

ABORDAGEM ATUAL DA SÍNDROME DE RAYNAUD: UMA REVISÃO DE LITERATURA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

AUTORES

Lorie Kimberlin CAPAROZ

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Soraia El HASSAN

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A Síndrome de Raynaud é um distúrbio vasoespástico precipitado por frio e estresse, cuja gravidade e impacto funcional variam conforme a distinção entre formas primária e secundária, sobretudo quando associadas à esclerose sistêmica. Evidências atuais sustentam uma abordagem escalonada e personalizada: medidas não farmacológicas — proteção térmica rigorosa, cessação do tabagismo, educação e manejo do estresse — como base do cuidado; bloqueadores de canais de cálcio como primeira linha, com benefício modesto porém consistente; inibidores da fosfodiesterase-5 e análogos de prostaciclina em casos refratários, particularmente na forma secundária; antagonistas de receptores de endotelina para prevenir recorrência de úlceras digitais. A toxina botulínica desponta como opção promissora em quadros graves, ainda carecendo de ensaios robustos. A fisiopatologia envolve disfunção endotelial, desequilíbrio de mediadores vasoativos e contribuições neurais e intravasculares, orientando decisões terapêuticas. Ferramentas digitais (aplicativos, termografia por smartphone) e instrumentos específicos de qualidade de vida ampliam a sensibilidade para mudanças clinicamente relevantes. O conceito VEDOSS e biomarcadores, como CXCL10, favorecem estratificação precoce e vigilância dirigida. Prioridades incluem padronização de desfechos centrados no paciente e validação de intervenções não farmacológicas e protocolos com toxina botulínica.

PALAVRAS - CHAVE

Síndrome de Raynaud; Esclerose sistêmica; Bloqueadores de cálcio; Inibidores da fosfodiesterase 5; Úlceras digitais.

ABSTRACT

Raynaud's syndrome is a vasospastic disorder triggered by cold and stress, with severity and functional impact shaped by whether the presentation is primary or secondary, particularly when associated with systemic sclerosis. Current evidence supports a stepwise, personalized strategy: non-pharmacological measures—stringent thermal protection, smoking cessation, education, and stress management—as the foundation of care; calcium channel blockers as first-line therapy with modest yet consistent benefit; phosphodiesterase-5 inhibitors and prostacyclin analogs for refractory disease, especially secondary forms; endothelin receptor antagonists to prevent recurrence of digital ulcers. Botulinum toxin is a promising option in severe cases, pending robust trials. Pathophysiology centers on endothelial dysfunction, imbalance of vasoactive mediators, and neural and intravascular contributions, informing therapeutic choices. Digital tools (mobile apps, smartphone thermography) and Raynaud-specific quality-of-life instruments enhance sensitivity to clinically meaningful change. The VEDOSS concept and biomarkers such as CXCL10 enable early risk stratification and targeted surveillance. Priorities include standardizing patient-centered outcomes and validating non-pharmacological interventions and botulinum toxin protocols.

Keywords: Raynaud's syndrome; Systemic sclerosis; Calcium channel blockers; Phosphodiesterase-5 inhibitors; Digital ulcers.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Raynaud (SR) é uma manifestação vascular caracterizada por episódios paroxísticos de vasoespasmo digital desencadeados pela exposição ao frio ou por estresse emocional. Na prática clínica, reconhece-se pela mudança trifásica de coloração — palidez, cianose e hiperemia — sendo relativamente frequente na população geral, embora possa ter impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes. Nas formas mais graves, ocorrem complicações sérias como úlceras digitais e, ocasionalmente, autoamputação espontânea. Vale destacar que a SR frequentemente representa a primeira manifestação de doenças sistêmicas do tecido conjuntivo, especialmente a esclerose sistêmica (Bellando-Randone et al., 2021).

Ao analisar a literatura recente, identificam-se lacunas importantes no arsenal terapêutico, especialmente a escassez de intervenções comportamentais com evidências robustas. Essa limitação ganha relevância quando se considera que cerca de um terço dos episódios vasospásticos é precipitado por estresse emocional, reforçando a necessidade de desenvolver estratégias psicológicas voltadas para essa população (Daniels et al., 2018). As recomendações EULAR 2024 para esclerose sistêmica estabelecem algoritmos terapêuticos que abordam as particularidades de Raynaud e das úlceras digitais associadas, hierarquizando terapias de primeira e segunda linha com base nas melhores evidências disponíveis (Del Galdo et al., 2024).

Distinguir as formas primária e secundária da SR é fundamental para o manejo clínico. Estudos contemporâneos demonstram que a apresentação secundária se associa a episódios mais frequentes, prolongados e severos, resultando em maior comprometimento da qualidade de vida comparada à forma primária (Di Donato et al., 2024). As revisões sistemáticas que fundamentaram as diretrizes portuguesas identificaram evidências de qualidade moderada favorecendo bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da fosfodiesterase-5 e análogos da prostaciclina intravenosa para reduzir a frequência, gravidade e duração dos episódios vasospásticos (Dinis de Freitas et al., 2024).

O avanço tecnológico tem trazido melhorias notáveis nas ferramentas de monitoramento clínico. Aplicativos móveis desenvolvidos para documentar ataques e avaliar respostas medicamentosas representam um progresso importante no acompanhamento longitudinal, permitindo registros mais precisos da frequência e duração dos episódios e facilitando a identificação de padrões individualizados de resposta terapêutica (Dinsdale e Pauling, 2025). A revisão Cochrane consolidou o papel dos bloqueadores de canais de cálcio — particularmente nifedipina e nicardipina — na SR primária, demonstrando benefício modesto mas clinicamente relevante na redução da incidência de ataques comparado ao placebo (Ennis et al., 2016).

O desenvolvimento de instrumentos específicos para mensurar a qualidade de vida trouxe maior sensibilidade na avaliação do impacto da SR sobre o cotidiano dos pacientes, com destaque para questionários validados especificamente para essa população (Fábián et al., 2024). Paralelamente, revisões clínicas abrangentes focadas na esclerose sistêmica reforçam a importância de estratégias integradas que combinam abordagens farmacológicas e não farmacológicas, com perspectiva multidisciplinar e personalização segundo o perfil de gravidade e comorbidades de cada paciente (Fernández-Codina et al., 2019).

Do ponto de vista fisiopatológico, a SR envolve uma tríade de disfunções — vascular, neural e intravascular — cuja compreensão é essencial para decisões terapêuticas racionais. Estudos metodológicos destacam a heterogeneidade das medidas de desfecho empregadas em ensaios clínicos (exemplificadas pelo Condition Score de Raynaud, número de ataques diários e escores sintomáticos), além da expressiva taxa de resposta ao placebo, o que exige cautela na interpretação dos achados e evidencia a necessidade de padronizar desfechos clínicos (Gladue et al., 2013). O arcabouço fisiopatológico clássico contempla anormalidades estruturais e funcionais da parede vascular, alterações no controle autonômico do tônus vasomotor e fatores intravasculares como hiperatividade plaquetária e modificações reológicas (Herrick, 2005). Atualizações recentes consolidam o conhecimento sobre a apresentação clínica e suas implicações diagnósticas, estabelecendo conexões diretas entre os mecanismos fisiopatológicos e as opções terapêuticas disponíveis (Herrick, 2019).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão narrativa baseada em evidências, cujo propósito foi examinar criticamente a produção recente sobre diagnóstico, fisiopatologia e manejo da Síndrome de Raynaud, privilegiando a utilidade clínica e a convergência com diretrizes atuais. Foram considerados, com maior peso, ensaios clínicos de desenho robusto, revisões sistemáticas e meta-análises, partindo do entendimento de que, mesmo quando os efeitos das intervenções são de magnitude moderada, costumam resultar em ganhos pertinentes para frequência de crises e escores de sintomas.

A busca bibliográfica concentrou-se no período de 2015 a 2025 e incluiu PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, Biblioteca Virtual em Saúde, ScienceDirect, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Embase, além da leitura de periódicos de alto impacto em reumatologia e vascular. Trabalhos clássicos anteriores a 2015 foram incorporados apenas quando indispensáveis para contextualizar recomendações consolidadas, especialmente no tocante à prevenção de úlceras digitais com antagonistas de receptores de endotelina.

A estratégia combinou descritores controlados (MeSH e DeCS) e palavras-chave livres relacionadas à SR e à esclerose sistêmica, articulando termos clínicos e terapêuticos, como “fenômeno/doença de Raynaud”, “úlceras digitais”, “esclerose sistêmica”, “vasoespasmo”, “doença vascular periférica”, “bloqueadores de canais de cálcio”, “inibidores da fosfodiesterase 5”, “prostanoides”, “antagonistas do receptor de endotelina”, “toxina botulínica”, “capilaroscopia”, “medidas de resultados” e “qualidade de vida”. Esse desenho permitiu abranger

intervenções consolidadas — por exemplo, o uso sob demanda de inibidores de PDE-5, usualmente com maior efeito na SR secundária associada à esclerose sistêmica — e, ao mesmo tempo, abordar estratégias não farmacológicas de base empírica ainda limitada, como o biofeedback térmico.

Foram priorizados estudos com relevância clínica direta, acesso a texto completo, indexação em bases reconhecidas e qualidade metodológica, incluindo ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas e meta-análises (inclusive em rede), diretrizes de sociedades científicas, estudos observacionais robustos e pesquisas sobre instrumentos de qualidade de vida e soluções de monitorização digital. Foram elegíveis publicações em português, inglês e espanhol; pré-prints, blogs, cartas ao editor sem dados originais e editoriais opinativos foram excluídos. A seleção ocorreu em duas etapas — triagem por títulos e resumos, seguida de leitura integral — e a síntese foi redigida em torno de eixos que facilitam a aplicação prática: distinção entre SR primária e secundária; medidas não farmacológicas; terapias de primeira e segunda linha (bloqueadores de canais de cálcio, inibidores de PDE-5 e análogos da prostaciclina); prevenção e cicatrização de úlceras digitais com ênfase em antagonistas de endotelina; abordagens de resgate, incluindo toxina botulínica; e ferramentas contemporâneas de monitoramento e avaliação de desfechos.

Incorporou-se a perspectiva de estratificação de risco, destacando o modelo de Diagnóstico Muito Precoce de Esclerose Sistêmica (VEDOSS), útil para redefinição de metas terapêuticas e periodicidade do seguimento em pessoas com Raynaud e sinais de alarme. Também foram consideradas experiências clínicas nacionais, como o uso de bosentana em casos refratários, para discutir a aplicabilidade no contexto brasileiro. Em consonância com o escopo de uma revisão narrativa, não houve avaliação formal de risco de viés dos estudos individuais nem síntese quantitativa; a interpretação dos achados apoiou-se, sempre que possível, em diretrizes recentes, revisões sistemáticas de qualidade e ensaios clínicos bem conduzidos, preservando o foco na produção científica da última década e recorrendo a estudos clássicos apenas para sustentar recomendações consolidadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo RAPIDS-2 confirmou a eficácia da bosentana na redução da formação de novas úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica, demonstrando redução aproximada de 30% na incidência de novas lesões comparado ao placebo (Matucci-Cerinic et al., 2011). No campo das terapias inovadoras, a toxina botulínica tipo A vem sendo empregada em casos graves de Raynaud refratário, com séries de casos retrospectivos documentando melhoria significativa da dor, redução na frequência de crises vasospásticas e facilitação da cicatrização de úlceras digitais, geralmente com perfil de segurança aceitável (Medina et al., 2018). Ensaios controlados envolvendo toxina botulínica tipo B em pacientes com esclerose sistêmica e manifestações do fenômeno de Raynaud associadas a úlceras digitais evidenciaram que doses entre 1.000 e 2.000 unidades podem suprimir atividade vasospástica e reduzir o número de úlceras por períodos de até 16 semanas (Motegi et al., 2017). Concomitantemente, revisões contemporâneas da fisiopatologia ampliaram a compreensão dos mecanismos subjacentes, destacando o papel central da disfunção endotelial, do desequilíbrio entre mediadores vasoconstritores e vasodilatadores, e da contribuição do estresse oxidativo no desencadeamento e perpetuação dos episódios vasoespásticos (Nawaz et al., 2022).

A experiência acumulada com bosentana no contexto de Raynaud secundária à esclerose sistêmica revela uma dissociação interessante entre efeitos sintomáticos e funcionais: embora não se observe melhoria consistente na frequência, duração ou intensidade dolorosa dos ataques, registram-se ganhos significativos em escores funcionais e medidas de desempenho manual (Nguyen et al., 2010). Em consonância com essa observação, as

recomendações EULAR 2024 enfatizam que no manejo da esclerose sistêmica, medidas educacionais, proteção rigorosa contra o frio, cessação do tabagismo e estratégias de controle do estresse constituem pilares fundamentais do cuidado, sobre os quais se constrói o escalonamento farmacológico quando clinicamente indicado (Parodis et al., 2024).

Atualizações recentes nos critérios diagnósticos e de classificação oferecem parâmetros práticos para diferenciar a forma primária da secundária, ressaltando que o diagnóstico de Raynaud primário pressupõe história clínica típica de vasoespasmo desencadeado por frio ou estresse, capilaroscopia periungueal sem alterações patológicas, fator antinuclear negativo, ausência de úlceras digitais e inexistência de sinais sugestivos de doença do tecido conjuntivo subjacente (Pauling, Hughes e Pope, 2019). A partir desses critérios diagnósticos, algoritmos terapêuticos contemporâneos propõem uma trajetória escalonada que integra medidas não farmacológicas e farmacológicas, posicionando bloqueadores de canais de cálcio como primeira linha de tratamento e reservando terapias adicionais para cenários de refratariedade ou maior gravidade clínica (Ramahi et al., 2022).

No campo emergente dos marcadores biológicos e do diagnóstico molecular, evidências recentes sugerem que assinaturas moleculares características de esclerose sistêmica podem estar presentes em indivíduos com Raynaud antes mesmo do preenchimento formal de critérios classificatórios estabelecidos, reforçando a necessidade de vigilância clínica aprimorada e estratificação precoce de risco (Ross et al., 2025). Sínteses atualizadas sobre patogênese, diagnóstico e manejo consolidam os avanços obtidos na última década, com ênfase particular na melhoria das ferramentas de estratificação de risco e no desenvolvimento de biomarcadores preditivos de progressão da doença e resposta terapêutica individualizada (Ture et al., 2024).

Revisões especializadas focadas em biomarcadores potenciais descrevem painéis séricos, teciduais e genéticos com utilidade demonstrada para monitoramento evolutivo e estabelecimento de prognóstico em esclerose sistêmica (Utsunomiya, Oyama e Hasegawa, 2020). Paralelamente, ensaios controlados que avaliaram formulações tópicas de nifedipina e sildenafila no Raynaud secundário à esclerose sistêmica forneceram dados preliminares sobre alternativas terapêuticas de aplicação local, embora tais achados careçam de confirmação em estudos de maior escala populacional e com padronização metodológica mais rigorosa (Wortsman et al., 2018).

As recomendações elaboradas pela sociedade portuguesa de reumatologia organizam um algoritmo terapêutico estruturado que se inicia com medidas gerais de proteção e bloqueadores de canais de cálcio, avançando para inibidores da fosfodiesterase-5 em casos de resposta insuficiente, e contemplando o emprego de iloprost intravenoso em cenários clínicos selecionados, incorporando a bosentana como estratégia específica de prevenção da recorrência de úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2024).

Entre os biomarcadores preditivos identificados, níveis séricos elevados de CXCL10 demonstraram associação significativa com o desenvolvimento subsequente de esclerose sistêmica em indivíduos inicialmente identificados com manifestações de Raynaud isolado, revelando utilidade clínica para estratificação de risco e estabelecimento de vigilância mais rigorosa (Al-Adwi et al., 2023).

Quanto aos métodos de monitoramento e avaliação de desfechos, medidas objetivas como a resposta térmica padronizada ao desafio do frio e a termografia realizada via smartphone demonstraram capacidade de detectar alterações clinicamente relevantes após intervenções terapêuticas, com correlações elevadas em relação a métodos convencionais de aferição, favorecendo a padronização de protocolos de avaliação e acompanhamento (Study Team, 2021).

Revisões sistemáticas recentes sobre intervenções não farmacológicas identificaram maior consistência de resultados favoráveis para modalidades terapêuticas como laserterapia e eletroterapia, enquanto outras

abordagens obtiveram benefícios mais modestos ou heterogêneos entre os estudos, reforçando a necessidade de padronização de desfechos e condução de ensaios clínicos controlados metodologicamente mais robustos (Study Team, 2024).

Por fim, investigações sobre percepções de doença aplicando o Modelo de Senso Comum sugerem que crenças individuais acerca de causalidade e controle da condição exercem influência significativa sobre adesão terapêutica e capacidade de autogerenciamento, justificando a incorporação sistemática de componentes psicoeducacionais e de suporte comportamental nos planos terapêuticos estruturados (Study Team, 2025). Revisões abrangentes sobre antagonistas dos receptores de endotelina consolidam o papel dessas terapias no espectro clínico da esclerose sistêmica associada ao Raynaud e às úlceras digitais, enfatizando que a base de evidências é mais sólida para prevenção de novas ulcerações do que para aceleração da cicatrização de lesões já estabelecidas (Arefieva et al., 2011).

4. CONCLUSÃO

A síntese das evidências contemporâneas disponíveis sobre a Síndrome de Raynaud demonstra avanços consistentes na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, no refinamento da estratificação diagnóstica e na estruturação de abordagens terapêuticas escalonadas e personalizadas. A distinção criteriosa entre as formas primária e secundária da condição permanece central para a prática clínica, uma vez que essa diferenciação tem implicações prognósticas e terapêuticas inequívocas.

Meta-análises quantitativas comparativas publicadas recentemente mapearam sistematicamente a eficácia e o perfil de segurança de diferentes classes terapêuticas no tratamento da forma secundária, proporcionando direcionamento pragmático para seleção de tratamento em cenários de refratariedade e subsidiando decisões clínicas quando a resposta à terapia de primeira linha se mostrar insuficiente (de C Khouri et al., 2019). Paralelamente, revisões de escopo delinearam domínios e instrumentos de avaliação específicos para esclerose sistêmica limitada, enfatizando a necessidade de padronização das medidas de desfecho diretamente aplicáveis à avaliação do Raynaud secundário, contribuindo para mitigar a heterogeneidade metodológica entre estudos e favorecer a comparabilidade de resultados em pesquisa clínica (Lescoat et al., 2022).

O desenvolvimento histórico e a validação de escalas e instrumentos de medida que permanecem metodologicamente relevantes constituem uma base sólida sobre a qual se apoiam tanto os ensaios clínicos atuais quanto as recomendações terapêuticas vigentes, impulsionando a qualidade das inferências científicas e a reproduzibilidade dos achados experimentais (Merkel et al., 2003).

Permanece central na prática clínica a capacidade de distinguir precocemente as características do Raynaud primário daquelas da apresentação secundária, uma vez que tal diferenciação reorienta fundamentalmente as metas terapêuticas, a intensidade da vigilância clínica e a magnitude do tratamento instituído. Nesse contexto, a incorporação do conceito de Diagnóstico Muito Precoce de Esclerose Sistêmica (VEDOSS) representa um marco conceitual significativo para identificar indivíduos sob risco elevado de progressão, abrindo uma janela de oportunidade terapêutica antes que se estabeleçam complicações estruturais irreversíveis (Lescoat et al., 2022).

Em termos de estratégias de manejo, consolida-se o papel das medidas não farmacológicas como alicerce fundamental do cuidado — destacando-se educação em saúde, proteção térmica rigorosa e cessação do tabagismo — enquanto os bloqueadores de canais de cálcio mantêm sua posição como primeira linha farmacológica, oferecendo benefício modesto mas clinicamente consistente em desfechos relevantes (Ennis et al.,

2016). Para casos refratários ou associados à forma secundária, particularmente no espectro da esclerose sistêmica, há sustentação científica robusta para o emprego de inibidores da fosfodiesterase-5 e análogos da prostaciclina por via intravenosa (Dinis de Freitas et al., 2024). Os antagonistas dos receptores de endotelina, por sua vez, têm papel bem estabelecido na prevenção de novas úlceras digitais, compondo uma estratégia integrada de cuidado orientada simultaneamente para redução da frequência de crises vasospásticas e prevenção de lesões teciduais (Matucci-Cerinic et al., 2011; Arefiev et al., 2011).

As lacunas identificadas na literatura incluem a necessidade de padronização de desfechos centrados no paciente e objetivamente mensuráveis — exemplificados por número de ataques, Raynaud's Condition Score, escores de dor, taxas de cicatrização e recidiva de úlceras, e medidas específicas de qualidade de vida —, a carência de intervenções comportamentais fundamentadas em evidências empíricas robustas, e o estabelecimento de protocolos reproduutíveis e validados para terapias emergentes como a toxina botulínica, que ainda carecem de ensaios clínicos multicêntricos comparativos de grande escala (Daniels et al., 2018; Medina et al., 2018; Motegi et al., 2017).

Em perspectiva, a integração de painéis de biomarcadores preditivos para estratificação individualizada de risco e monitoramento evolutivo, a incorporação sistemática de tecnologias digitais para avaliação contínua e padronizada dos desfechos clínicos, e a personalização terapêutica fundamentada em características clínicas e moleculares individuais representam caminhos promissores para elevar a precisão diagnóstica, aprimorar o escalonamento terapêutico e, em última análise, melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida das pessoas acometidas pela Síndrome de Raynaud (Al-Adwi et al., 2023; Study Team, 2021; Dinsdale e Pauling, 2025; Ture et al., 2024).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-ADWI, Y. et al. High serum C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10) levels predict the development of systemic sclerosis in patients with Raynaud's phenomenon. **EBioMedicine**, v. 97, p. 104829, 2023.
- AREFIEV, K. et al. Endothelin Receptor Antagonists for the Treatment of Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers Associated with Systemic Sclerosis. **Current Rheumatology Reports**, v. 13, n. 5, p. 456-462, 2011.
- BELLANDO-RANDONE, S. et al. Progression of patients with Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a five-year multicentre study to identify prognostic factors. **The Lancet Rheumatology**, v. 2, n. 12, p. e740-e747, 2021.
- DANIELS, J. et al. Behaviour change interventions for the management of Raynaud's phenomenon: a systematic review. **BMJ Open**, v. 8, n. 12, e024528, 2018.
- DE C KHOURI, C. et al. Comparative efficacy and safety of treatments for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. **The Lancet Rheumatology**, v. 1, n. 4, p. e237-e246, 2019.
- DEL GALDO, F. et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 2024.

DINIS DE FREITAS, F. et al. Systematic literature review to inform the Portuguese recommendations for the management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis and other connective tissue diseases. **Acta Reumatológica Portuguesa**, v. 49, n. 1, p. 28-39, 2024.

DINSDALE, G. et al. Using a smartphone app to monitor Raynaud's attacks and medication response. **Rheumatology**, v. 64, n. 7, p. 4236, 2025.

DI DONATO, S. et al. Clinically relevant differences between primary Raynaud's phenomenon and secondary to connective tissue disease. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 66, n. 6, 2024.

ENNIS, H. et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, p. CD002069, 2016.

FÁBIÁN, B. et al. Development and validation of the RQLQ: a Raynaud's phenomenon-specific quality of life questionnaire. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 22, n. 87, 2024.

FERNÁNDEZ-CODINA, A. et al. Management of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, v. 18, n. 3, p. 258-269, 2019.

GLADUE, H. et al. Evaluation of test characteristics for outcome measures used in Raynaud's phenomenon clinical trials. **Arthritis Care & Research**, v. 65, n. 12, p. 1958-1967, 2013.

HERRICK, A. L. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. **Rheumatology**, v. 44, n. 5, p. 587-596, 2005.

HERRICK, A. L. Raynaud's phenomenon. **Journal of Scleroderma and Related Disorders**, v. 4, n. 2, p. 89-101, 2019.

HUGHES, M. et al. Efficacy of Raynaud's phenomenon and digital ulcer pharmacological treatment in systemic sclerosis patients: a systematic literature review. **Rheumatology International**, v. 35, n. 9, p. 1447-1459, 2015.

HUGHES, M.; HERRICK, A. L. On-Demand Sildenafil as a Treatment for Raynaud Phenomenon. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 8, p. 597-598, 2018.

KARAVIDAS, M. K. et al. Thermal biofeedback for primary Raynaud's phenomenon: a review of the literature. **Applied Psychophysiology and Biofeedback**, v. 31, n. 3, p. 203-216, 2006.

KORN, J. H. et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. **Arthritis & Rheumatism**, v. 50, n. 12, p. 3985-3993, 2004.

LESCOAT, A. et al. Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 933973, 2022.

LESCOAT, A. et al. Domains and outcome measures for the assessment of limited cutaneous systemic sclerosis: a scoping review. **Rheumatology**, v. 61, n. 7, p. 2810-2820, 2022.

MARIZ, H. A. et al. Bosentan in the treatment of refractory extremities ulcers in systemic sclerosis patients. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 49, n. 6, p. 692-700, 2009.

MATUCCI-CERINIC, M. et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 1, p. 32-38, 2011.

MEDINA, S. et al. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon. **Journal of Clinical Medicine**, v. 7, n. 11, p. 444, 2018.

MERKEL, P. A. et al. Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis. **The Journal of Rheumatology**, v. 30, n. 7, p. 1630-1647, 2003.

MOTEGI, S. et al. Efficacy of Botulinum Toxin B Injection for Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 16, n. 1, p. 9-12, 2017.

NAWAZ, I. et al. Raynaud's Phenomenon: Reviewing the Pathophysiology and Management Strategies. **Cureus**, v. 14, n. 1, e21152, 2022.

NGUYEN, V. A. et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. **Rheumatology**, v. 49, n. 3, p. 583-587, 2010.

PARODIS, I. et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic sclerosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 83, n. 6, p. 720-730, 2024.

PAULING, J. D.; HUGHES, M.; POPE, J. E. Raynaud's phenomenon—an update on diagnosis, classification and management. **Clinical Rheumatology**, v. 38, n. 12, p. 3317-3330, 2019.

RAMAHI, A. et al. Practical Management of Raynaud's Phenomenon. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 12, p. 3592, 2022.

ROSS, R. L. et al. Biological hallmarks of systemic sclerosis are present in patients with Raynaud's phenomenon who have not yet developed a definitive connective tissue disease. **Rheumatology**, v. 64, n. 6, p. 3606-3616, 2025.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA. Portuguese Recommendations for the management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis and other connective tissue diseases. **Acta Reumatológica Portuguesa**, 2024. Disponível em:

https://www.aprheumatology.com/files/article/1535_portuguese_recommendations_for_file.pdf. Acesso em: 26 set. 2025.

STUDY TEAM. Temperature response to cold challenge and mobile phone thermography as outcome measures for systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 50, n. 4, p. 289-297, 2021.

STUDY TEAM. Non-Pharmacological Interventions for Raynaud's phenomenon—A Systematic Review. **University of Ottawa Journal of Medicine**, v. 14, n. 2, 2024.

STUDY TEAM. Illness perceptions in Raynaud's phenomenon. **Health Psychology Open**, v. 12, n. 2, 2025.

TURE, H. Y. et al. Raynaud's Phenomenon: A Current Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Management. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 14, p. 4266, 2024.

UTSUNOMIYA, A. et al. Potential Biomarkers in Systemic Sclerosis: A Literature Review. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 624519, 2020.

WORTSMAN, X. et al. A randomized, double-blind, controlled pilot study of nifedipine versus sildenafil in digital Raynaud's secondary to systemic sclerosis. **Rheumatology International**, v. 38, n. 2, p. 185-192, 2018.