

Evaluation of pentoxifylline and ferrous sulfate for treatment of lower limb venous ulcers

Avaliação da pentoxifilina e do sulfato ferroso no tratamento da úlcera varicosa dos membros inferiores

Priscilla Cardoso Lemos¹, Esdras Marques Lins¹ , Flavia Cristina Morone Pinto¹, José Lamartine de Andrade Aguiar¹, Fernanda Appolonio¹ , Francisco Breno¹

Abstract

Background: Venous ulcers (VU) are the most advanced stage of chronic venous disease (CVD) of the lower limbs. They are frequently associated with episodes of hemorrhage that can provoke chronic anemia (CA), delaying healing. There are no studies in the literature analyzing the prevalence of CA among patients with VU of the lower limbs and few studies have analyzed use of pentoxifylline to treat VU of the lower limbs. **Objectives:** To evaluate the prevalence of CA in patients with lower limb VU and responses to treatment with ferrous sulfate (SF) compared with a combination of SF plus pentoxifylline as adjuvant treatment for VU of the lower limbs. **Methods:** A total of 67 patients with lower limb VU were recruited from a Lymphedema and Angiodysplasia Clinic at the Hospital das Clínicas, Recife, PE, Brazil. After initial clinical and laboratory assessments, patients diagnosed with CA were randomized into one of two groups: a control group, given SF (900 mg/day oral route), or a study group, treated with SF (900 mg/day oral route) and pentoxifylline (1,200 mg/day). All were reassessed after 90 days. **Results:** Twenty-seven patients (40%) had CA. After treatment, increases were observed in hemoglobin and hematocrit levels, iron kinetics had improved, and both depth and area of VU had reduced in both groups, without statistically significant differences. **Conclusions:** A high prevalence of anemia was detected in the study population. The combination of SF and pentoxifylline was not more effective than SF alone for adjuvant treatment of VU of the lower limbs.

Keywords: iron deficiency anemia; venous ulcer; venous insufficiency; ferrous sulfate; pentoxifylline.

Resumo

Contexto: A úlcera varicosa (UV) é o estágio mais avançado da doença venosa crônica (DVC) dos membros inferiores (MMII), frequentemente associada a episódios de hemorragia que podem provocar anemia crônica (AC) e retardar a sua cicatrização. Não há, na literatura, trabalhos que avaliem a prevalência da AC nos portadores de UV dos MMII, e poucos trabalhos analisam o uso da pentoxifilina no tratamento das UV dos MMII. **Objetivos:** Avaliar a prevalência da AC nos pacientes portadores de UV de MMII e a resposta terapêutica ao sulfato ferroso (SF) e a associação da pentoxifilina com SF no tratamento adjuvante das UV dos MMII. **Métodos:** Foram avaliados 67 pacientes portadores de UV de MMII atendidos no ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas, Recife, PE. Após as avaliações clínica e laboratorial iniciais, os pacientes diagnosticados com AC foram randomizados em dois grupos: o grupo controle, que recebeu SF (900 mg/dia via oral), e o grupo de estudo, tratado com SF (900 mg/dia via oral) e pentoxifilina (1.200 mg/dia). Todos foram reavaliados após 90 dias. **Resultados:** Entre os pacientes avaliados, 27 (40%) apresentavam AC. Após o tratamento, foram observados aumento dos níveis de hemoglobina e de hematócrito e melhora das taxas da cinética do ferro, assim como a diminuição da profundidade e da área das UV em ambos os grupos, sem diferença estatística. **Conclusões:** Foi encontrada alta prevalência de anemia na população estudada. A associação do SF com a pentoxifilina não se mostrou mais eficaz do que o emprego isolado do SF no tratamento adjuvante da UV dos MMII.

Palavras-chave: anemia ferropriva; úlcera varicosa; insuficiência venosa; sulfato ferroso; pentoxifilina.

How to cite: Lemos PC, Lins EM, Pinto FCM, Aguiar JLA, Appolonio F, Breno F. Evaluation of pentoxifylline and ferrous sulfate for treatment of lower limb venous ulcers. *J Vasc Bras.* 2021;20:e2020167. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200167>

¹ Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: September 06, 2020. Accepted: November 23, 2020.

The study was carried out at Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil.



Copyright: © 2021 The Authors. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

■ INTRODUCTION

Venous ulcers (VU) are the most advanced stage of chronic venous disease (CVD) of the lower limbs. The majority of patients who have this condition also have low disposable income and, as a consequence, have unreliable access to health services. As a consequence, they seek medical attention when they already have extensive ulcers, which are often associated with chronic hemorrhage episodes, since in the majority of cases this type of wound develops in areas with varicose veins that rupture easily. These repeated episodes can provoke chronic anemia (CA), which, in turn, as has been well established in the literature, can delay or even prevent VU healing.¹⁻⁸

In addition to standard treatment with dressing and elastic compression, there are now adjuvant measures proposed for treatment of VU of the lower limbs, including administration of medications such as pentoxifylline, which acts on red blood cell deformability. Published data indicate that use of this drug is associated with improved healing process, compared with placebo, when combined with elastic compression and with no other type of treatment.⁹⁻¹² According to a systematic review from the Cochrane Database of Systematic Reviews,⁹ in the presence of concomitant compressive therapy, groups treated with pentoxifylline demonstrated a higher probability of healing compared with treatment with placebo. There are few studies that have adequately studied use of pentoxifylline to promote healing of this type of ulcer and there are no studies that have evaluated its use in combination with ferrous sulfate (SF) for this purpose.

In the light of the above, the objective of this study was to evaluate the prevalence of chronic anemia among patients with lower limb VU and their response to the treatment with SF compared to pentoxifylline and SF for adjuvant treatment of VU of the lower limbs.

■ METHODOLOGY

A total of 67 patients with CVD and VU of the lower limbs were recruited from a Lymphedema and Angiodysplasia Clinic at the Hospital das Clínicas, Recife, PE, Brazil, and assessed from August 2015 to August 2016 (consecutive sample). The design employed was a prospective intervention study (clinical trial) with simple randomization. All participants signed free and informed consent forms after being given information about the study.

The sample was calculated on the basis of the expected frequency of active or healed VU in the population with CVD (3.6%), considering an acceptable margin

of error of 5%, a 95% confidence interval (CI), and heterogeneity of 50%. This calculation was based on the normal distribution.

The following Formula 1 was used to calculate the sample size:

$$n = \frac{Z \times Z [P(1 - P)]}{(D \times D)} \quad (1)$$

Where “Z” represents the normal distribution — in this case, $Z = 1.96$ (95%CI); “P” is the expected prevalence; and “D” is the maximum acceptable estimation error (5%). The primary outcome was presence of CA and secondary outcomes were response to treatment of CA and lower limb VU at 90 days.

Study participants were adult patients with VU of the lower limbs and a laboratory diagnosis of CA. Diagnosis of CA was defined as: iron deficiency anemia secondary to chronic bleeding (hemoglobin < 12 g/dL); normal reticulocytes, ferritin, serum iron; transferrin saturation at the lower limits of the normal reference or below it; and total iron binding capacity (TIBC) at the upper limit of the reference range or elevated beyond it. Presence of peripheral pulses in the lower limbs was also an inclusion criterion.

Patients were excluded from the study if they had infected VU, or were diagnosed with VU of lower limbs and also had chronic gastrointestinal and/or genitourinary bleeding, iron-deficiency anemia, or anemia of other etiologies — such as thalassemias, and inflammatory, sideroblastic, aplastic, hemolytic (autoimmune and non immune), or megaloblastic anemias, considering patients’ prior histories and laboratory differential diagnosis.

Patients who had serum hemoglobin below 12 g/dL and hemometric and kinetic iron results compatible with iron deficiency anemia secondary to chronic bleeding were randomized into one of two treatment groups: a control group (G1) comprising 13 patients who were treated with the standard dressings by the vascular surgery service at the Hospital das Clínicas, Recife, PE, and oral administration of SF (300 mg, three times a day) for 90 days, or a study group (G2) comprising 14 patients treated with standard dressings and oral administration of both SF (300 mg, three times a day) and pentoxifylline (400 mg, three times a day), also for 90 days.

Clinical assessment of VU of the lower limbs was conducted according to the MEASURE methodology¹³ followed by analysis of blood tests. After 90 days of treatment, all patients underwent clinical reassessment with the MEASURE system and laboratory tests were repeated.

The data collected were organized in spreadsheets (Microsoft Office Excel®, New Mexico, United

States) and analyzed using GraphPad Prism® version 4.0 (GraphPad Software, California, United States). Analysis of variance (ANOVA) was used for continuous variables that fit a normal curve (parametric) which were compared using Student's *t* test. The Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used to analyze non-parametric data. Fisher's exact test was used to analyze proportions and percentages.

The values from laboratory test results for the parameters (hemoglobin, hematocrit, reticulocytes, ferritin, serum iron, iron binding, and transferrin) were organized for multivariate analysis with ANOVA, followed by the *t* test for independent samples. The same variables were also analyzed for differences in each parameter tested before and after treatment, within each group (D90 – D0) and between groups (Group 2 – Group 1), in this case taking the laboratory reference values for each parameter. Analysis of differences was inferred using the Mann-Whitney U test.

Hemoglobin was defined as the primary diagnostic parameter for anemia. These data were first used to calculate descriptive statistics, and then the efficacy of treatment with SF combined with pentoxifylline was analyzed using the following formula: [Efficacy = % treatment failure in the SF group - % treatment failure in the SF + pentoxifylline group / % treatment failure in the SF group].¹⁴

Odds ratios (OR) were calculated to measure the likelihood that a person would achieve therapeutic success from anemia treatment using pentoxifylline combined with SF. The parameter defined as the cutoff value for normal hemoglobin was ≥ 12 g/dL.

The Miettinen formula was applied, for which the result is equivalent to the lower limit of the confidence interval (95%CI) of the OR, as follows: Strength of association = $\text{antilog} \{ [1 - 1.96 / \sqrt{x^2}] \cdot \ln(\text{OR}) \}$, with 5% significance (i.e., $Z = 1.96$). If the result is greater than 1, the association is considered significant.

The nonparametric Friedman test was used for the parameters assessed with the MEASURE methodology because this test is calculated using the ranks of data rather than their numeric values. For all situations, the maximum probability of error acceptable for rejection of the null hypothesis was set at 5% ($p < 0.05$), considering a 95% safety margin.

The study was approved by the Human Research Ethics Committee at the Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil, for data collection under protocol number 1.134.878.

■ RESULTS

Twenty-seven of the 67 patients with lower limb VU had CA (40%). The mean age of the 67 patients

assessed was 63 years (\pm standard deviation [SD] 11.78). Female patients accounted for 71% ($n=47$) of the sample. In the subset of 27 patients with lower limb VU and CA, mean age was 72.6 years (\pm SD 12.88) in G1 and 59.4 years (\pm SD 10.35) in G2, with a statistically significant difference between groups ($p = 0.0072$).

Comparison of data on the characteristics of the lower limb VU from the first consultation (D0) with those from the reassessment at 90 days (D90) showed that in G1 there was an increase in the number of patients with hyperpigmentation and a decrease in the number of patients with lipodermatosclerosis, both without statistical difference ($p = 1.000$); an increase in granulation tissue in the VU bed, but without statistical difference ($p = 0.9853$); an increase in the number of patients with VU exudate, but without statistical difference ($p = 1.000$); and absence of fetid odor at both assessments and reduction in the depth of VU, but without statistically significant difference ($p = 0.8566$ in the right lower limb [RLL] and $p = 0.6522$ in the left lower limb [LLL]). There was also a reduction in the area of ulcers, but without statistically significant difference ($p = 0.9097$ for the RLL and $p = 0.9583$ for the LLL).

Analysis of the characteristics of the lower limb VU in G2 comparing D0 to D90 revealed no changes in hyperpigmentation or lipodermatosclerosis; reduction in granulation tissue in the VU bed ($p = 0.9853$), absence of fetid odor, infection, or exudate at both assessments; reduction in the depth of ulcers, but without statistically significant difference ($p = 0.8566$ for RLL and $p = 0.6522$ for LLL); and reduction in the area of ulcers, also without statistically significant difference ($p = 0.9097$ for the RLL and $p = 0.9583$ for the LLL) (Table 1).

Analysis of laboratory test results from before (D0) and after (D90) CA treatment in G1 and G2 revealed increases in hemoglobin, hematocrit, reticulocytes, ferritin, transferrin, and serum iron levels; and a reduction in total iron binding capacity. There was also a statistically significant improvement in anemia after 90 days of treatment in G2, in which treatment was with SF and pentoxifylline ($p = 0.0262$).

Analysis of the efficacy of anemia treatment revealed improved parameters in both groups, with a greater likelihood of cure of anemia in G2 than G1 (OR 2.5, 95%CI 0.51-12.30), but without statistical power ($p = 0.4312$).

Considering treatment of lower limb VU and CA, there were improvements in hemoglobin levels and reductions in ulcer depth, reflected in the healing process in 4 (33%) patients in the control group, compared to 8 (57%) patients in the study group,

Table 1. Characteristics of lower limb VU in anemic patients.

VARIABLES	Group 1		Group 2		p-value
	Ferrous sulfate		Ferrous sulfate + pentoxifylline		
	D0	D90	D0	D90	
Ulcer characteristics (%)					
Hyperpigmentation	61.54	66.67	57.14	57.14	1.0000
Lipodermatosclerosis	38.46	33.33	42.86	42.86	
Tissue types (%)					
Granulation	76.92	83.33	71.43	64.29	0.9853
Granulation + fibrin	15.38	16.67	28.57	35.71	
Fibrin	7.69	0.00	0.00	0.00	
Infected (%)					
Yes	0.00	8.33	0.00	0.00	1.0000
No	100.00	91.67	100.00	100.00	
Exudate (%)					
Present	0.00	8.33	0.00	0.00	1.0000
Absent	100.00	91.67	100.00	100.00	
Odor (%)					
Fetid	0.00	0.00	0.00	0.00	—
Sui generis	100.00	100.00	100.00	100.00	
Depth (cm)					
Right					
0	37.50	62.50	0.00	18.18	0.8566
< 0.3	50.00	12.50	54.55	72.73	
0.3-0.6	12.50	25.00	27.27	0.00	
0.7-1.0	0.00	0.00	9.09	0.00	
1.1-2.0	0.00	0.00	0.00	0.00	
Left					
0	22.22	37.50	0.00	0.00	0.6522
< 0.3	44.44	37.50	60.00	60.00	
0.3-0.6	11.11	25.00	40.00	40.00	
0.7-1.0	11.11	0.00	0.00	0.00	
1.1-2.0	11.11	0.00	0.00	0.00	
Area (cm²)					
Right					
0.5-5.0	25.00	50.00	18.18	54.55	0.9097
5.0-10.0	25.00	12.50	27.27	9.09	
> 10.1	50.00	37.50	54.55	9.09	
Left					
0.5-5.0	33.33	62.50	20.00	40.00	0.9583
5.0-10.0	22.22	0.00	20.00	0.00	
> 10.1	44.44	37.50	60.00	60.00	

Values expressed as percentage (%). The parameters "infected", "exudate", and "odor" were analyzed using descriptive statistics. The Friedman test was used. If $p < 0.05$. D0 = data from first consultation; D90 = data from 90-day reassessment; VU = venous ulcer.

with a higher likelihood of improvement in the study group (OR 2.7, 95%CI 0.5380-13.22). There was no statistically significant difference between groups ($p = 0.2671$). The analysis of ulcer depth was defined as the parameter for evaluation of healing after treatment (D90). The data on ulcer area were not considered, because they were not representative (Tables 2 and 3).

DISCUSSION

Laboratory diagnosis of CA in this study employed laboratory tests and criteria that are well-established in the literature. The method employed to assess VU of the lower limbs was set out in the MEASURE protocol, is widely employed in the routines of other hospitals and clinics, and has been frequently used in scientific studies of cutaneous ulcers.^{13,15-17}

The treatment for CA consisted of iron replacement. The SF administration employed, at an oral dosage of 900 mg/day, is the current recommendation in the literature for treatment of cases of iron deficiency anemia secondary to chronic episodes of bleeding.^{14,18-20}

Laboratory diagnosis of CA revealed mean hemoglobin levels in the mild anemia range and in the same way the iron kinetics parameters (trend for reduced ferritin,

transferrin, and serum iron and increased TIBC) in almost half of the patients assessed in this study. These laboratory test results are compatible with iron deficiency anemia by progressive blood loss (anemia due to chronic bleeding).^{21,22}

Recent Brazilian data show a 9% prevalence of iron deficiency anemia among elderly people. The present study detected a much higher prevalence (40%) of iron deficiency anemia (secondary to chronic bleeding of VU). In 1970, J. Marks and A. Shuster stated that anemia and cutaneous ulcers were so common that it would be expected to find them both in the same patient and that, in some cases, this would occur because of a direct relationship. Despite this, the authors of this study did not specifically investigate the association between VU of the lower limbs and CA.²³⁻²⁵

With regard to treatment of CA, improvement in anemia was observed in both groups at the end of the 90-day treatment, with a statistically significant difference in the study group, which was treated with SF and pentoxifylline. There are reports in the literature on the action of pentoxifylline in treatment of anemia in inflammatory disease associated with iron deficiency anemia secondary to chronic blood loss (mixed anemia), such as anemia of chronic renal failure,²⁶ but there are no consistent reports related to the action of pentoxifylline for treatment or purely iron-deficiency anemia due to chronic bleeding.²⁷

At the end of 90 days, in both treatment groups it was observed that there were reductions in both depth and area of ulcers and that the majority of wounds had granulation tissue, reflecting improved transcutaneous oxygen supply and an adequate wound healing process. However, these reductions were not statistically significant when assessment times were compared (at diagnosis and after treatment) in each group or between groups, even though some studies in the literature had shown a significant positive effect of pentoxifylline on healing of venous ulcers.⁹⁻¹² These results are similar to those found by authors who have

Table 2. Distribution of patients who exhibited increased hemoglobin (Hb) levels and reduction in ulcer depth, in control and study groups.

	If ulcer depth < 0.3 (cm) and Hb ≥ 12 (g/dL)*	
G2		
Ferrous sulfate + pentoxifylline		
	Depth < 0.3	Hb ≥ 12
Yes	13	8
G1		
Ferrous sulfate		
	Depth < 0.3	Hb ≥ 12
Yes	9	4

*Patients had Hb < 12 before treatment.

Table 3. Analysis of treatment efficacy according to increase in hemoglobin (Hb) level and reduction in ulcer depth in control and study groups.

Efficacy analysis	If Hb ≥ 12 (g/dL) and ulcer depth < 0.3 (cm)				OR	95%CI	Efficacy (%)	p Value
	Yes		No					
Factor	Actual	Expected	Actual	Expected				
G2								
Ferrous sulfate + pentoxifylline	8	57.1	6	42.9				
G1					2.7	0.5380-13.22	35.7	0.2671
Ferrous sulfate	4	33.3	8	66.7				

RR = $(a/a+b) / (c/c+d)$. RR = 1.71. There is a higher "risk" of increase in Hb level and reduction in ulcer depth in group taking pentoxifylline + ferrous sulfate. OR = $(a*d) / (b*c)$. 2.7x greater chance of not curing anemia and depth when treated with only with pentoxifylline. Efficacy = 1-RR. If the RR is greater than 1 (as in the example), then there is a higher risk in the exposed group relative to the not exposed group. Fisher's exact test was used to analyze the data, in a contingency table. RR = relative risk; OR = odds ratio.

reported that pentoxifylline is a satisfactory adjuvant medication for healing of VU of lower limbs, but the data do not prove its efficacy.^{28,29}

It is extremely important to identify patients with lower limb VU associated with CA, in order to indicate the need for simultaneous treatment of CA, contributing to faster ulcer healing, improving patient quality of life, and reducing expenditure on dressings.

■ LIMITATIONS OF THE STUDY

The sample calculation was based on the expected VU prevalence at the tertiary University hospital where the study was conducted. In this case, the expected prevalence of VU was less than in the general population, since the Lymphedema and Angiodysplasia Clinic at this hospital has a larger number of patients with arterial diseases and patients who need vascular access for hemodialysis, rather than those with CVD of the lower limbs. As a result, the sample size was smaller than it would have been if the prevalence of VU in the general population had been used.

■ CONCLUSIONS

A high prevalence of anemia was detected in the study population. The combination of SF with pentoxifylline did not show greater efficacy than use of SF alone for adjuvant treatment of VU of the lower limbs.

■ REFERENCES

- Lopes CR, Figueiredo M, Ávila AM, Soares LMBM, Dionísio VC. Avaliação das limitações da úlcera venosa em membros inferiores. *J Vasc Bras.* 2013;12(1):5-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492013000100003>.
- Abbate LPF, Lastória S. Abordagem de pacientes com úlcera da perna de etiologia venosa. *An Bras Dermatol.* 2006;81(6):509-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962006000600002>.
- Kikuchi R, Campos W Jr, Moura MRL. Projeto Diretrizes 2015 SBACV Insuficiência Venosa Crônica, Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: SBACV; 2016 [citado 2016 fev 24]. www.sbacv.com.br/lib/media/pdf/diretrizes/insuficiencia-venosa-cronica.pdf
- O'Donnell TF Jr, Passman MA, Marston WA, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2014;60(2):3-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.049>.
- Raju S, Neglén P. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med.* 2009;360(22):2319-27. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp0802444>. PMID:19474429.
- Brasil. Informações de Saúde (TABNET) [site na Internet]. Assistência à Saúde a nível do Brasil, janeiro a novembro de 2016. 2016 [citado 2017 jan 10]. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qgpe.def>
- Costa LM, Higino WJF, Leal FJ, Couto RC. Perfil clínico e sociodemográfico dos portadores de doença venosa crônica atendidos em centros de saúde de Maceió (AL). *J Vasc Bras.* 2012;11(2):108-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492012000200007>.
- Paggiaro AO, Teixeira N No, Ferreira MC. Princípios gerais do tratamento de feridas. *Rev Med SP.* 2010;89(3/4):132-6.
- Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD001733. PMID:23235582.
- Barbarino C. Pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *Curr Med Res Opin.* 1992;12(9):547-51. <http://dx.doi.org/10.1185/03007999209111520>. PMID:1582236.
- Belcaro G, Cesarone MR, Nicolai AN, Sanctis MT, Incandela L, Geroulakos G. Treatment of venous ulcers with pentoxifylline: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Angiology.* 2002;53(Supl. 1):S45-7. PMID:11865836.
- Neves AP, Miranda A, Martins H, Barradas R. Pentoxifilina no tratamento da úlcera venosa: uma revisão baseada na evidência. *Rev Port Med Geral Fam [revista eletrônica].* 2016 [citado 2017 jan 10];32(3):198-204. http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732016000300006&lng=pt&nrm=iso
- Keast DH, Bowering CK, Evans AW, Mackean GL, Burrows C, D'Souza L. MEASURE: a proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair Regen.* 2004;12(3, Supl):1-17. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.012351.x>. PMID:15230830.
- Antunes SA, Teixeira MCB, Gabriel A Jr. Efeitos da pentoxifilina na anemia resistente à eritropoetina em pacientes sob hemodiálise. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(4):303-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000400014>.
- Souza AI, Batista M Fo, Ferreira LOC, Figueirôa JN. Eficácia de três esquemas com sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. *Rev Panam Sal Pub.* 2004;15(5):313-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892004000500005>.
- Sgnaolin V, Engroff P, Ely LS, et al. Hematological parameters and prevalence of anemia among free-living elderly in south Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(2):115-8. <http://dx.doi.org/10.5581/1516-8484.20130032>. PMID:23741189.
- Barbosa DL, Arruda IKG, Diniz AS. Prevalência e caracterização da anemia em idosos do Programa de Saúde da Família. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(4):288-92. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842006000400014>.
- Cavalcanti LM, Pinto FCM, Oliveira GM, Lima SVC, Aguiar JLA, Lins EM. Eficácia da membrana de celulose bacteriana no tratamento de úlceras venosas dos membros inferiores: estudo randomizado e controlado. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(1):72-80. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-69912017001011>. PMID:28489214.
- Cançado RD, Chiattonne CS. Anemia de doença crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2002;24(2):127-36. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842002000200009>.
- Boquimpani C, Máximo C, Duarte ME, Silveira S, Madeira T. Protocolos de tratamento: hematologia e hemoterapia. 4. ed. Rio de Janeiro: Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti; 2014. 273 p.
- Gualandro SFM, Hojaj NHSL, Jacob W Fo. Deficiência de ferro no idoso. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(2):57-61. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000058>.
- Amarante MK, Otiçosa A, Sueiro AC, Oliveira CEC, Carvalho SRQ. Anemia Ferropriva: uma visão atualizada. *Biosaúde.* 2015;17(1):1-12.
- Carvalho MC, Baracat CE, Sgarbieri VC. Anemia Ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro.

- Seg Alim Nut. 2006;13(2):54-63. <http://dx.doi.org/10.20396/san.v13i2.1832>.
24. Pinto HA, Jaime PC, Lima AMC, et al. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
 25. Buffon PLD, Sgnaolin V, Engroff P, Viegas K, Carli GA. Prevalência e caracterização da anemia em idosos atendidos pela Estratégia Saúde na Família. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2015;18(2):373-84. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14033>.
 26. Marks J, Shuster S. Anemia and skin disease. *J Post Med.* 1970;46(541):659-63. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.46.541.659>.
 27. Mora-Gutiérrez JM, Ferrer-Nadal A, García-Fernández N. Efecto de la pentoxifilina en la anemia de pacientes en hemodiálisis: estudio retrospectivo observacional de casos y controles. *Nefrologia.* 2013;33(4):524-31. PMID:23897184.
 28. Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Nelson EA, Prescott RJ. Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *BMJ.* 1999;319(7214):875-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.319.7214.875>. PMID:10506039.
 29. Meissner MH. Venous ulcer care: which dressings are cost effective? *Phlebology.* 2014;29(1 Supl):174-80. <http://dx.doi.org/10.1177/0268355514529699>. PMID:24843106.

Correspondence

Esdras Marques Lins
 Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Centro de Ciências Médicas
 Rua Dom Bosco, 632, apartamento 1202 - Boa Vista
 CEP 50070-070 - Recife (PE), Brasil
 Tel: +55 (81) 99615-4155
 E-mail: esdraslins@uol.com.br

Author information

PCL - Vascular surgeon, Serviço de Cirurgia Vascular, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
 EML - PhD; Associate professor; Expertise in Cirurgia, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
 FCMP - PhD; Adjunct professor, Departamento de Saúde Pública, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
 JLAA - Full professor; Expertise in Cirurgia, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
 FA - PhD; Adjunct professor; Expertise in Cirurgia, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
 FB - Cirurgia Vascular resident, Serviço de Cirurgia Vascular, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).



Author contributions

Conception and design: EML
 Analysis and interpretation: PCL, EML, FCMP, FB
 Data collection: PCL, FB
 Writing the article: PCL
 Critical revision of the article: EML, FA
 Final approval of the article*: EML, JLAA, FA
 Statistical analysis: FCMP
 Overall responsibility: JLAA

*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to *J Vasc Bras*.

Avaliação da pentoxifilina e do sulfato ferroso no tratamento da úlcera varicosa dos membros inferiores

Evaluation of pentoxifylline and ferrous sulfate for treatment of lower limb venous ulcers

Priscilla Cardoso Lemos¹, Esdras Marques Lins¹ , Flavia Cristina Morone Pinto¹, José Lamartine de Andrade Aguiar¹, Fernanda Appolonio¹ , Francisco Breno¹

Resumo

Contexto: A úlcera varicosa (UV) é o estágio mais avançado da doença venosa crônica (DVC) dos membros inferiores (MMII), frequentemente associada a episódios de hemorragia que podem provocar anemia crônica (AC) e retardar a sua cicatrização. Não há, na literatura, trabalhos que avaliem a prevalência da AC nos portadores de UV dos MMII, e poucos trabalhos analisam o uso da pentoxifilina no tratamento das UV dos MMII. **Objetivos:** Avaliar a prevalência da AC nos pacientes portadores de UV de MMII e a resposta terapêutica ao sulfato ferroso (SF) e a associação da pentoxifilina com SF no tratamento adjuvante das UV dos MMII. **Métodos:** Foram avaliados 67 pacientes portadores de UV de MMII atendidos no ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas, Recife, PE. Após as avaliações clínica e laboratorial iniciais, os pacientes diagnosticados com AC foram randomizados em dois grupos: o grupo controle, que recebeu SF (900 mg/dia via oral), e o grupo de estudo, tratado com SF (900 mg/dia via oral) e pentoxifilina (1.200 mg/dia). Todos foram reavaliados após 90 dias. **Resultados:** Entre os pacientes avaliados, 27 (40%) apresentavam AC. Após o tratamento, foram observados aumento dos níveis de hemoglobina e de hematócrito e melhora das taxas da cinética do ferro, assim como a diminuição da profundidade e da área das UV em ambos os grupos, sem diferença estatística. **Conclusões:** Foi encontrada alta prevalência de anemia na população estudada. A associação do SF com a pentoxifilina não se mostrou mais eficaz do que o emprego isolado do SF no tratamento adjuvante da UV dos MMII.

Palavras-chave: anemia ferropriva; úlcera varicosa; insuficiência venosa; sulfato ferroso; pentoxifilina.

Abstract

Background: Venous ulcers (VU) are the most advanced stage of chronic venous disease (CVD) of the lower limbs. They are frequently associated with episodes of hemorrhage that can provoke chronic anemia (CA), delaying healing. There are no studies in the literature analyzing the prevalence of CA among patients with VU of the lower limbs and few studies have analyzed use of pentoxifylline to treat VU of the lower limbs. **Objectives:** To evaluate the prevalence of CA in patients with lower limb VU and responses to treatment with ferrous sulfate (SF) compared with a combination of SF plus pentoxifylline as adjuvant treatment for VU of the lower limbs. **Methods:** A total of 67 patients with lower limb VU were recruited from a Lymphedema and Angiodysplasia Clinic at the Hospital das Clínicas, Recife, PE, Brazil. After initial clinical and laboratory assessments, patients diagnosed with CA were randomized into one of two groups: a control group, given SF (900 mg/day oral route), or a study group, treated with SF (900 mg/day oral route) and pentoxifylline (1,200 mg/day). All were reassessed after 90 days. **Results:** Twenty-seven patients (40%) had CA. After treatment, increases were observed in hemoglobin and hematocrit levels, iron kinetics had improved, and both depth and area of VU had reduced in both groups, without statistically significant differences. **Conclusions:** A high prevalence of anemia was detected in the study population. The combination of SF and pentoxifylline was not more effective than SF alone for adjuvant treatment of VU of the lower limbs.

Keywords: iron deficiency anemia; venous ulcer; venous insufficiency; ferrous sulfate; pentoxifylline.

Como citar: Lemos PC, Lins EM, Pinto FCM, Aguiar JLA, Appolonio F, Breno F. Avaliação da pentoxifilina e do sulfato ferroso no tratamento da úlcera varicosa dos membros inferiores. J Vasc Bras. 2021;20:e2020167. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200167>

¹ Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Setembro 06, 2020. Aceito em: Novembro 23, 2020.

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil.



Copyright: © 2021 Os Autores. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

■ INTRODUÇÃO

A úlcera varicosa (UV) representa o estágio mais avançado da doença venosa crônica (DVC) dos membros inferiores (MMII). A maioria dos pacientes portadores dessa enfermidade apresenta baixo poder aquisitivo e, conseqüentemente, tem acesso precário aos serviços de saúde. Devido a isso, procuram o atendimento médico quando apresentam úlceras extensas, que são frequentemente associadas a episódios crônicos de hemorragia, já que esse tipo de ferida, na maioria dos casos, se desenvolve sobre uma área contendo veias varicosas que facilmente sofrem ruptura. Esses episódios repetidos podem provocar anemia crônica (AC), a qual, por sua vez, como já bem demonstrado na literatura, pode retardar ou até impedir a cicatrização da UV¹⁻⁸.

Além do tratamento padrão com curativos e elastocompressão, existem medidas adjuvantes atualmente propostas para o tratamento das UV dos MMII, como o uso de medicamentos como a pentoxifilina, que atua sobre a flexibilidade das hemácias. Dados da literatura apontam para a melhora do processo cicatricial com o uso dessa droga, comparando-a com placebo, associada à elastocompressão e a nenhum tipo de tratamento⁹⁻¹². Segundo a revisão sistemática da *Cochrane Database of Systematic Reviews*⁹, na presença concomitante de terapêutica compressiva, o grupo de tratamento com pentoxifilina demonstrou maior probabilidade de cicatrização em comparação ao tratamento com placebo. São escassos os trabalhos que estudam adequadamente o uso da pentoxifilina na cicatrização desse tipo de ferida, e não existem estudos avaliando sua associação com o sulfato ferroso (SF) para essa finalidade.

A partir dessas considerações, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da anemia crônica nos pacientes portadores de UV de MMII e a resposta terapêutica ao SF comparada à associação da pentoxifilina e SF no tratamento adjuvante das UV dos MMII.

■ METODOLOGIA

Foram avaliados 67 pacientes portadores de DVC e UV dos MMII, provenientes do Ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas, Recife, PE, no período entre agosto de 2015 e agosto de 2016 (amostra consecutiva). O modelo de estudo empregado foi de intervenção (ensaio clínico), prospectivo e randomizado simples. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após receberem informações sobre o estudo.

A amostra foi calculada a partir da frequência esperada (3,6%) de UV ativa ou cicatrizada na população com

DVC, considerando a margem de erro aceitável de 5%, o intervalo de confiança (IC) de 95% e o nível de heterogeneidade de 50%. O cálculo foi baseado em uma distribuição normal.

Para o cálculo da amostra, foi utilizada a seguinte Fórmula 1:

$$n = \frac{Z \times Z [P(1 - P)]}{(D \times D)} \quad (1)$$

Na qual “Z” se refere à distribuição normal — neste caso, Z = 1,96 (IC 95%); “P” é a prevalência esperada; e “D”, o erro máximo aceitável na estimativa (5%). Foi considerado como desfecho primário a presença de AC e, como secundário, a resposta ao tratamento das UV de MMII e da AC após 90 dias.

Foram incluídos no estudo pacientes adultos, portadores de UV dos MMII, com diagnóstico laboratorial de AC. Foi considerado diagnóstico de AC: a anemia ferropriva por sangramento crônico (hemoglobina < 12 g/dL), reticulócitos normais, ferritina, ferro sérico e saturação da transferrina no limite inferior da referência ou diminuídos e, por fim, capacidade total de ligação do ferro (TIBC) no limite superior da referência ou aumentada. A presença de pulsos periféricos nos MMII também foi critério de inclusão.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam UV infectada e os pacientes diagnosticados com UV de MMII que apresentavam sangramento crônico gastrointestinal e/ou gênito-urinário, anemia carencial, assim como anemias de outras etiologias — a exemplo as inflamatórias, talassemias, sideroblásticas, aplásicas, hemolíticas (autoimune e não imune) e megaloblásticas, considerando história prévia do paciente e diagnóstico laboratorial diferencial.

Os pacientes que apresentaram hemoglobina sérica menor que 12 g/dL, índices hematimétricos e cinética do ferro compatíveis com anemia ferropriva por sangramento crônico foram distribuídos de forma randomizada em dois grupos de tratamento: o grupo controle G1 – composto por 13 pacientes, que receberam tratamento através de curativo padrão do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas, Recife, PE, acrescido da administração oral de SF (300 mg, três vezes ao dia) por 90 dias — e o grupo de estudo G2 – composto por 14 pacientes, tratados através de curativo padrão e da administração oral de SF (300 mg, três vezes ao dia) e pentoxifilina (400 mg, três vezes ao dia), também por 90 dias.

A avaliação clínica da UV dos MMII foi realizada conforme a metodologia MEASURE¹³ seguida da análise dos exames sanguíneos. Todos os pacientes foram submetidos a reavaliação clínica com aplicação do sistema MEASURE e novos exames laboratoriais após 90 dias de tratamento.

Os dados obtidos foram organizados em planilhas (Microsoft Office Excel®, Novo México, EUA) e analisados pelo programa *GraphPad Prism*® versão 4.0 (GraphPad Software, Califórnia, EUA). A análise de variância (ANOVA) foi usada para tratamento das variáveis contínuas que se ajustavam a uma curva normal (paramétricas) e foram comparadas através do teste *t* de Student. Os testes de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney foram usados para a análise de dados não-paramétricos. Para a análise de proporções e porcentagens, utilizou-se o teste Exato de Fisher.

Para os valores referentes aos exames laboratoriais, os parâmetros (hemoglobina, hematócrito, reticulócitos, ferritina, ferro sérico, ligação com o ferro e transferrina) foram organizados para análise multivariada, pela ANOVA, seguida do teste *t* não-pareado. Para as mesmas variáveis, foi realizada também a diferença dos valores laboratoriais de cada parâmetro antes e depois do tratamento, dentro de cada grupo (D90 – D0) e entre os grupos (Grupo 2 – Grupo 1) – nesse caso, respeitando-se os valores de referência laboratoriais de cada parâmetro. A análise das diferenças foi inferida pelo teste U de Mann-Whitney.

A hemoglobina foi definida como parâmetro de diagnóstico principal para a anemia. Para esses dados, foi aplicada estatística descritiva, seguida da avaliação da eficácia do tratamento com a associação de pentoxifilina, através da fórmula: [Eficácia = % falha terapêutica no grupo SF - % falha terapêutica no grupo SF + pentoxifilina / % falha terapêutica no grupo SF]¹⁴.

O cálculo da *odds ratio* [razão de chances (OR)] foi realizado para mensurar as chances de uma pessoa obter sucesso terapêutico para o tratamento da anemia, com o uso da pentoxifilina associada ao SF. Foi considerado como parâmetro o valor de normalidade da hemoglobina maior ou igual a 12 g/dL.

Realizada a aplicação da fórmula de Miettinen, cujo resultado é representado pelo limite inferior do intervalo de confiança (IC95%) da OR: Força de associação = antilog $\{[1 - 1,96/\sqrt{x^2}] \cdot \ln(OR)\}$, com 5% de significância, ou seja, $Z = 1,96$. Se o resultado for maior que 1, considera-se a associação significativa.

Para os parâmetros avaliados através da metodologia MEASURE, foi aplicado o teste não paramétrico de Friedman, pois esse teste utiliza os *ranks* dos dados ao invés de seus valores brutos para o cálculo. Em todas as situações, a probabilidade máxima de erro aceitável para rejeição da hipótese nula foi de cinco % ($p < 0,05$), considerando a margem de segurança de 95%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Hospital das Clínicas,

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, para a coleta de dados sob o parecer 1.134.878.

■ RESULTADOS

Entre os 67 pacientes portadores de UV dos MMII, 27 (40%) apresentavam AC. A média de idade dos 67 pacientes avaliados foi de 63 anos [\pm desvio padrão (DP) 11,78]. As pacientes do gênero feminino representavam 47 (71%) do total de pacientes avaliados. Quando considerados os 27 pacientes portadores de UV de MMII e AC, a idade média dos pacientes foi 72,6 anos (\pm DP 12,88) no G1 e 59,4 anos (\pm DP 10,35) no G2, havendo diferença estatística significativa entre eles ($p = 0,0072$).

Em relação às características da UV dos MMII, quando comparados dados da primeira consulta (D0) e da reavaliação após 90 dias (D90), foi observado no G1 um aumento do número de pacientes que apresentavam hiperpigmentação e uma redução do número de pacientes que apresentavam lipodermatoesclerose, ambos sem diferença estatística ($p = 1,000$); um aumento do tecido de granulação no leito da UV, mas sem diferença estatística ($p = 0,9853$); um aumento do número de pacientes que apresentavam exsudato da UV, porém sem diferença estatística ($p = 1,000$); a ausência de odor fétido em ambos os momentos, a diminuição da profundidade da UV, porém sem diferença estatística significativa [$p = 0,8566$ no membro inferior direito (MID) e $p = 0,6522$ no membro inferior esquerdo (MIE)]. Foi observada ainda uma diminuição da área das lesões, mas sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,9097$ no MID e $p = 0,9583$ no MIE).

Quanto às características da UV de MMII no G2 comparadas na D0 e D90, foi observado que não houve alterações em relação à hiperpigmentação e à lipodermatoesclerose; ocorreu diminuição do tecido de granulação nos leitos das UV ($p = 0,9853$), ausência de odor fétido, infecção e exsudato em ambos os momentos; diminuição da profundidade das feridas, porém sem diferença estatística significativa ($p = 0,8566$ no MID e $p = 0,6522$ no MIE) e diminuição da área das feridas, também sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,9097$ no MID e $p = 0,9583$ no MIE) (Tabela 1).

Em relação aos exames laboratoriais, quando avaliados antes (D0) e após (D90) o tratamento da AC, no G1 e no G2, observou-se um aumento dos níveis de hemoglobina, hematócrito, reticulócitos, ferritina, transferrina e ferro sérico; além de um decréscimo da taxa de capacidade total de ligação ao ferro. Foi encontrada melhora da anemia estatisticamente significativa após 90 dias de tratamento no G2, cuja terapêutica foi SF e pentoxifilina ($p = 0,0262$).

Tabela 1. Características das UV dos MMII dos pacientes anêmicos.

VARIÁVEIS	Grupo 1		Grupo 2		p valor
	Sulfato ferroso		Sulfato ferroso e pentoxifilina		
	D0	D90	D0	D90	
Características da úlcera (%)					
Hiperpigmentação	61,54	66,67	57,14	57,14	1,0000
Lipodermatoesclerose	38,46	33,33	42,86	42,86	
Tipo de tecido (%)					
Granulação	76,92	83,33	71,43	64,29	0,9853
Granulação + fibrina	15,38	16,67	28,57	35,71	
Fibrina	7,69	0,00	0,00	0,00	
Infectada (%)					
Sim	0,00	8,33	0,00	0,00	1,0000
Não	100,00	91,67	100,00	100,00	
Exsudato (%)					
Presente	0,00	8,33	0,00	0,00	1,0000
Ausente	100,00	91,67	100,00	100,00	
Odor (%)					
Fétido	0,00	0,00	0,00	0,00	—
<i>Sui generis</i>	100,00	100,00	100,00	100,00	
Profundidade (cm)					
Direito					
0	37,50	62,50	0,00	18,18	0,8566
< 0,3	50,00	12,50	54,55	72,73	
0,3-0,6	12,50	25,00	27,27	0,00	
0,7-1,0	0,00	0,00	9,09	0,00	
1,1-2,0	0,00	0,00	0,00	0,00	
Esquerdo					
0	22,22	37,50	0,00	0,00	0,6522
< 0,3	44,44	37,50	60,00	60,00	
0,3-0,6	11,11	25,00	40,00	40,00	
0,7-1,0	11,11	0,00	0,00	0,00	
1,1-2,0	11,11	0,00	0,00	0,00	
Área (cm ²)					
Direito					
0,5-5,0	25,00	50,00	18,18	54,55	0,9097
5,0-10,0	25,00	12,50	27,27	9,09	
> 10,1	50,00	37,50	54,55	9,09	
Esquerdo					
0,5-5,0	33,33	62,50	20,00	40,00	0,9583
5,0-10,0	22,22	0,00	20,00	0,00	
> 10,1	44,44	37,50	60,00	60,00	

Valores representados em porcentagem (%). Os parâmetros "infectada", "exsudato" e "odor" foram avaliados por estatística descritiva. Aplicado teste de Friedman. Se $p < 0,05$. D0 = dados da primeira consulta; D90 = dados da reavaliação após 90 dias; MMII = membros inferiores; UV = úlcera varicosa.

Com relação à eficácia do tratamento da anemia, houve melhora dos parâmetros em ambos os grupos, com uma chance maior de cura da anemia no G2 que no G1 (OR 2,5, IC 95% 0,51-12,30), porém sem força estatística ($p = 0,4312$).

Considerando o tratamento da UV de MMII e da AC, houve melhora dos níveis de hemoglobina e diminuição da profundidade das lesões, refletido no processo cicatricial da úlcera em 4 (33%) pacientes no grupo controle, ao passo que, no grupo estudo, 8 (57%) pacientes foram beneficiados, com uma chance maior de melhora no grupo estudo (OR 2,7, IC 95% 0,5380-13,22). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,2671$). A análise da profundidade foi considerada parâmetro da cicatrização das feridas avaliadas após o tratamento (D90). Os dados da área das úlceras não foram considerados, pois não foram expressivos (Tabelas 2 e 3).

DISCUSSÃO

O diagnóstico laboratorial da AC neste estudo utilizou exames laboratoriais e critérios já bem estabelecidos na literatura. O método utilizado para

Tabela 2. Disposição dos pacientes que obtiveram aumento da taxa de hemoglobina (Hb) e redução da profundidade da lesão, nos grupos controle e estudo.

Se profundidade da lesão < 0,3 (cm) e Hb \geq 12 (g/dL)*		
G2		
Sulfato ferroso e pentoxifilina		
	Profundidade < 0,3	Hb \geq 12
Sim	13	8
G1		
Sulfato ferroso		
	Profundidade < 0,3	Hb \geq 12
Sim	9	4

*Considerando que não teve Hb \geq 12 antes do tratamento.

Tabela 3. Análise da eficácia do tratamento pelo aumento da taxa de hemoglobina (Hb) e redução da profundidade da lesão, entre os grupos controle e estudo.

Análise de eficácia	Se Hb \geq 12 (g/dL) e profundidade da lesão < 0,3 (cm)				OR	IC 95%	Eficácia (%)	p Valor
	Sim		Não					
Fator	Real	Esperado	Real	Esperado				
G2								
Sulfato ferroso e pentoxifilina	8	57,1	6	42,9	2,7	0,5380-13,22	35,7	0,2671
G1								
Sulfato ferroso	4	33,3	8	66,7				

RR = $(a/a+b) / (c/c+d)$. RR = 1,71. Há uma maior chance de aumentar a taxa de Hb e diminuir a profundidade da UV com o uso de pentoxifilina + sulfato ferroso. OR = $(a*d) / (b*c)$. 2,7x mais chances de não curar a anemia e profundidade quando tratado só com pentoxifilina. Eficácia = 1-RR. Se o RR é maior que 1 (como no exemplo), então há um maior risco do grupo exposto relativo ao grupo não exposto. Foi aplicado o teste Exato de Fisher para avaliação dos dados, tabulados em tabela de contingência. RR = risco relativo; OR = *odds ratio*.

avaliação das UV de MMII foi o estabelecido no protocolo MEASURE, que é amplamente executado na rotina de outros hospitais e ambulatórios e tem sido empregado frequentemente em trabalhos científicos que estudam as úlceras cutâneas^{13,15-17}.

O tratamento da AC consistiu na reposição do ferro. A administração do SF empregada, na dose oral de 900 mg/dia, é atualmente recomendada pela literatura para o tratamento dos casos de anemia ferropriva secundária a episódios de sangramento crônico^{14,18-20}.

O diagnóstico laboratorial da AC evidenciou níveis médios de hemoglobina correspondentes a faixa de anemia leve assim como as taxas da cinética do ferro (tendência para diminuição da ferritina, transferrina, ferro sérico e para aumento da TIBC) presente em quase metade dos pacientes avaliados no corrente estudo. Os achados laboratoriais são compatíveis com anemia ferropriva, por perda sanguínea progressiva (anemia por sangramento crônico)^{21,22}.

Dados nacionais recentes demonstraram uma prevalência da anemia por deficiência de ferro entre idosos de 9%. O presente estudo demonstrou uma prevalência bem mais alta (40%) de anemia ferropriva (secundária a sangramento crônico da UV). Desde 1970, J. Marks e A. Shuster afirmavam que anemia e lesões cutâneas eram tão comuns que seria esperado encontrá-las juntas no mesmo paciente e, em alguns casos, ocorreria por relação direta. Apesar disso, os autores deste estudo não avaliaram especificamente a associação entre UV dos MMII e a AC²³⁻²⁵.

Com relação ao tratamento da AC, foi observado que, em ambos os grupos, ao fim dos 90 dias, houve melhora da anemia, com diferença estatisticamente significativa no grupo estudo, cujo tratamento utilizou SF e pentoxifilina. Há relatos na literatura sobre a ação da pentoxifilina no tratamento da anemia de doença inflamatória associada à anemia ferropriva por perda sanguínea crônica (anemia mista), como a anemia da insuficiência renal crônica²⁶, mas não existem relatos consistentes relativos à ação da pentoxifilina

no tratamento da anemia puramente ferropriva por sangramento crônico²⁷.

Foi observado, em ambos os grupos de tratamento, ao fim de 90 dias, que houve uma redução tanto da profundidade quanto da área das úlceras e a maioria das feridas apresentava tecido de granulação, refletindo melhora do aporte transcutâneo do oxigênio e adequado processo de cicatrização das feridas. No entanto, essa redução não teve diferença estatisticamente significativa quando comparados os momentos de avaliação (diagnóstico e após o tratamento) em cada grupo e entre os grupos, apesar de alguns estudos da literatura demonstrarem um efeito positivo significativo da pentoxifilina na cicatrização de úlceras varicosa⁹⁻¹². Esses resultados são semelhantes aos encontrados por autores que relataram que a pentoxifilina é uma medicação adjuvante satisfatória na cicatrização das UV de MMII, mas os dados não conseguiram provar a sua eficácia^{28,29}.

É de extrema importância identificar os pacientes portadores de UV de MMII associada a AC, a fim de indicar a necessidade de tratamento simultâneo da última condição e, assim, contribuir para a cicatrização mais rápida das lesões, melhorando tanto a qualidade de vida do paciente quanto os custos com a realização de curativos.

■ LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Para o cálculo da amostra, foi utilizada considerada a prevalência esperada da UV no hospital terciário universitário onde ocorreu a pesquisa. Nesse caso, a prevalência esperada da UV foi menor que a da população geral, já que no ambulatório de cirurgia vascular desse hospital há maior número de pacientes atendidos por doenças arteriais e de pacientes que precisam de acesso vascular para hemodiálise, em vez de portadores de DVC dos MMII. Nesse caso, o tamanho da amostra foi menor do que seria se fosse utilizada a prevalência da UV na população geral.

■ CONCLUSÃO

Foi encontrada alta prevalência de anemia na população estudada. A associação do SF e a pentoxifilina não se mostrou mais eficaz do que o emprego isolado do SF no tratamento adjuvante da UV dos MMII.

■ REFERÊNCIAS

1. Lopes CR, Figueiredo M, Ávila AM, Soares LMBM, Dionísio VC. Avaliação das limitações da úlcera venosa em membros inferiores. *J Vasc Bras.* 2013;12(1):5-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492013000100003>.

2. Abbade LPF, Lastória S. Abordagem de pacientes com úlcera da perna de etiologia venosa. *An Bras Dermatol.* 2006;81(6):509-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962006000600002>.
3. Kikuchi R, Campos W Jr, Moura MRL. Projeto Diretrizes 2015 SBACV Insuficiência Venosa Crônica, Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: SBACV; 2016 [citado 2016 fev 24]. www.sbacv.com.br/lib/media/pdf/diretrizes/insuficiencia-venosa-cronica.pdf
4. O'Donnell TF Jr, Passman MA, Marston WA, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2014;60(2):3-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.049>.
5. Raju S, Neglén P. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med.* 2009;360(22):2319-27. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp0802444>. PMID:19474429.
6. Brasil. Informações de Saúde (TABNET) [site na Internet]. Assistência à Saúde a nível do Brasil, janeiro a novembro de 2016. 2016 [citado 2017 jan 10]. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qgpe.def>
7. Costa LM, Higinio WJF, Leal FJ, Couto RC. Perfil clínico e sociodemográfico dos portadores de doença venosa crônica atendidos em centros de saúde de Maceió (AL). *J Vasc Bras.* 2012;11(2):108-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492012000200007>.
8. Paggiaro AO, Teixeira N No, Ferreira MC. Princípios gerais do tratamento de feridas. *Rev Med SP.* 2010;89(3/4):132-6.
9. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD001733. PMID:23235582.
10. Barbarino C. Pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *Curr Med Res Opin.* 1992;12(9):547-51. <http://dx.doi.org/10.1185/03007999209111520>. PMID:1582236.
11. Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaidis AN, Sanctis MT, Incandela L, Geroulakos G. Treatment of venous ulcers with pentoxifylline: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Angiology.* 2002;53(Supl. 1):S45-7. PMID:11865836.
12. Neves AP, Miranda A, Martins H, Barradas R. Pentoxifilina no tratamento da úlcera venosa: uma revisão baseada na evidência. *Rev Port Med Geral Fam [revista eletrônica].* 2016 [citado 2017 jan 10];32(3):198-204. http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732016000300006&lng=pt&nrm=iso
13. Keast DH, Bowering CK, Evans AW, Mackean GL, Burrows C, D'Souza L. MEASURE: a proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair Regen.* 2004;12(3, Supl):1-17. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.012351.x>. PMID:15230830.
14. Antunes SA, Teixeira MCB, Gabriel A Jr. Efeitos da pentoxifilina na anemia resistente à eritropoetina em pacientes sob hemodiálise. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(4):303-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000400014>.
15. Souza AI, Batista M Fo, Ferreira LOC, Figueirôa JN. Eficácia de três esquemas com sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. *Rev Panam Sal Pub.* 2004;15(5):313-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892004000500005>.
16. Sgnaolin V, Engroff P, Ely LS, et al. Hematological parameters and prevalence of anemia among free-living elderly in south Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(2):115-8. <http://dx.doi.org/10.5581/1516-8484.20130032>. PMID:23741189.
17. Barbosa DL, Arruda IKG, Diniz AS. Prevalência e caracterização da anemia em idosos do Programa de Saúde da Família. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(4):288-92. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842006000400014>.

18. Cavalcanti LM, Pinto FCM, Oliveira GM, Lima SVC, Aguiar JLA, Lins EM. Eficácia da membrana de celulose bacteriana no tratamento de úlceras venosas dos membros inferiores: estudo randomizado e controlado. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(1):72-80. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-69912017001011>. PMID:28489214.
19. Cançado RD, Chiattonne CS. Anemia de doença crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2002;24(2):127-36. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842002000200009>.
20. Boquimpani C, Máximo C, Duarte ME, Silveira S, Madeira T. Protocolos de tratamento: hematologia e hemoterapia. 4. ed. Rio de Janeiro: Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti; 2014. 273 p.
21. Gualandro SFM, Hojají NHSL, Jacob W Fo. Deficiência de ferro no idoso. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(2):57-61. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000058>.
22. Amarante MK, Otiçosa A, Sueiro AC, Oliveira CEC, Carvalho SRQ. Anemia Ferropriva: uma visão atualizada. *Biosaúde.* 2015;17(1):1-12.
23. Carvalho MC, Baracat CE, Sgarbieri VC. Anemia Ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro. *Seg Alim Nut.* 2006;13(2):54-63. <http://dx.doi.org/10.20396/san.v13i2.1832>.
24. Pinto HA, Jaime PC, Lima AMC, et al. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
25. Buffon PLD, Sgnaolin V, Engroff P, Viegas K, Carli GA. Prevalência e caracterização da anemia em idosos atendidos pela Estratégia Saúde na Família. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2015;18(2):373-84. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14033>.
26. Marks J, Shuster S. Anemia and skin disease. *J Post Med.* 1970;46(541):659-63. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.46.541.659>.
27. Mora-Gutiérrez JM, Ferrer-Nadal A, García-Fernández N. Efecto de la pentoxifilina en la anemia de pacientes en hemodiálisis: estudio retrospectivo observacional de casos y controles. *Nefrologia.* 2013;33(4):524-31. PMID:23897184.
28. Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Nelson EA, Prescott RJ. Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *BMJ.* 1999;319(7214):875-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.319.7214.875>. PMID:10506039.
29. Meissner MH. Venous ulcer care: which dressings are cost effective? *Phlebology.* 2014;29(1 Supl):174-80. <http://dx.doi.org/10.1177/0268355514529699>. PMID:24843106.

Correspondência

Esdras Marques Lins
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Centro de Ciências Médicas
Rua Dom Bosco, 632, apartamento 1202 - Boa Vista
CEP 50070-070 - Recife (PE), Brasil
Tel.: (81) 99615-4155
E-mail: esdraslins@uol.com.br

Informações sobre os autores

PCL - Cirurgiã Vasculiar, Serviço de Cirurgia Vasculiar, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
EML - Professor Doutor Associado, Área Acadêmica de Cirurgia, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
FCMP - Professora Doutora Adjunta, Departamento de Saúde Pública, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
JLAA - Professor Titular, Área Acadêmica de Cirurgia, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
FA - Professora Doutora Adjunta, Área Acadêmica de Cirurgia, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
FB - Residente, Cirurgia Vasculiar, Serviço de Cirurgia Vasculiar, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: EML
Análise e interpretação dos dados: PCL, EML, FCMP, FB
Coleta de dados: PCL, FB
Redação do artigo: PCL
Revisão crítica do texto: EML, FA
Aprovação final do artigo*: EML, JLAA, FA
Análise estatística: FCMP
Responsabilidade geral pelo estudo: JLAA

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.