particular o iloprost que é um análogo da prostaciclina, com uma maior semi-vida mas características biológicas similares). Reduz a frequência e intensidade de episódios de FR e promove a cicatrização da úlcera. Actualmente, com o recurso da bomba elastomérica, o doente pode fazer o tratamento no domicílio e sem os efeitos laterais graves que eram frequentes quando se fazia com a perfusão intravenosa de 4 a 6 h em regime hospitalar.

Como tratamento de manutenção são recomendados os Antagonistas dos receptores da endotelina (ARE) em particular o bosentano.<sup>[18]</sup>

Este não acelera a cicatrização da úlcera mas previne a recorrência e o aparecimento de novas úlceras. Verificou-se uma redução do nº de úlceras após 12 – 24 semanas de tratamento (38 – 30%).<sup>[19]</sup> | ESQUEMA 2 |



| ESQUEMA 2 | *Resumo de tratamento do Fenómeno de Raynaud*

## CONCLUSÃO:

O Fenómeno de Raynaud (FR) pode ser um sinal de alerta importante e precoce da existência de doença microvascular associada. As doenças autoimunes, e em particular a esclerodermia são a patologia secundária mais frequente. O rastreio imunoserológico e a capilaroscopia são exames obrigatórios na abordagem de todos os doentes com FR.

Porque o Fenómeno de Raynaud e suas complicações nomeadamente as úlceras digitais têm um impacto significativo na qualidade de vida, a compreensão da patogénese, da história natural e da eficácia e tolerabilidade das terapêuticas devem ser um objectivo importante na nossa prática diária.

Dado a multidisciplinaridade de abordagem destes doentes, pensamos ser importante a existência de um Consulta Multidisciplinar de Raynaud envolvendo as Especialidades de Angiologia e Cirurgia Vascular, Imunologia Clínica, Reumatologia e Medicina Interna para discussão e orientação destes doentes. | FIGURA 4 |

| FIGURA 4 |  
Folheto informativo  
para os doentes.

O Fenómeno de Raynaud não é uma doença! No entanto, pode ser o primeiro sinal de alerta para algumas doenças

**HOSPITAL DE SANTO ANTÓNIO**  
CENTRO HOSPITALAR PORTO

CONSULTA DE RAYNAUD  
Dra. Ivone Silva



**CONTACTOS:**  
Email: [consultaraynaud@gmail.com](mailto:consultaraynaud@gmail.com)  
Telefone: 22 2077500 ext 1918  
Consultas 2<sup>as</sup> feiras das 10h às 12h ext 1722

## BIBLIOGRAFIA:

- [1] A Herrick BMJ Clinical Evidence Raynaud Phenomenon (Secondary) 2007.
- [2] Pope, J: The diagnosis and Treatment of Raynaud's Phenomenon. Drugs 2007: 517-525.
- [3] Klippel, J.H. (2003) Raynaud's phenomenon. In: Freedberg, I.M., Eisen, A.Z., Wolff, K. et al (Eds.) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th edn. London: McGraw-Hill. 1764-1769.
- [4] Generini S, Rosso A, Pignone A, Matucci MC. Current Treatment options in Raynaud's phenomenon. *Current treatment options in cardiovascular medicine* 2003; 5: 147-161.
- [5] Matucci-Cerinic M, Seibold – JR: Digital ulcers and outcomes assessment in scleroderma. *Rheumatology* 2008; 47: v46-v47.
- [6] A. Mansilha, S. Sampaio; Vasospastic disorders of the upper extremities In C.Liapis, K. Balzer, F. Benedetti-Valentini, J. Fernandes e Fernandes (eds): "European Manual of Vascular Surgery"; pp. 237-46. Springer-Verlag, 2005
- [7] Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subset in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumat*: 1983; 1: 195- 205.
- [8] Bulpitt KJ, Philip JC, Lachenbruch PA, Paulus HA, Peter JB, Agopian MS, Singer JZ, Steen VD, Clegg DO, Ziminski CM, Alarcon GS, Luggen ME, Polissson RP Willkens RF, Reading JC, Williams HJ, Ward JR. Early Undifferentiated Connective

Tissue Disease: III. Outcome and prognostic indicators in Early Scleroderma (Systemic Sclerosis). *The Journal of Rheumatology*.

- [9] A, Bell A, Bruce I, McGrann S, Allen J: Digital vascular responses and serum Endothelin-1 concentrations in primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 870-874.
- [10] V. Smith, V., Pizzorni, Carmen, De Keyser, Filip, Decuman, Saskia, Van Praet, Jens T., Deschepper, Ellen, et al; Validation of the Qualitative and Semiquantitative Assessment of the Scleroderma Spectrum Patterns by Nailfold Videocapillaroscopy: Preliminary Results [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60 Suppl 10 :445.
- [11] Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti c, Meani L, Zahalkova L et al: Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopy Examination) *Arthritis Rheum* 2008; 58; 2174-2182.
- [12] Sulli A, Secchi M E, Pizzorni C, Cutolo M: Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:885-887.
- [13] Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'Ámico R, Malagoli V, Giuggioli D, Ferri C: Cappillaroscopic Skin Ulcer Risk Index: A New Prognostic Tool for Digital Skin Ulcer Development in systemic Sclerosis patients. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 61; 688-694.
- [14] Nithyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP: Clinical burden of digital vasculopathy in limited and difuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67; 120-123.
- [15] Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Feb;44(2):145-50.
- [16] Thompson e pope Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis rheum* 2001; 44: 1841-7.
- [17] M Dziadzio. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999.
- [18] O Kowal-Bielecka, R Landewé, J Avouac, S Chwiesko, I Miniati, L Czirjak, P Clements, C Denton, D Farge, K Fligelstone, I Földvari, D E Furst, U Müller-Ladner, J Seibold, R M Silver, K Takehara, B Garay Toth, A Tyndall, G Valentini, F van den Hoogen, F Wigley, F Zulian, Marco Matucci-Cerinic, and the EUSTAR co-authors EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) *Ann Rheum Dis*, May 2009; 68: 620-628.
- [19] V Steen Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis *Rheumatology* 2009 48(Supplement 3).