

## **SILDENAFILA PARA O TRATAMENTO DO FENÔMENO DE RAYNAUD NA ESCLEROSE SISTÊMICA**

**Demandante:** Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde  
– DAE/SAS/MS

### **Apresentação**

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

A sildenafil para tratamento do fenômeno de Raynaud (FR) na esclerose sistêmica foi avaliada pela CONITEC de forma simplificada por se tratar de ampliação de uso de tecnologia já incorporada ao SUS para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

### **A Doença**

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo (DDTC) caracterizada por graus variáveis de fibrose cutânea e visceral, presença de auto-anticorpos no soro dos pacientes e vasculopatia de pequenos vasos (1). Inexistem dados nacionais sobre a prevalência de ES. A prevalência da ES foi estimada entre 19-75/100.000 na população dos Estados Unidos da América (2). É de 3 a 14 vezes mais freqüente em mulheres do que em homens. Ocorre em todas as faixas etárias, mas o pico de incidência ocorre na vida adulta dos 35 aos 54 anos (3). O dano cutâneo é caracterizado por espessamento, endurecimento e aderência aos planos profundos da pele. O acometimento visceral, que ocorre em graus variáveis, afeta predominantemente os pulmões, trato gastrointestinal (TGI), coração e, eventualmente,

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 28**

os rins. A ES apresenta alta morbidade com um risco até 7 vezes maior de mortalidade em comparação com população em geral (4).

Pacientes com a forma difusa cutânea da doença apresentam espessamento da pele no tronco e extremidades, enquanto que, na forma limitada cutânea, o espessamento da pele está restrito às extremidades (principalmente nos quirodáctilos) ou face. A forma difusa cutânea tem sido tradicionalmente associada a uma evolução agressiva, maior prevalência de fibrose pulmonar, acometimento precoce de órgãos internos e à presença do anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70) no soro. A forma limitada cutânea, geralmente de evolução mais lenta e com acometimento cutâneo predominantemente distal, pode se apresentar na forma CREST (calcinoses, fenômeno de Raynaud, doença esofágica, esclerodactilia e telangiectasias), freqüentemente associada à hipertensão de artéria pulmonar e anticorpo anticentrômero no soro (5). A forma limitada cutânea apresenta melhor prognóstico e maior tempo de sobrevida (6).

A vasculopatia da ES é caracterizada clinicamente pelo fenômeno de Raynaud (FR) e por eventos isquêmicos verificados nas extremidades (cicatrizes puntiformes, reabsorção de extremidades e amputações digitais). O FR é a manifestação clínica de episódios de vasoconstrição (de duração variável) das artérias musculares e arteríolas digitais. O diagnóstico é feito geralmente pela história ou observação de crises de palidez seguidas por cianose das extremidades, acompanhadas ou não por eritema (representando vasodilatação compensatória). As crises costumam ser desencadeadas por frio ou estresse emocional (7).

A doença pulmonar (fibrose intersticial ou doença vascular) é atualmente a maior causa de mortalidade devida a ES (8). Provas de função pulmonar podem detectar precocemente reduções significativas de volumes ou capacidade difusional, mesmo na ausência de manifestações clínicas ou alterações em outros exames.

A doença pulmonar intersticial (alveolite fibrosante) apresenta-se predominantemente com padrão restritivo e redução da capacidade difusional em provas de função pulmonar. Na tomografia computadorizada de alta resolução pulmonar (TCAR) observam-se graus variáveis de faveolamento, infiltrado em vidro-fosco, linhas septais espessadas, bandas parenquimatosas, linhas subpleurais, micronódulos e espessamento pleural (9). Pacientes com doença grave apresentam importante redução de volumes pulmonares, extensas áreas de faveolamento, bandas parenquimatosas, desorganização estrutural e bronquiectasias de tração (10). A determinação da atividade da alveolite fibrosante apresenta atualmente grande

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 28**

importância clínica, diante da observação de que pacientes com doença pulmonar ativa apresentam deterioração progressiva do quadro pulmonar, mas podem apresentar resposta favorável ao tratamento imunossupressor (11-13). A observação de alveolite fibrosante ativa em biópsias pulmonares está associada à presença de opacidades em vidro-fosco na TCAR (14) e a um aumento no percentual de granulócitos e linfócitos no lavado bronquíolo-alveolar (LBA) de pacientes com ES (15). Alterações patológicas na capilaroscopia periungueal (CPU) se correlacionam com a atividade da doença pulmonar em pacientes com ES, particularmente nos pacientes com curta duração de doença (16).

A doença pulmonar vascular é caracterizada por disfunção endotelial e fibrose da camada íntima de artérias de pequeno e médio calibre. O quadro é sugerido pela redução isolada ou desproporcional da capacidade difusional com relação aos volumes pulmonares. A redução grave da capacidade de difusão pulmonar (menos de 55%) sugere fortemente a presença de hipertensão arterial pulmonar (17), representando a forma mais grave de envolvimento vascular pulmonar e apresentando prognóstico pouco favorável (18).

O trato gastrintestinal pode ser afetado em quase toda a sua extensão, sendo mais freqüentes os sintomas de disfunção do esôfago. É muito comum entre os pacientes a queixa de pirose e outros sintomas de refluxo gastro-esofágico. No intestino delgado, a redução da motilidade pode ser assintomática, mas pode levar a síndromes de má-absorção (associadas à proliferação bacteriana), alternância de diarreia e constipação e até a quadros pseudo-obstrutivos (19).

Embora alterações histopatológicas renais estejam na maioria das vezes presentes na ES, a manifestação clínica relevante é a crise renal esclerodérmica, caracterizada por hipertensão acelerada ou perda de função renal rapidamente progressiva que pode acometer até 20% dos pacientes com a forma difusa de ES. As alterações laboratoriais encontradas são elevação da creatinina sérica, proteinúria, hematúria microscópica e eventualmente anemia e trombocitopenia secundárias a processo microangiopático nos vasos renais. É uma ocorrência rara, aparecendo geralmente nos primeiros 4 ou 5 anos de doença e praticamente restrita aos pacientes com a forma difusa da doença. Foi no passado a maior causa de mortalidade na esclerose sistêmica. Atualmente, o prognóstico desse quadro melhorou muito com a introdução dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no tratamento (20).

## Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 28

O acometimento cardíaco na ES geralmente é pouco sintomático. O eletrocardiograma freqüentemente mostra distúrbios de condução (geralmente assintomáticos). A presença de sintomas de doença cardíaca (dispneia, dor torácica) e taquiarritmias ventriculares e supraventriculares correlacionam-se com mau prognóstico (21).

### Diagnóstico

A orientação diagnóstica na ES para doença estabelecida é baseada nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology – ACR*, (22), que classifica o paciente de ES na presença do critério maior ou 2 dos critérios menores:

- Critério maior: fibrose simétrica da pele proximal às metacarpofalanges ou metatarsofalangeas;

- Critérios menores: 2 ou mais das seguintes manifestações: esclerodactilia; úlceras ou microcicatrices ou perda de substância das polpas digitais; fibrose pulmonar bilateral.

Embora apresentem altas sensibilidade e especificidade diagnósticas, estes critérios não detectam adequadamente pacientes com doença inicial. Neste sentido, LeRoy e Medsger propuseram critérios para o diagnóstico de formas iniciais de ES (1):

- evidência objetiva (observada pelo médico) de fenômeno de Raynaud mais padrão SD (scleroderma) na capilaroscopia periungueal (CPU) ou auto-anticorpos específicos para ES; ou

- evidência subjetiva (na anamnese) de fenômeno de Raynaud mais padrão SD na CPU e auto-anticorpos específicos para ES.

Atualmente, grupos internacionais estão desenvolvendo critérios de classificação diagnóstica de ES inicial com a inclusão de exames laboratoriais e de imagem, porém ainda sem validação na prática clínica (23).

## Tratamento

A baixa prevalência e o curso clínico variável da ES dificultam a condução de ensaios clínicos, e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma terapêutica padronizada. Além do mais, o tratamento individual de cada paciente depende das características do acometimento multissistêmico, bem como da presença de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstrição) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica) (23).

### *Manifestações vasculares*

O acometimento vascular caracterizado por vasoconstrição ou vasculopatia obliterante pode contribuir para o desenvolvimento de fenômeno de Raynaud (FR), úlceras digitais isquêmicas (UDs), crise renal esclerodérmica (CRE) e hipertensão arterial pulmonar (HAP) (24). O FR pode ser controlado com medidas não farmacológicas. Alguns fatores precipitantes devem ser evitados como exposição ao frio, estresse emocional, tabagismo, uso de cafeína, descongestionantes simpaticomiméticos e betabloqueadores (25).

Os bloqueadores de canal de cálcio são a primeira linha no tratamento do FR. Uma meta-análise que incluiu 8 ECRs com 109 pacientes portadores de ES verificou diminuição das freqüência e gravidade de ataques isquêmicos com o uso destes agentes. O nifedipino obteve os melhores resultados. A análise em separado de 5 ECRs com nifedipino na dose de 10 a 20 mg 3 vezes ao dia demonstrou uma diminuição de 10,2 ataques isquêmicos (95% CI 0,3 a 20,1) num período de 2 semanas em comparação com o placebo. Houve uma melhora de 35% ou mais na gravidade de ataques isquêmicos dos bloqueadores de canal de cálcio em comparação ao placebo (26).

Outra meta-análise com 332 pacientes com ES que incluiu resultados de 5 ECRs com iloprostá intravenoso, 1 ECR com iloprostá oral e 1 ECR com cisaprostá concluiu que o iloprostá é efetivo na diminuição das freqüência e gravidade do FR. A dose de 0,5 a 3 ng/kg por minuto por 3 a 5 dias consecutivos diminuiu significativamente a freqüência dos ataques isquêmicos e da gravidade do FR em comparação com o placebo (diferença ponderada das médias 17,5; IC95% 15,7-19,2; e 0,7; IC95% 0,3 -1,1; respectivamente) (27). Nifedipino e iloprostá foram comparados em 2 ECRs com resultados marginalmente favoráveis para ao análogo da prostaciclina na melhora dos sintomas relacionados ao FR. A magnitude do benefício clínico do uso de iloprostá com

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 28**

relação ao nifedipino necessita ser avaliada em ECRs com maior número de pacientes (28, 29). Quanto ao tratamento de úlceras digitais isquêmicas, o iloprostá (0,5–2 ng/kg por minuto por 3–5 dias consecutivos) também tem benefício documentado em 2 ECRs (30, 31). Em ECR que incluiu 131 pacientes com FR secundário à ES, cujos 73 pacientes tinham úlceras digitais ativas, o grupo que fez uso de iloprostá apresentou 15% a mais de indivíduos com cicatrização de ao menos 50% nas lesões digitais em comparação com placebo (31). Além disto, o iloprostá intravenoso não está disponível no Brasil.

O alprostadil, mais comumente conhecido como prostaglandina E1, tem sido apontado como alternativa de menor custo na prática clínica, porém dados da literatura que embasem seu emprego em ES são escassos. Em ECR com pequeno número de pacientes, o alprostadil foi igualmente eficaz ao iloprostá no tratamento do FR grave (mais de 3 ataques por dia ou presença de úlceras digitais) em pacientes portadores de doenças difusas do tecido conjuntivo (21 dos 18 pacientes incluídos no estudo tinham ES) (32). Assim, seu emprego não é recomendado neste Protocolo.

Outra opção é a bosentana, que foi avaliada em 2 ECRs em pacientes com ES. Nos estudos RAPIDs-1 e RAPIDs-2, a bosentana não foi eficaz na cicatrização de úlceras digitais (UDs), porém demonstrou eficácia na prevenção de novas UDs, principalmente em pacientes com múltiplas lesões (20). No RAPIDs-1, o grupo que usou bosentana apresentou uma redução de 48% no número cumulativo de novas UDs em 16 semanas (1,4 vs. 2,7 novas úlceras;  $p=0,0083$ ) em comparação com placebo, porém não houve diferença estatisticamente significativa no número de pacientes que apresentaram novas UDs (33).

A sildenafil está indicada para o tratamento do FR associado a úlceras digitais ou fenômenos isquêmicos graves em extremidades em pacientes com esclerose sistêmica que não responderam ao tratamento com bloqueadores de canais de cálcio. A evidência mais forte em favor do uso da sildenafil vem de um ensaio clínico randomizado cruzado duplo-cego que testou o medicamento em 18 pacientes com FR refratário a pelo menos 2 agentes vasodilatadores (34). Desses 18 pacientes, 14 tinham esclerose sistêmica e 2 doença mista do tecido conjuntivo. Os pacientes foram randomizados para receber sildenafil (50 mg de 12/12 horas) por 4 semanas seguido (após uma semana de intervalo – período de wash-out) por placebo por 4 semanas ou a seqüência inversa de tratamentos. Nos 16 pacientes com doença reumática, a freqüência de crises foi reduzida significativamente ( $35\pm 14$  versus  $52\pm 18$  crises,  $P=0,006$ ), a duração cumulativa das crises foi menor ( $581\pm 133$  versus  $1046\pm 245$  minutos,

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 28**

P=0,004) e o escore de gravidade do FR foi menor ( $2,2\pm 0,4$  versus  $3,0\pm 0,5$ , P=0,039) enquanto estavam usando sildenafil. Seis dos pacientes com doença reumática tinham úlceras digitais ativas, e em todos esses houve cicatrização total ou parcial das mesmas enquanto em uso de sildenafil. As úlceras reapareceram ou pioraram após a suspensão da sildenafil em todos os casos. Durante o tratamento com placebo, nenhuma úlcera apresentou processo de cicatrização (teste de McNemar: P=0,041, na comparação de cicatrização de úlceras de tratamento ativo versus placebo). Considerando-se desfechos secundários, houve aumento de mais de quatro vezes no fluxo sanguíneo capilar dos dígitos medido por meio de Laser Doppler em momentos livres de crises de fenômeno de Raynaud. Esse achado indica que a melhora na perfusão periférica associada a sildenafil não se deve somente à redução da gravidade do fenômeno de Raynaud. Os efeitos adversos da sildenafil foram leves. Em outro ensaio clínico não-controlado, 19 pacientes com úlceras digitais refratárias a tratamento prévios receberam tratamento com sildenafil (máxima dose tolerada, até 150 mg/dia) por até 6 meses (35). O número total de úlceras digitais reduziu-se de 49 para 17, e 7 pacientes estavam livres de úlceras digitais ao final do período. O número mínimo de úlceras foi atingido em torno dos 3 meses de tratamento na maioria dos pacientes. Os escores de gravidade do fenômeno de Raynaud e dor tiveram melhoras significativas.

*Esquema de administração*

Sildenafil: 50 mg, 2-3 vezes ao dia por via oral.

*Tempo de tratamento (critérios de interrupção)*

Sildenafil: manter até cicatrização de úlceras digitais (UDs).

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 28**

*Benefícios esperados*

Sildenafil: melhora do FR e cicatrização e diminuição do número de úlceras digitais isquêmicas.

*Monitorização*

O seguimento dos pacientes, incluindo consultas médicas e exames complementares, deverá ser programado conforme evolução clínica e monitorização de toxicidade dos medicamentos. No caso da Sildenafil, monitorizar os efeitos adversos. Mais frequentes (acima de 10%): cefaleia, vasodilatação com rubor facial e dispepsia; menos frequentes (abaixo ou igual a 10%): epistaxe, tonturas, congestão nasal, raros distúrbios visuais (36).

*Acompanhamento pós-tratamento*

Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada. Os pacientes devem ser acompanhados periodicamente em 3 a 6 meses em serviço especializado, com o objetivo de detectar manifestações em órgãos alvos de maneira precoce.

**Recomendação da CONITEC**

Considerando que atualmente não há no SUS alternativa terapêutica para os pacientes com Esclerose Sistêmica que apresentam o Fenômeno de Raynaud, a CONITEC, na 4ª reunião ordinária realizada no dia 10/05/2012, decidiu recomendar a incorporação da sildenafil para o tratamento do fenômeno de Raynaud (FR) na Esclerose Sistêmica, conforme PCDT a ser elaborado pelo Ministério da Saúde.

**Decisão**

PORTARIA SCTIE/MS Nº 31, DE 27 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de incorporar o medicamento sildenafil para o tratamento do Fenômeno de Raynaud na Esclerose Sistêmica no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve que:

Art. 1º Fica incorporado no SUS o medicamento sildenafil para o tratamento do Fenômeno de Raynaud na Esclerose Sistêmica, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 193, de 04 de outubro de 2012, pág. 53.

## Referências

1. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *JRheumatol*2001;28(7):1573-6.
2. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum*1989 Aug;32(8):998-1006.
3. Medsger TA, Jr., Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *AnnInternMed*1971;74(5):714-21.
4. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA, Jr., Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*2005 Jan;118(1):2-10.
5. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *JRheumatol*1988;15(2):202-5.
6. Barnett AJ, Miller MH, Littlejohn GO. A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983): the value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease. *J Rheumatol*1988 Feb;15(2):276-83.
7. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet*2001;357(9273):2042-8.
8. Au K, Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. *Curr Rheumatol Rep*2009 Apr;11(2):111-9.
9. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Polzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*1990;176(3):755-9.
10. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy subpatterns of inflammatory skin disorders. *ArchDermatol*2006;142(6):808.
11. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, Meurer M, Krombach F, König G, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med*1996 Aug;154(2 Pt 1):400-6.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 28**

12. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med*1990 May;88(5):470-6.
13. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med*2000 Jun 20;132(12):947-54.
14. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK, Goldstraw P, Black CM, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax*1992 Sep;47(9):738-42.
15. Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, Ferrans VJ, Crystal RG. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis*1985 Apr;131(4):612-7.
16. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*2004;31(2):286-94.
17. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA, Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*1992;35(7):765-70.
18. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*2009 Feb;60(2):569-77.
19. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*2009 Jun;48 Suppl 3:iii36-9.
20. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*2009 May;68(5):620-8.
21. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*2009 Jun;48 Suppl 3:iii45-8.
22. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*1980;23(5):581-90.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 28**

23. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirjak L, Tyndall A, Muller-Ladner U, Denton C, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis*2009 Sep;68(9):1377-80.
24. Denton C. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroerma) in adults. In: Basow DS, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2009.
25. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*1993 Nov;5(6):773-84.
26. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*2001 Aug;44(8):1841-7.
27. 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 Syst Rev*2000(2):CD000953.
28. 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 Mar 4;298(6673):561-4.
29. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol*2001 Sep-Oct;19(5):503-8.
30. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol*1992 Sep;19(9):1407-14.
31. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, Jr., et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*1994 Feb 1;120(3):199-206.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 28**

32. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Papa ND, Maglione W, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol*2004;33(4):253-6.
33. 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 Dec;50(12):3985-93.
34. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*2005 Nov 8;112(19):2980-5.
35. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* Aug;69(8):1475-8.
36. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract* Jan;64(2):240-55.