



Fenómeno de Raynaud secundário à toma de betabloqueador: relato de caso

Catarina V. B. Gonçalves,¹ Nuno F. Alves²

RESUMO

Introdução: O Fenómeno de Raynaud (FR) é uma isquemia transitória das extremidades e pode dividir-se em primário e secundário a várias patologias ou fármacos, como os betabloqueadores. A prevalência deste fenómeno pode variar entre 7-14,7%. A patofisiologia é pouco conhecida. A utilização de betabloqueadores com maior afinidade para os adrenorreceptores beta-1, como o bisoprolol, não será protetora do desenvolvimento de FR.

Descrição do caso: É abordado o caso de um indivíduo, sexo feminino, 64 anos, que recorreu a várias consultas na sua Unidade de Saúde Familiar (USF) e de outras especialidades médicas por quadro progressivo de dor e edema das mãos, alteração da coloração dos dedos e feridas ulceradas, com início após a introdução do bisoprolol e a exposição ao frio (Inverno). Após realização de vários exames e tratamentos para patologias como eritema pérmio e síndrome do túnel carpo (STC), sem sucesso, foi suspenso o tratamento com bisoprolol, com resolução da sintomatologia, assumindo-se o diagnóstico de FR secundário à toma de betabloqueador.

Comentário: O FR é complexo, multifatorial e ainda não completamente compreendido. O FR secundário ao uso de betabloqueadores é um efeito pouco descrito de um fármaco relativamente seguro, muito usado na prática clínica, o que poderá dificultar o seu diagnóstico. A coexistência de STC bilateral vai ao encontro da maior prevalência desta patologia em indivíduos com FR, podendo ter inicialmente atrasado o diagnóstico. As baixas temperaturas e as semelhanças clínicas podem justificar a consideração de diagnósticos como eritema pérmio. A observação por vários médicos de diferentes especialidades, por iniciativa da doente, poderá também ter dificultado o diagnóstico e seguimento. Assim, este relato procura alertar para o diagnóstico de FR secundário à terapêutica com betabloqueadores, especialmente no Inverno, pela possível confusão com eritema pérmio e para a importância de um seguimento médico adequado.

Palavras-chave: Fenómeno de Raynaud; Betabloqueadores; Eritema pérmio; Relato de caso.

INTRODUÇÃO

O Fenómeno de Raynaud (FR) consiste numa isquemia transitória das extremidades em resposta a *stress* ambiental ou emocional.^{1,2} Apresenta-se na forma de palidez inicial da pele das extremidades resultante de vasospasmo, seguida de cianose provocada por desoxigenação do sangue venoso estagnado e, por último, de rubor em resultado da hiperemia reativa ao retorno do fluxo sanguíneo, frequentemente acompanhado de dor.^{1,3} Contudo, esta alteração trifásica clássica nem sempre está presente, ao contrário da palidez que, mesmo que

isolada, deverá levar à hipótese diagnóstica de FR.³ Este pode ser classificado em primário (idiopático) ou secundário.¹⁻³ Nos dois casos estão envolvidas alterações da microcirculação cutânea.¹ O FR tem uma prevalência muito elevada na população geral de 3-21%, consoante o clima, sendo o primário o mais frequente.³ Qualquer condição que provoque vasoconstrição pode agravar um FR pré-existente. Vários fatores indutores ou agravantes podem coexistir num indivíduo. Para indivíduos acima dos 60 anos, 60% dos casos de FR têm origem na doença aterosclerótica.³

O FR secundário pode estar associado a patologias reumatológicas, hematológicas, endocrinológicas ou vasculares.⁴ Outra causa descrita de indução ou agravamento de FR são alguns fármacos com efeito na

1. Médica especialista de Medicina Geral e Familiar. ULSAM. Viana do Castelo, Portugal.

2. Médico especialista de Medicina Geral e Familiar. ULSAM. Caminha, Portugal.



diminuição da perfusão microvascular, como os betabloqueadores.^{1,3} A prevalência de FR nos doentes tratados com betabloqueadores não está ainda bem definida e poderá variar entre 7% e 14,7%.^{1,5-6} A patofisiologia é ainda pouco conhecida, mas o dano microvascular parece ser a característica determinante. Os betabloqueadores são uma classe de fármacos heterogênea.^{1,3} A elevada afinidade para adrenorreceptores beta-1 (como o bisoprolol) poderá não ser protetora do desenvolvimento de FR, ao contrário do efeito vasodilatador da ativação simpaticomimética intrínseca. Outro mecanismo possível inclui a diminuição da capacidade de adaptação dos glóbulos vermelhos e o aumento da agregação plaquetária que, por sua vez, aumentam a viscosidade sanguínea.¹ Nos Estados Unidos da América é recomendada precaução no uso deste fármaco em doentes com doença vascular periférica (DVP). Na França está contraindicado nas formas graves de DVP.⁷ A nova geração de betabloqueadores com efeito vasodilatador parece ser mais segura nesta área.^{1,3}

Assim, este artigo procura salientar a importância de considerar o diagnóstico de FR secundário à toma de betabloqueador em doentes com clínica sugestiva, apesar da existência de potenciais fatores confundidores.

DESCRIÇÃO DO CASO

O presente relato aborda o caso de uma doente do sexo feminino, com 64 anos, reformada, com profissão de funcionária de limpezas. Apresentava os seguintes antecedentes pessoais: hipertensão arterial (HTA), taquicardia supraventricular sintomática com início de seguimento recente em cardiologia, ex-fumadora desde há quatro anos e sem história prévia de FR. Encontrava-se medicada cronicamente com indapamida, atorvastatina e bisoprolol (iniciado há cerca de um mês por taquicardia supraventricular).

Em novembro/2020, durante o período de pandemia COVID-19, a doente recorre a consulta aberta de medicina geral e familiar (MGF) na USF por dor bilateral e difusa das mãos com irradiação para os ombros, associada a parestesias, sem outras alterações de relevo. Foi prescrita uma eletromiografia (EMG) dos membros superiores para investigação de STC. Em dezembro/2020 regressou à USF com o resultado da EMG, que revelou STC bilateral, pelo que foi referenciada para consulta de ortopedia para tratamento cirúrgico.

No início de janeiro/2021 foi novamente observada em consulta aberta de MGF na USF por dor, edema, palidez e cianose dos dedos de ambas as mãos. Ao exame objetivo apresentava xerose cutânea, sem outras alterações de relevo. Dada a coincidência com uma recente vaga de frio no pico do Inverno foi admitida a hipótese diagnóstica de eritema pérmio, tendo sido medicada com anti-inflamatório não esteroide e creme hidratante, com indicação para utilização de luvas para proteção do frio.

Cerca de uma semana depois regressou à consulta aberta de MGF por agravamento da cianose e lesões necróticas das extremidades dos membros superiores. Tinha já sido observada por um segundo cardiologista, que teria suspeitado de infeção por COVID-19 (não confirmada) e suspenso o bisoprolol (após dois meses do início da toma), iniciando a nifedipina por suspeita de FR. Ao exame objetivo por MGF apresentava edema com lesões cianóticas dos dedos das mãos. Foram colocadas as hipóteses diagnósticas de eritema pérmio, FR e doença arterial periférica (DAP) e iniciada pentoxifilina.

Durante os meses de janeiro e fevereiro foi novamente observada por MGF e por dermatologia, apresentando dor, cianose, lesões necróticas e rubor das articulações interfalângicas dos dedos, compatível com o diagnóstico de FR. Realizou estudo analítico de autoimunidade (complementos, Ac antinucleares, d-dímeros, LDH, crioglobulinas, coagulação, RA teste, hemograma, PCR, VS, função tiroideia, perfil hepático, VDRL, função renal, serologias COVID-19), que não revelou alterações.

Durante o mês de fevereiro foi observada por cirurgia vascular, que confirmou o diagnóstico de FR secundário ao betabloqueador. Suspendeu a nifedipina e iniciou amlodipina e cilostazol. Apresentava redução do edema das mãos desde a interrupção do bisoprolol, mantendo ainda alguma dor, palidez, cianose e úlceras dos dedos das mãos em cicatrização, encontrando-se a realizar tratamentos de penso com a equipa de enfermagem na USF.

Regressou posteriormente à USF para consulta com o seu médico de família, que se encontrara ausente durante o período acima descrito, tendo sido realizada a referenciação à consulta hospitalar de reumatologia para estudo de outras patologias associadas ao FR.



Figura 1. Evolução das lesões das mãos (obtido consentimento da utente para partilha das imagens).

Encontrava-se melhoria do quadro clínico, apenas com úlceras em fase de cicatrização.

A evolução das lesões das mãos da doente encontra-se descrita na Figura 1. A Figura 2 descreve os eventos ao longo do tempo.

COMENTÁRIO

Da análise do presente caso clínico, os autores destacam a dificuldade percebida no estabelecimento do diagnóstico. Os betabloqueadores são fármacos frequentemente usados na prática clínica. O FR secundário ao uso de betabloqueadores é um efeito pouco descrito e estudado destes fármacos, o que poderá ter contribuído para a dificuldade em estabelecer o diagnóstico.^{1,3,5-6} Ainda, a heterogeneidade da apresentação clínica do FR, a escassa evidência, e o facto de ser frequentemente benigno poderá ter também contribuído para a subestimação desta hipótese diagnóstica.^{1,3}

Os autores destacam ainda alguns fatores potencialmente confundidores do diagnóstico, que se descrevem. A presença de parestesias aquando do início do quadro, com diagnóstico sobreposto de STC, vai ao encontro da maior prevalência desta patologia em indivíduos com FR, constituindo inclusive um fator

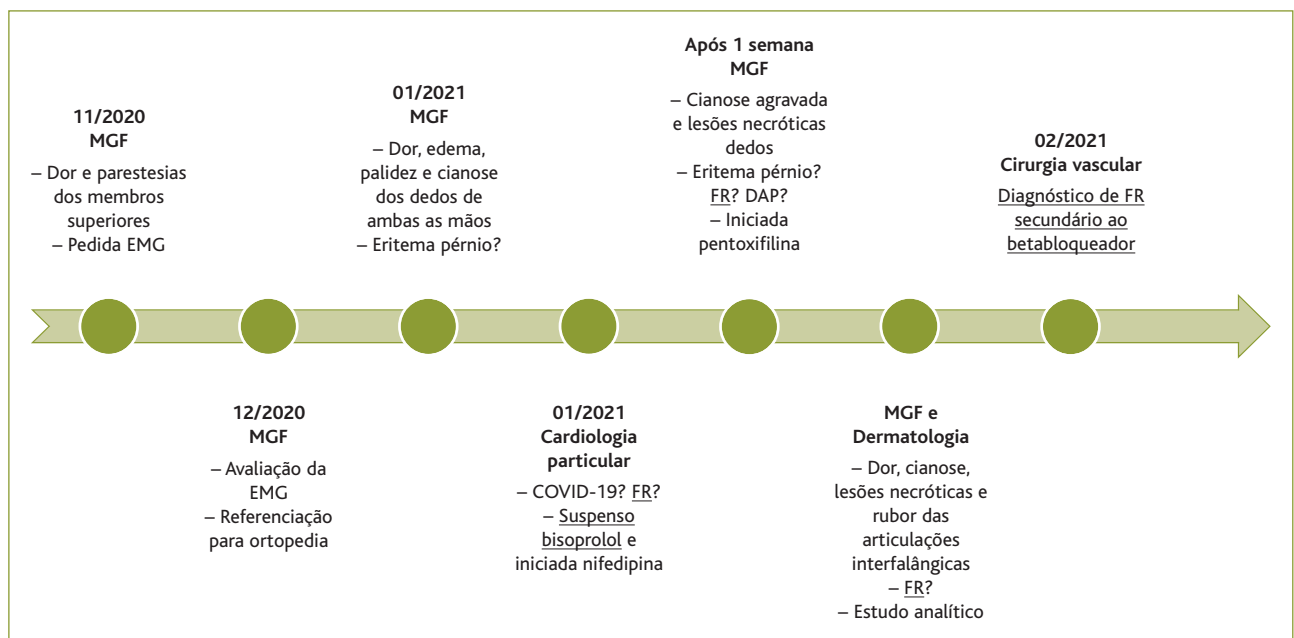


Figura 2. Descrição dos eventos ao longo do tempo.



agravante de FR, mas que inicialmente poderá ter levado à não consideração do diagnóstico de FR.³ As baixas temperaturas presentes na altura de desenvolvimento da sintomatologia, associadas à estação do ano (Inverno) numa região geográfica com clima predominantemente húmido e frio e a associação frequente destas com outros diagnósticos diferenciais, como o eritema pérmio (cuja clínica e localização apresentam algumas semelhanças ao FR, podendo inclusive surgir em associação) ou ainda o FR secundário ao frio poderiam justificar a consideração destes diagnósticos.³ Contudo, relativamente ao eritema pérmio seria de esperar a existência de prurido intenso, dor mais ligeira e resolução autolimitada em poucas semanas, o que não coincide com o caso descrito e que deveria ter levado à exclusão desta hipótese diagnóstica.³ A introdução e suspensão de diferentes fármacos durante o desenvolvimento do quadro clínico, com eventuais efeitos secundários sobreponíveis e interações, também poderá ter dificultado o diagnóstico. Contudo, dos fármacos prescritos, apenas o bisoprolol tem descrito o FR como possível efeito secundário. A observação por diferentes médicos, na USF (por diferentes especialistas de MGF) e por médicos de outras especialidades (três cardiologistas, um dermatologista e um cirurgião vascular), tanto ao nível do setor público como do setor privado (dificultando a partilha dos registos clínicos), poderá ter introduzido eventual viés na informação que foi transmitida oralmente pela doente. Importa ainda referir a dificuldade inerente ao seguimento de utentes sem médico de família ou cujo médico se encontre ausente por um período considerável, como se verificou neste caso, com potencial prejuízo para os doentes, especialmente num período de pandemia associado a limitações no acesso aos cuidados de saúde.

Relativamente ao FR, estão ainda presentes neste caso os seguintes preditores de frequência, gravidade e dor do episódio: a baixa temperatura da época do ano em que o quadro se iniciou, eventual *stress* e ansiedade (nomeadamente pelo contexto pandémico), a idade e o sexo feminino, os quais poderão justificar a intensidade e duração do episódio descrito.³ O antecedente de tabagismo também poderá resultar num agravamento do FR.⁵ A utilização de um betabloqueador com maior afinidade para os adrenorrerretores beta-1, com aparente efeito não protetor do FR, como é o caso

do bisoprolol prescrito neste caso, poderá ter favorecido o desenvolvimento deste efeito secundário e com maior intensidade.⁷

O FR é complexo, multifatorial e ainda não completamente compreendido.³ Apesar de já estar descrita a associação entre a toma de betabloqueadores e o desenvolvimento de FR, os autores consideram que são necessários mais estudos (prospetivos e da fisiologia vascular) para clarificar os mecanismos fisiopatológicos e garantir a farmacovigilância.^{1,3} Apesar de frequentemente benigno é importante não menosprezar a prevalência do FR secundário a fármacos, para além de que foram já descritas complicações graves, ainda que raras, como a isquemia digital severa.^{1,3}

Adicionalmente, nos doentes com antecedentes de FR ou de DVP/isquemia periférica a introdução de betabloqueadores deve ser evitada, em especial no caso dos betabloqueadores com elevada afinidade para adrenorrerretores beta-1, pelo seu efeito não protetor do FR e, caso a sua toma seja indispensável, devem ser monitorizados os efeitos secundários.^{1,5,7}

Os autores alertam ainda para a importância do diagnóstico adequado e atempado, com diferenciação de outros síndromas vasculares, como o eritema pérmio, em períodos de frio extremo, de forma a permitir o correto tratamento e eventual referenciação à reumatologia em tempo útil.

Na perspetiva da MGF, os autores salientam também a importância do seguimento médico adequado e contínuo dos utentes pelo seu médico de família, uma vez que a sua ausência pode dificultar o diagnóstico e orientação atempados, com prejuízo dos utentes.

Relativamente à perspetiva da doente, esta salientou o grande impacto físico e psicológico que sentiu desde o início dos primeiros sintomas e no decorrer do período de doença, pela dificuldade percebida no estabelecimento do diagnóstico e demora na resolução dos sintomas, agravado pelo contexto da pandemia COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khouri C, Blaise S, Carpentier P, Villier C, Cracowski JL, Roustit M. Drug-induced Raynaud's phenomenon: beyond β -adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(1):6-16.
2. Roustit M, Khouri C, Blaise S, Villier C, Carpentier P, Cracowski JL. Pharmacologie du phénomène de Raynaud [Pharmacology of Raynaud's phenomenon]. *Thérapie*. 2014;69(2):115-28. French



3. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, Constans J, Khan F, Wautrecht JC, et al. ESVM guidelines: the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *Vasa*. 2017;46(6):413-23.
4. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon—an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3317-30.
5. Marshall AJ, Roberts CJ, Barritt DW. Raynaud's phenomenon as side effect of beta-blockers in hypertension. *Br Med J*. 1976;1(6024):1498-9.
6. Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud syndrome with β -blockers: a meta-analysis. *Angiology*. 2012;63(7):535-40.
7. Khouri C, Jouve T, Blaise S, Carpentier P, Cracowski JL, Roustit M. Peripheral vasoconstriction induced by β -adrenoceptor blockers: a systematic review and a network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(2):549-60.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Conceptualização, CG e NA; metodologia, CG e NA; redação do *draft* original, CG; revisão, validação e edição do texto final, CG e NA.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Catarina V. B. Gonçalves

E-mail: catarinagoncalves91@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-1269-2772>

Recebido em 27-10-2024

Aceite para publicação em 30-03-2025

ABSTRACT

RAYNAUD PHENOMENON SECONDARY TO BETA-BLOCKER INTAKE: CASE REPORT

Introduction: Raynaud's Phenomenon (RF) is a transient ischemia of the extremities. It can be primary or secondary to certain diseases or drugs, such as beta blockers. The prevalence of this phenomenon can vary between 7% and 14.7%. The pathophysiology is little known. Using beta blockers with greater affinity for beta-1 adrenoceptors, such as bisoprolol, will not protect against the development of RF.

Case description: The case of a 64 years old female who resorted to several consultations at the primary care health center and to other medical specialties, due to progressive pain and edema of the hands, change in the colour of the fingers, and ulcerated wounds, with onset after starting to take bisoprolol and exposure to cold (winter). After carrying out several tests and treatments for pathologies such as erythema pernio and carpal tunnel syndrome (CTS), without success, treatment with bisoprolol was suspended, with resolution of the symptoms. The diagnosis of RF secondary to beta-blocker intake was assumed.

Comment: RF is complex, multifactorial, and not yet completely understood. RF secondary to the use of beta blockers is a poorly described effect of a relatively safe drug, widely used in clinical practice, which may hamper the diagnosis. The coexistence of bilateral CTS is in line with the greater prevalence of this pathology in individuals with RF, who may also have initially delayed diagnosis. Low temperatures and clinical similarities may justify consideration of erythema pernio. Observation by several doctors from different specialties, at the patient's initiative, may also have made diagnosis and follow-up more difficult. Therefore, this report seeks to raise awareness of the diagnosis of RF secondary to beta blocker intake, especially in winter, due to possible confusion with erythema pernio. Also, it reinforces the importance of adequate medical follow-up.

Keywords: Raynaud phenomenon; Adrenergic beta-antagonists; Chilblains; Case report.
