










Leg ulcers in sickle cell disease patients

Úlceras de perna em pacientes com anemia falciforme

Paula Dadalti Granja¹ , Samuel Braulio Magalhães Quintão¹ , Franciele Perondi¹ ,
Rosemary Bacellar Ferreira de Lima² , Cláudia Labriola de Medeiros Martins² , Marcos Arêas Marques^{3,4} ,
Julio Cesar Peclat de Oliveira^{4,5} 

Abstract

Leg ulcers are the most common cutaneous complication of sickle cell disease. These lesions occur mainly in homozygous forms, are slow to heal and often relapse, causing negative physical, emotional, and economic impacts. In this paper, we discuss the clinical presentation, diagnosis, and pathophysiology of sickle cell leg ulcers and their implications for treatment.

Keywords: sickle cell, leg ulcers, wounds, hemoglobinopathy; complications.

Resumo

As úlceras de perna são as complicações cutâneas mais comuns em pacientes com anemia falciforme. Acometem principalmente indivíduos homocigotos e são lesões de difícil cicatrização e recidivantes, com impactos físicos, psicológicos e econômicos. Neste trabalho, discutimos a apresentação clínica, o diagnóstico, a fisiopatologia das úlceras falcêmicas e as suas implicações sobre a terapêutica.

Palavras-chave: anemia falciforme; úlceras; feridas; hemoglobinopatias; complicações.

How to cite: : Granja PD, Quintão SBM, Perondi F, et al. Leg ulcers in sickle cell disease patients. J Vasc Bras. 2020;19:e20200054. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200054>

¹ Departamento de Medicina Clínica – MMC, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense – UFF, Niterói, RJ, Brasil.

² Hospital Universitário Antônio Pedro – HUAP, Niterói, RJ, Brasil.

³ Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁴ Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁵ Cirurgia Vascular, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Financial support: None.

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

Submitted: April 23, 2020. Accepted: July 31, 2020.

The study was carried out at Departamento de Medicina Clínica (MMC), Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil; at Ambulatório da Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas, Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Niterói, RJ, Brasil; at the angiology service of Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil; at the vascular surgery service of Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

■ INTRODUCTION

Sickle-cell disease (SCD) is an autosomal recessive genetic disorder that affects the shape and function of red blood cells, causing a series of systemic complications. A mutation on chromosome 11 that codes the hemoglobin beta chain results in pathological polymerization of this protein.^{1,2} As a consequence, some red blood cells become denser and lose their capacity to deform and flow through the microvascularization, causing vasoocclusion, inflammation, ischemia, tissue damage, and hemolytic anemia.^{1,2} The vascular disease component of SCD can provoke pulmonary hypertension, pain crises, hand-foot syndrome, ischemic stroke, priapism, and lower limb ulcers.¹

Up until the 1960s, SCD caused high mortality rates in young patients, with a mean age of ten years. Medical developments such as early diagnosis with neonatal screening (the Guthrie test), systematic immunization, prophylactic antibiotic therapy for the five first years of life, systematization of use of hemocomponents and iron chelators, hydroxyurea therapy, and screening with transcranial Doppler for primary prevention of strokes have changed the natural history of SCD patients.³ Nowadays, the majority of patients reach adulthood and, as a result, the complications of the disease have become more common.⁴

Leg ulcers are the most common cutaneous manifestations of SCD⁵ and can be incapacitating.¹ They affect young patients, from the second decade of life onwards; cause intense, chronic, and continuous pain, and have a high rate of relapse. These ulcers have a significant impact on quality of life, can cause depression, and are responsible for a considerable increase in healthcare costs.^{2,6}

■ METHODOLOGY

The format of this study is a non-systematic review of the literature indexed on the PubMed database, using the keywords: “*Sickle cell*” and “*ulcers*” and “*Sickle cell*” and “*wounds*”. Meta-analyses and review articles published in the last 5 years, random allocation studies, and case reports were included. Additionally, the reference lists of the articles selected were also searched.

■ EPIDEMIOLOGY

It is estimated that approximately 3,000 new cases of SCD emerge every year in Brazil.⁷ Leg ulcers are ten times more common among people with SCD

than in the general population and SCD is therefore considered a powerful risk factor for skin ulceration.⁴

The prevalence of ulcers among SCD patients varies geographically, with rates that range from 75% in Jamaica to 1% in Saudi Arabia.⁵ In Brazil, the prevalence of these ulcers is 20% of SCD cases.³

Data from Jamaica indicate that leg ulcers are rare before ten years of age, with onset most frequently from 10 to 25 years of age. The United States’ Cooperative Study of Sickle Cell Disease has estimated that the prevalence of ulcers varies from 5 to 10% and that maximum incidence is between 20 and 50 years of age.⁸

■ PATHOPHYSIOLOGY

It is essential to understand the underlying pathophysiologic mechanisms to choose a successful treatment approach. The pathogenesis of leg ulcers in SCD has not been completely elucidated and appears to be multifactorial. After the oxygen levels in tissues fall, hemoglobin S molecules polymerize and stick together, distorting the membranes of red globules, resulting in red blood cells with the typical sickle shape. Intravascular precipitation of the red blood cells results in vasoocclusion, endothelial dysfunction, hypercoagulability, chronic inflammation, and ischemic tissue damage.⁵

Intravascular hemolysis occurs, allowing free hemoglobin to sequester nitric oxide (NO), reducing its vasodilator action on the vascular endothelium, intensifying the chronic vasoconstriction, hypoxia, and pain.⁵ Recent studies have investigated the role of NO in SCD, observing reduced NO levels during complications.⁹

The literature emphasizes the role played by chronic venous disease (CVD) in the pathogenesis of leg ulcers in SCD.⁵ The fact that there is no evidence that SCD patients have problems with healing in areas other than the legs suggests that specific local factors are related to the pathophysiology of these ulcers.⁸ Studies of changes in the volume of blood in the ankle during physical exercise show that venous filling times are shorter in people with SCD compared with controls without the disease; and times were even shorter in patients who had sickle-cell ulcers compared to those who did not.⁸ This confirmed the following hypothesis: insufficiency of the venous valves that drain the region of the ankle and constantly elevated venous pressure contribute to slow healing and possible onset of leg ulcers in SCD.⁸ Jamaican cohort studies conducted with portable Doppler ultrasound found CVD in 75% of 183 people with SCD compared with 39% of 137 controls without SCD, demonstrating a significant association ($p < 0.001$).⁸

Histopathological investigations found evidence of microthrombi and fibrin deposits in the lumen of blood vessels from both the ulcers and from areas around them, suggesting pathological hemostasis.¹⁰ Obstruction of microvessels, induced by sickling of red blood cells, stimulates expression of vascular endothelium adhesion elements, platelet aggregation, and release of proinflammatory cytokines, exacerbating the obstruction, ischemia, and necrosis.⁵ Recently, Brazilian researchers have detected elevated levels of Interleukin-8 in patients with SCD and leg ulcers, emphasizing the role of inflammation in the pathogenesis of these lesions and suggesting that this cytokine can be considered a marker of poor prognosis.¹¹ Autonomic dysfunction also occurs. Venous-capillary reflex responses are aberrant and cutaneous vasoconstriction is more pronounced in the ulcer site when the leg is lowered.⁵

The combination of microvascular occlusion, inflammation, and thrombosis increases the risk of a patient developing ischemia. The consequent tissue damage provokes cyclic events (valve damage, for example) which aggravate the tissue damage even further and increase fluid retention and inflammation, creating an environment favorable to ulceration.⁵

■ CLINICAL CHARACTERISTICS OF ULCERS

According to Serjeant et al.,⁸ SCD leg ulcers can have traumatic or spontaneous onset. Traumatic injuries account for half of cases, while spontaneous cases begin in the dermis. Pain at the site of the lesion is one of the most characteristic manifestations of sickle-cell ulcers, which have a punched out appearance with well-defined limits and raised edges, as is also observed with ischemic ulcers. The base is lined with granulation tissue, sometimes covered by yellowed slough. Sometimes, several small ulcers appear simultaneously and coalesce, forming one larger ulcer. Edema of the extremity involved is a common finding. The skin around the ulceration may be hypopigmented or hyperpigmented, indicating previous injuries, hair follicles are sparse and the musculature is somewhat atrophied.

Generally, ulcers affect the skin around the medial or lateral malleoli, which are areas that are more vulnerable to mechanical vascular obstructions, with the result that minor abrasions become foci of inflammation, ischemia, and tissue damage.⁵ Additionally, physical examination generally reveals the stigmata of CVD, such as cutaneous hemosiderosis, dermatosclerosis, and prominent superficial veins. Additional evidence is the tendency for these ulcers to worsen in orthostasis and improve with rest and with compression therapy.⁵

Cure is slow and takes months or years. Secondary bacterial infections are almost inevitable and the most common etiologic agents are *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Streptococcus pyogenes*. Finally, scarring results in low resistance to traction and the poor perfusion due to vascular cutaneous disease cause an increased propensity to wound reopening.⁴

■ CLASSIFICATION

In 2016, Minniti et al.⁴ proposed three patterns of leg ulcers in patients with sickle-cell disease (SCD). The description found support from other scholars of the subject and was used in later publications.²

■ SINGLE ULCERS, RECURRENT ULCERS, AND CHRONIC RECURRENT ULCERS

The single ulcer occurs in patients who develop only one ulcer over the course of their lives, healing in a few months. They typically occur in the second decade of life and may recur in periods of stress. These patients have a low frequency of pain crises and may have pulmonary or renal complications.

The recurrent type ulcers are small and recur every 6 to 12 months for several years. They are observed in one quarter of patients and tend to respond better to treatment. Although recurrence is a cause of considerable concern for these patients, they don't generally tend to be severely debilitated by their ulcers.

Finally, chronic recurrent ulcers are lesions that last for years or recur in the same areas or close by. This presentation causes more debilitating and chronic pain and the patient suffers depression, incapacity, and unemployment. Although ulcers heal in 75 to 80% of cases, many patients can have ulcers that last for more than 20 years or never heal. In some cases, amputation of the limb may be considered to improve quality of life.

■ DIAGNOSIS

Although the majority of patients with SCD are diagnosed early at large centers, we should be alert to the possibility in young patients with leg ulcers, because SCD can sometimes be diagnosed late as a result of complications.

A detailed history should be taken, covering information on current treatments and complications of previous treatment. Physical examination should assess hypopigmentation or hyperpigmentation around the lesion, limb edema, inguinal lymph nodes, and the size of the ulcer. We should also observe the characteristics and volume of exudate

and the appearance of the wound bed. Differential diagnosis of ulcers in SCD patients includes the many causes of chronic leg ulcers, such as vascular ulcers (arterial, venous, and mixed), hypertensive ulcer (Martorell's ulcer), infectious ulcers (in Brazil, leishmaniasis, sporotrichosis, and micobacterioses are the most common), medication-induced ulcers (hydroxyurea and methotrexate, for example), ulcers related to neoplasms (such as basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, melanoma, and cutaneous metastases), ulcers related to autoimmune diseases (systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis), and primary cutaneous conditions (necrobiosis lipoidica, sarcoidosis, and pyoderma gangrenosum, for example).¹² Laboratory diagnosis of SCD is based on identification of hemoglobin S (HbS) or other variants of hemoglobin and should be performed by electrophoresis of hemoglobin.

Laboratory tests such as urinalysis, complete blood count, and biochemistry should be ordered. Microalbuminuria and markers of severe chronic hemolysis may be observed, facilitating diagnosis.²

Histopathological analysis of ulcer biopsy specimens may show atrophic epithelial borders, increased vascularity, vascular disease with vascular occlusion, chronic inflammatory process, microthrombi, and intimal fibrin deposits.² Although these findings are not very specific, they are particularly useful for differential diagnosis from other causes of lower limb ulcers.

■ TREATMENT

Treatment of leg ulcers in patients with SCD should take a holistic approach to reduce the physical and psychological impacts of a chronic illness, with a slow healing process, and high rates of recurrence. However, guidelines based on scientific evidence to direct appropriate management of treatment are lacking. Health professionals therefore base their conduct on critical literature reviews and on personal and clinical experience when treating these ulcers.⁴

■ GENERAL CARE

In patients with ulcers, compliance with treatment can be considered the principal determinant factor of successful healing.⁵ A multidisciplinary approach is essential, closely monitored by hematologist, vascular surgeon, angiologist, dermatologist, nurse, nutritionist, and psychologist.

From a nutritional point of view, we should be alert to the possibility of zinc deficiency, since correction can help with healing. The current recommendation is 220 mg of zinc sulfate three times a day, with

reassessments after 3 to 4 weeks and withdrawal if the reference levels have been achieved.⁵ Testing for and treatment of superficial and/or deep venous thrombosis is fundamental, possibly requiring anticoagulation.

Pain management should be a priority. Because of the adverse effects profile of chronic use of opioids, non-steroidal anti-inflammatories are generally recommended. On the basis of personal observations, Altman et al. suggest regional nerve block, with the advantage of secondary vasodilation by reducing release of catecholamines by stress.⁵ On the other hand, compliance may be compromised by the need for an invasive procedure, the risk of infection of soft tissues, and the need for frequent visits for readministration.

■ LOCAL CARE

Wound healing is a complex and dynamic process that can be simplified in three phases. In the first, inflammatory phase, there is leakage of blood and platelets release growth factors that attract and activate fibroblasts, macrophages, and leukocytes. During this phase, therapeutic focus should be on debridement and infection control. The majority of chronic ulcers are in this phase. The longer the ulcer remains in the inflammatory phase, the less deposition of collagen there will be, resulting in lower resistance to traction in the new skin. In the second, proliferative phase, epithelialization begins, granulation tissue is formed and the wound begins to contract. In the final phase, maturation and remodeling, collagen break-down is controlled by proteolytic enzymes.⁴

The basic principles of wound treatment are didactically simplified by the mnemonic TIME: Tissue debridement; Infection/inflammation control; Moisture balance; and Edge of wound epithelialization.¹³ Treatment of the ulcer bed is essential to the healing process. Debridement of biofilm, fibrin, and non-viable necrotic tissue from the base and edges is essential and is considered the first step to remove physical barriers that interfere with healing.¹⁴ The method (autolytic, enzymatic, biological, mechanical, or surgical) will be chosen on the basis of the type of wound, anatomic location, and size, and on availability. Surgical debridement may require analgesia or even anesthesia because of the pain involved.

Control of bacterial colonization is important to the choice of covering, and some substances, such as silver, iodine, and polyhexamethylene biguanide, have antibacterial properties and can reduce critical colonization.^{13,15} There is no evidence that treating clinically uninfected ulcers with systemic antibiotics prevents infection or improves healing. When there are clinical signs of infection, a deep sample of soft

tissue or bone can be collected after debridement, for culturing and assessment of sensitivity to antimicrobials.

Maintenance of a humid environment can be achieved by choosing an appropriate covering, such as hydrocolloids, hydrogels, alginates, collagen, or biological skin substitutes. Some of these coverings also have anti-inflammatory and autolytic debridement properties.

A matrix of peptides, known as RDG, was mentioned in a Cochrane review (2014) as effective for reducing the size of treated ulcers, compared with placebo.¹⁶ However, the evidence is not very consistent. Other studies analyzed in the meta-analysis had a high risk of bias and failed to demonstrate beneficial effects.¹⁷

New technologies, such as low-intensity lasers, have been used with the objective of accelerating healing and thus improving patients' quality of life.^{5,18} (evidence level 4, case report). One fundamental effect is the capacity to reduce pain, enabling a more effective approach when applying dressings.

■ TREATMENT OF CVD

Compression therapy is encouraged for prevention and treatment of edema, especially when clinical signs of CVD are observed. Graduated elastic compression stockings are useful for prevention, while multilayered bandaging is recommended for treatment. Another option is self-administered and self-adjusted bandages with velcro, but they are more subject to errors of application.⁵ The recommendation level for compression to accelerate healing in patients with CVD is 1 (evidence level A) and for reducing

the risk of recurrence, the recommendation level is 2 (evidence level B).⁵ We illustrate the response to compression therapy with an Unna boot in a patient receiving care at our clinic (Figure 1).

Pentoxifylline is a methylxanthine derivative that is a competitive phosphodiesterase inhibitor that has shown antioxidants and anti-inflammatory properties. It also reduces the viscosity of the blood and its potential for platelet aggregation and clot formation.¹⁹ Its use in sickle-cell ulcers had already been proposed in 1990, on the basis of its effects in reducing sickling of red blood cells in vitro and for resolution of vessel-occlusive crises in SCD (evidence level C, recommendation level 4).²⁰

This drug has been strongly recommended for treatment of venous stasis ulcers (evidence level B, recommendation level 1) and some authors consider that it should also be used in patients with sickle cell ulcers because of the high frequency of CVD observed in these cases.⁵ The same group⁵ also suggests using a biological skin substitute (Apligraf®, Organogenesis Inc., Canton, Massachusetts), composed of cultured keratinocytes and fibroblasts on a collagen scaffold, for treatment of leg ulcers in patients with SCD and CVD, who have not responded to conventional treatments after 4 to 6 weeks. In the case of CVD ulcers, the evidence level is A, recommendation level 2.⁵

■ HYDROXYUREA

Hydroxyurea is widely used for treatment of SCD because of its effect in reducing pain crises and the need for transfusions. On the other hand, it has been reported

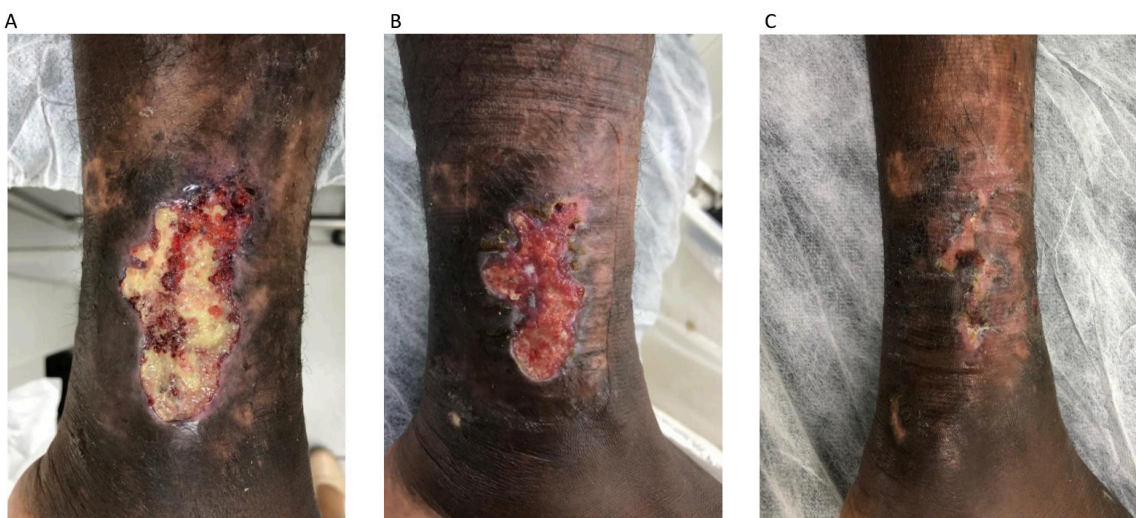


Figure 1. A 39-year-old patient diagnosed with sickle-cell disease in childhood. The images show: (A) an ulcer measuring around 8 cm at its largest diameter, with the majority of the bed covered by fibrin; (B) management with polyaminopropyl biguanide followed by application of a sodium carboxymethyl cellulose and silver covering in addition to weekly Unna boot; and (C) the patient achieved complete healing after 2 months of treatment.

that this medication can precipitate appearance of leg ulcers.^{4,21} Minniti et al.⁴ are skeptical with relation to this association and report that they did not observe differences between patients with leg ulcers because of SCD who took hydroxyurea in terms of duration of ulcers or response to treatment.²² These authors consider that the benefits of hydroxyurea justify its maintenance and only recommend withdrawing the drug if there is a strong suspicion that the substance has contributed to formation of ulcers or if the size of the ulcer has not reduced by at least 50% after 6 months of treatment⁴

■ **NITRIC OXIDE (NO)**

Topical administration of sodium nitrate, a known NO donor, has shown efficacy in preliminary studies¹⁰ (evidence level B, recommendation level 2). These applications are also related to improved quality of life, especially in young patients.²³ Random allocation studies with NO-based treatments are needed, since they appear promising if we consider the pathophysiology of sickle-cell ulcers.

■ **SURGICAL TREATMENT**

Grafts are associated with high rates of failure and recurrence.⁵ Certain recommendations exist to attempt to improve the rate of graft success, such as blood transfusions 1 to 2 weeks before surgery and continued for 6 months after the procedure.^{24,25} Additionally, some surgeons also recommend using anticoagulation with heparin and/or acetylsalicylic

acid, antibiotics, and washing grafts in heparinized solutions before applying them.²⁵

Minimally invasive ablation of superficial and perforating axial veins with reflux in patients with CVD and a patent deep vein system is a relatively safe procedure that can accelerate healing and reduce the rate of recurrence when combined with compression therapy.²⁶ A detailed assessment of the superficial and deep vein systems and immediate referral to a specialist in angiology and vascular surgery is a critical element of successful treatment for sickle-cell ulcers. Altman et al.⁵ have proposed an algorithm for management of these ulcers in patients with SCD ulcers, which we have adapted (Figure 2).

■ **PROGNOSIS**

Chronic ulcers may be complicated by osteomyelitis, especially when deep, requiring investigation with imaging exams such as bone scintigraphy or magnetic resonance. However, they rarely progress to systemic infection or secondary sepsis.¹

The classification described towards the start of this article that was proposed by Minniti et al. in 2016⁴ after observation of many patients with SCD and lower limb ulcers enables us to trace a profile of these patients in terms of the time since onset and of relapses.

Thickening of the intima of the common femoral artery beyond 0.9 mm has been correlated with a nine times greater risk of developing leg ulcers in patients with SCD.²⁷ Some authors consider that leg ulcers can be taken as an early and visible sign of damage to internal organs, including renal involvement.²⁸

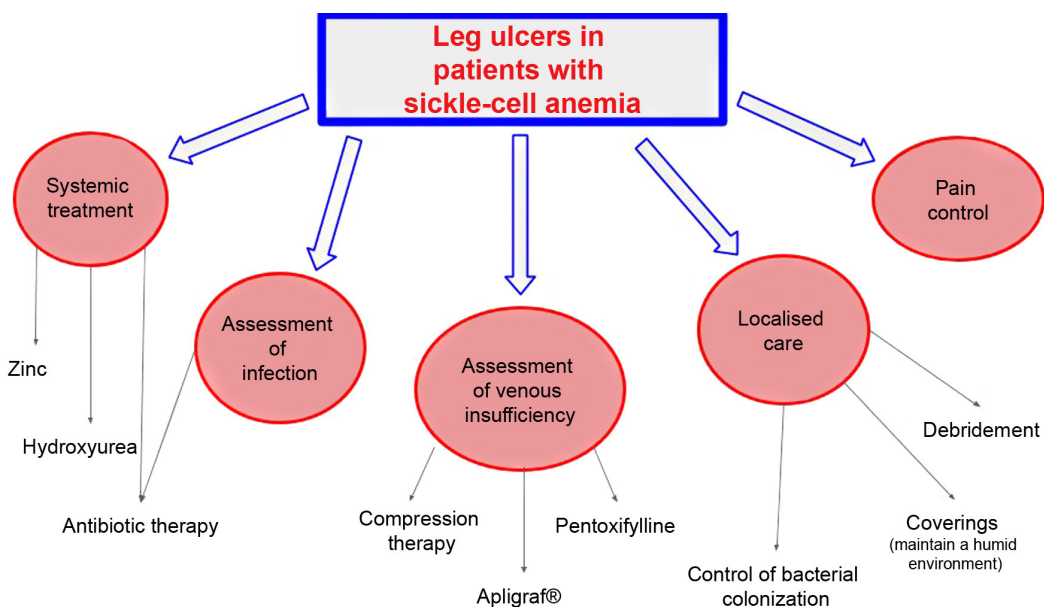


Figure 2. Flow diagram for treatment of leg ulcers in patients with sickle-cell disease, adapted from Altman et al.⁵

■ PREVENTION

Prevention is the most important part of management. It consists of avoiding traumas, wearing cotton socks and comfortable footwear, and using insect repellants and emollients, aiming to avoid scaling and itching and prevent scratches.² Secondary prevention consists of instructing patients to visit their physicians in the event of even minimal traumas or injuries.

■ CONCLUSIONS

Understanding of the pathophysiology of sickle-cell ulcers, including the role of NO and of venous stasis, has made therapeutic approaches more specific and effective, reducing the time taken to heal and improving the quality of life of patients with SCD.

■ REFERENCES

- Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg MH, Ballas SK. Leg Ulcers in Sickle Cell Disease. *Am J Hematol*. 2010;85(10):831-3. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21838>. PMID:20872960.
- Aldallal SM. Mini review: leg ulcers - a secondary complication of sickle cell disease. *Int J Gen Med*. 2019;12:279-82. <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S217369>. PMID:31496786.
- Meneses JVL, Ribeiro IIF, Guedes A, et al. Úlceras maleolares em portadores de anemia falciforme: manejo clínico e operatório. *Gaz. Med*. 2010;80(3):89-94.
- Minniti CP, Kato GJ. How we treat sickle cell patients with leg ulcers. *Am J Hematol*. 2016;91(1):22-30. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24134>. PMID:26257201.
- Altman IA, Kleinfelder RE, Quigley JG, Ennis WJ, Minniti CP. A treatment algorithm to identify therapeutic approaches for leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Int Wound J*. 2016;13(6):1315-24. <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.12522>. PMID:26537664.
- Umeh NI, Ajegba B, Buscetta AJ, Abdallah KE, Minniti CP, Bonham VL. The psychosocial impact of leg ulcers in patients with sickle cell disease: I don't want them to know my little secret. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186270. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186270>. PMID:29045487.
- Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença Falciforme - úlceras prevenção e tratamento. Série B: Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- Serjeant GR, Serjeant BE, Mohan JS, Clare A. Leg ulceration in sickle cell disease: medieval medicine in a modern world. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19(5):943-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2005.08.005>. PMID:16214654.
- Antwi-Boasiako C, Campbell AD. Low Nitric oxide level is implicated in sickle cell disease and its complications in Ghana. *Vasc Health Risk Manag*. 2018;14:199-204. <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S163228>. PMID:30233199.
- Minniti CP, Delaney KM, Gorbach AM, et al. Vasculopathy, inflammation and blood flow in leg ulcers of patients with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2014;89(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23571>. PMID:23963836.
- Domingos IF, Pereira-Martins DA, Sobreira MJVC, et al. High Levels of Proinflammatory Cytokines IL-6 and IL-8 are associated with a poor clinical outcome in sickle cell anemia. *Ann Hematol*. 2020;99(5):947-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-03978-8>. PMID:32140892.
- Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds. Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):589-605. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.068>. PMID:26979352.
- Kendall C. Sickle cell leg ulcer: a case study. *Plast Surg Nurs*. 2018;38(3):99-100. <http://dx.doi.org/10.1097/PSN.0000000000000226>. PMID:30157121.
- Morgante A, Li Destri A. Skin ulcers complicating sickle cell disease: an interlinked reparative model. *G Chir*. 2019;40(5):441-4. PMID:32003727.
- Ladizinski B, Bazakas A, Mistry N, Alavi A, Sibbald RG, Salcido R. Sickle cell disease and leg ulcers. *Adv Skin Wound Care*. 2012;25(9):420-8. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASW.0000419408.37323.0c>. PMID:22914039.
- Wethers DL, Ramirez GM, Koshy M, et al. Accelerated healing of chronic sickle-cell leg ulcers treated with RGD peptide matrix. RGD Study Group. *Blood*. 1994;84(6):1775-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V84.6.1775.1775>. PMID:8080985.
- Martí-Carvajal AJ, Knight-Madden JM, Martínez-Zapata MJ. Interventions for treating leg ulcers in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD008394. PMID:25485858.
- Bonini-Domingos CR, Valente FM. Low level laser therapy of leg ulcer in sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):65-6. <http://dx.doi.org/10.5581/1516-8484.20120018>. PMID:23049388.
- Nicolaides AN. The most severe stage of chronic venous disease: An update of management of patients with venous leg ulcers. *Adv Ther*. 2020;37(S1, Suppl 1):S19-24. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01219-y>. PMID:31970660.
- Frost ML, Treadwell P. Treatment of sickle cell leg ulcers with pentoxifylline. *Int J Dermatol*. 1990;29(5):375-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4362.1990.tb04768.x>. PMID:2361798.
- Antonoli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph negative MPN. *Am J Hematol*. 2012;87(5):552-4. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23160>. PMID:22473827.
- Minniti CP, Gorbach AM, Xu D, et al. Topical sodium nitrite for chronic leg ulcers in patients with sickle cell anemia. A phase 1 dose-finding safety and tolerability trial. *Lancet Haematol*. 2014;1(3):x95-e103. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)00019-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(14)00019-2). PMID:25938131.
- Connor JL Jr, Sclafani JA, Kato GJ, Hsieh MM, Minniti CP. Brief topical sodium nitrite and its impact on the quality of life in patients with sickle cell ulcers. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):1-5. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012614>. PMID:30431560.
- Eckman JR. Leg ulcers in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(6):1333-44. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70404-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70404-4). PMID:8956020.
- Weinzweig N, Schuler J, Marschall M, Koshy M. Lower limb salvage by microvascular free-tissue transfer in patients with homozygous sickle cell disease. *Plast Reconstr Surg*. 1995;96(5):1154-61. <http://dx.doi.org/10.1097/00006534-199510000-00024>. PMID:7568493.
- Alden PB, Lips EM, Zimmerman KP, et al. Chronic venous ulcer: minimally invasive treatment of superficial axial and perforator vein reflux speeds healing and reduces recurrence (comparative study). *Ann Vasc Surg*. 2013;27(1):75-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2012.06.002>. PMID:23084734.
- Ayoola OO, Bolarinwa RA, Onakpoya UU, Adedeji TA, Onwuka CC, Idowu BM. Intima-media thickness os the common femoral artery as a marker of leg ulceration in sickle cell disease patients.

Blood Adv. 2018;5(23):3112-7. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018023267>. PMID:30455360.

28. Singh AP, Minniti CP. Leg ulceration in sickle cell disease: an early and visible sign of end-organ disease. In: Inusa BPD, editor. Sickle Cell Disease: Pain and common chronic complications. London, UK: InTech; 2016. p. 171-202. <http://dx.doi.org/10.5772/64234>.

Correspondence

Paula Dadalti Granja
Departamento de Medicina Clínica – MMC, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal Fluminense – UFF
Av. Marquês do Paraná, 303
CEP 24033-900 - Niterói (RJ), Brasil
Tel.: +55 (21) 2629-9217/ 55 (21) 98896-3447
E-mail: pauladadalti70@gmail.com

Author information

PDG - Adjunct professor of Dermatologia at Departamento de Medicina Clínica (MMC), Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF).
SBMQ - 10th semester medical student, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF).
FP - 10th semester medical student, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF).
RBFL - Nurse at Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas, Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP).
CLMM - Nurse, coordinator at Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas, Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP).
MAM - Angiologist at angiology service of Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) and at vascular surgery service of Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
JCPO - Vascular surgeon at vascular surgery service of Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) PhD candidate of radiology service of Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Author contributions:

Conception and design: PDG
Analysis and interpretation: PDG, SBMQ, FP, RBFL, CLMM, MAM, JCPO
Data collection: PDG, SBMQ, FP, RBFL, CLMM
Writing the article: PDG, SBMQ, FP, RBFL, CLMM, MAM, JCPO
Critical revision of the article: PDG, SBMQ, FP, RBFL, CLMM, MAM, JCPO
Final approval of the article*: PDG, SBMQ, FP, RBFL, CLMM, MAM, JCPO
Overall responsibility: PDG
Funding information: PDG

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



Úlceras de perna em pacientes com anemia falciforme

Leg ulcers in sickle cell disease patients

Paula Dadalti Granja¹ , Samuel Braulio Magalhães Quintão¹ , Franciele Perondi¹ ,
Rosemary Bacellar Ferreira de Lima² , Cláudia Labriola de Medeiros Martins² , Marcos Arêas Marques^{3,4} ,
Julio Cesar Peclat de Oliveira^{4,5}

Resumo

As úlceras de perna são as complicações cutâneas mais comuns em pacientes com anemia falciforme. Acometem principalmente indivíduos homozigotos e são lesões de difícil cicatrização e recidivantes, com impactos físicos, psicológicos e econômicos. Neste trabalho, discutimos a apresentação clínica, o diagnóstico, a fisiopatologia das úlceras falcêmicas e as suas implicações sobre a terapêutica.

Palavras-chave: anemia falciforme; úlceras; feridas; hemoglobinopatias; complicações.

Abstract

Leg ulcers are the most common cutaneous complication of sickle cell disease. These lesions occur mainly in homozygous forms, are slow to heal and often relapse, causing negative physical, emotional, and economic impacts. In this paper, we discuss the clinical presentation, diagnosis, and pathophysiology of sickle cell leg ulcers and their implications for treatment.

Keywords: sickle cell, leg ulcers, wounds, hemoglobinopathy; complications.

Como citar: Granja PD, Quintão SBM, Perondi F, et al. Úlceras de perna em pacientes com anemia falciforme. J Vasc Bras. 2020;19: e20200054. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200054>

¹ Departamento de Medicina Clínica – MMC, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense – UFF, Niterói, RJ, Brasil.

² Hospital Universitário Antônio Pedro – HUAP, Niterói, RJ, Brasil.

³ Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁴ Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁵ Cirurgia Vascular, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

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

Submetido em: Abril 23, 2020. Aceito em: Julho 31, 2020.

O estudo foi realizado no Departamento de Medicina Clínica (MMC), Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil; no Ambulatório da Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Niterói, RJ, Brasil; no Serviço de Angiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil; no Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é um distúrbio genético autossômico recessivo que afeta a forma e a função das hemácias, levando a uma série de complicações sistêmicas. A mutação no cromossoma 11, que codifica a cadeia beta da hemoglobina, resulta na polimerização patológica dessa proteína^{1,2}. Como consequência, algumas hemácias se tornam mais densas e perdem sua capacidade de deformar para fluir pela microvascularização, o que implica em vaso-oclusão, inflamação, isquemia, dano tecidual e anemia hemolítica^{1,2}. A vasculopatia da DF pode provocar hipertensão pulmonar, crise algica, síndrome pé-mão, acidente vascular cerebral isquêmico, priapismo e úlcera de membros inferiores¹.

Até a década de 1960, a DF possuía altas taxas de mortalidade em pacientes jovens, com idade média de dez anos. Os avanços na medicina como o diagnóstico precoce pelo teste de triagem neonatal (“teste do pezinho”), a imunização sistemática, a antibioticoterapia profilática nos cinco primeiros anos de vida, a sistematização da indicação do uso de hemocomponentes e quelantes de ferro, a terapia com hidroxiureia e o rastreamento com Doppler transcraniano para prevenção primária do acidente vascular cerebral têm mudado a história natural dos pacientes com DF³. Atualmente, a maioria dos pacientes atinge a idade adulta e, portanto, as complicações da doença se tornam mais frequentes⁴.

As úlceras de perna são as manifestações cutâneas mais comuns na DF⁵ e podem ser incapacitantes¹. Elas acometem pacientes jovens, a partir da segunda década de vida; são acompanhadas de dor intensa, crônica e contínua; e possuem altas taxas de recorrência. As úlceras afetam significativamente a qualidade de vida, podem estar relacionadas a depressão e acarretam um expressivo aumento nos custos com cuidados de saúde^{2,6}.

■ METODOLOGIA

O formato deste estudo foi uma revisão não sistemática da literatura a partir da base de dados PubMed, usando os unitermos: “*Sickle cell*” and “*ulcers*”; “*Sickle cell*” and “*wounds*”. Metanálises, artigos de revisão publicados nos últimos cinco anos, estudos de alocação aleatória e relatos de caso foram incluídos. Adicionalmente, foram pesquisadas referências dos artigos selecionados.

■ EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, estima-se que anualmente surjam 3.000 novos casos de DF⁷. As úlceras de perna são dez vezes

mais frequentes nos portadores de DF em relação à população geral; portanto, a DF é considerada um forte fator de risco para a ulceração da pele⁴.

A prevalência de feridas em pacientes com DF varia geograficamente, sendo descritos índices que vão desde 75% na Jamaica até 1% na Arábia Saudita⁵. No Brasil, a prevalência dessas úlceras é em 20% dos casos de DF³.

Dados jamaicanos indicam que as úlceras de perna são raras antes dos dez anos de idade, ocorrendo mais frequentemente entre 10 e 25 anos. O Estudo Cooperativo de Doença Falciforme nos Estados Unidos estima que a prevalência das úlceras varie entre 5 a 10% e que a incidência máxima ocorra entre 20 e 50 anos⁸.

■ FISIOPATOLOGIA

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos é fundamental para uma abordagem terapêutica bem-sucedida. A patogênese da úlcera de perna na DF não é completamente elucidada e parece ser multifatorial. Após a redução dos níveis de oxigênio tecidual, a hemoglobina S polimeriza, se aglomera e distorce a membrana dos glóbulos vermelhos, resultando em hemácias com formato típico de foice. A precipitação intravascular das hemácias resulta em vaso-oclusão, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, inflamação crônica e lesão tecidual isquêmica⁵.

Ocorre hemólise intravascular, que permite que a hemoglobina livre sequestre o óxido nítrico (ON), reduzindo sua ação vasodilatadora sobre o endotélio vascular e, assim, intensificando a vasoconstrição crônica, a hipóxia e a dor⁵. Estudos recentes têm avaliado o papel do ON na DF, sendo observada uma redução dessa substância durante as complicações⁹.

O papel da doença venosa crônica (DVC) na patogênese das úlceras de perna na DF é ressaltado na literatura⁵. O fato de não haver evidências de que os pacientes com DF tenham dificuldade de cicatrização em outras áreas além das pernas sugere que fatores locais específicos estejam relacionados à fisiopatologia dessas feridas⁸. Estudos sobre a mudança no volume de sangue no tornozelo, durante o exercício físico, mostrou tempos de enchimento venoso mais curtos em indivíduos com DF em comparação com controles, sem a doença; e os tempos foram ainda mais reduzidos em pacientes que tinham úlceras falcêmicas em comparação com aqueles que não as possuíam⁸. Logo, a seguinte hipótese foi confirmada: a insuficiência de valvas venosas que drenam a região do tornozelo e a elevação constante da pressão venosa contribuem para a cicatrização lenta e o possível início das úlceras de perna na DF⁸. Estudos de coorte jamaicanos, realizados com Doppler ultrassom portátil,

mostraram DVC em 75% de 183 indivíduos com DF em comparação com 39% dos 137 controles sem DF, portanto, com associação significativa ($p < 0,001$)⁸.

O exame histopatológico evidencia microtrombos e deposição de fibrina na luz de vasos sanguíneos tanto nas úlceras quanto em torno das mesmas, sugerindo hemostasia patológica¹⁰. A obstrução de microvasos, induzida pela falcização das hemácias, estimula a expressão de elementos de adesão ao endotélio vascular, a agregação plaquetária e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, resultando em agravamento da obstrução, exacerbação da isquemia e necrose⁵. Pesquisadores brasileiros detectaram recentemente níveis aumentados de Interleucina-8 em pacientes com DF e úlceras de perna, enfatizando o papel da inflamação na patogênese dessas lesões e sugerindo que essa citocina possa ser considerada como um marcador de mau prognóstico¹¹. Também ocorre disfunção autonômica. As respostas reflexas veno-capilares são aberrantes e a vasoconstrição cutânea é mais pronunciada no local da úlcera quando a perna é abaixada⁵.

A combinação de oclusão microvascular, inflamação e trombose, portanto, aumenta o risco de o paciente desenvolver isquemia. O consequente dano tecidual promove eventos cíclicos (valvas danificadas, por exemplo) que agravam ainda mais a lesão tissular e aumentam a retenção de fluidos e a inflamação, promovendo um ambiente que favorece a ulceração⁵.

■ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA ÚLCERA

Segundo Serjeant et al.⁸, as úlceras de perna na DF podem se iniciar de forma traumática ou espontânea. As lesões traumáticas correspondem a metade dos casos, e as espontâneas surgem dentro da derme. A dor no local da lesão é uma das características mais marcantes das úlceras falcêmicas, que possuem limites bem definidos e bordas elevadas, lembrando perfurações, como observado também em úlceras isquêmicas. Sua base é revestida com tecido de granulação, por vezes recoberto por esfacelo amarelado. Eventualmente, algumas pequenas úlceras aparecem simultaneamente e coalescem, formando uma lesão maior. O edema da extremidade afetada é um achado comum. A pele em torno da ulceração pode ser hipo ou hiperpigmentada, denotando lesões prévias, os folículos pilosos são esparsos e a musculatura, algo atrofica.

Geralmente, as úlceras afetam a pele ao redor dos maléolos medial ou lateral, regiões que possuem maior vulnerabilidade a obstruções mecânicas vasculares, fazendo com que pequenas abrasões se tornem focos de inflamação, isquemia e lesão tecidual⁵. Além disso, o exame físico geralmente revela estigmas de DVC, como hemossiderose cutânea, dermatoesclerose e proeminência das veias superficiais. Outra evidência

é a tendência de as úlceras piorarem em posição ortostática e melhorarem com o repouso e com o uso de terapia compressiva⁵.

A cura é lenta e demora meses ou anos. A infecção bacteriana secundária é quase inevitável, e os principais agentes etiológicos são *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus pyogenes*. Por fim, a cicatriz resultante tem uma baixa resistência a tração e a má perfusão devido à vasculopatia cutânea, culminando em maior propensão à reabertura⁴.

■ CLASSIFICAÇÃO

Em 2016, Minniti et al.⁴ propuseram três padrões de úlceras de perna em pacientes com anemia falciforme (AF). Essa descrição encontrou suporte de outros estudiosos sobre o tema e foi utilizada em publicações posteriores².

■ ÚLCERAS ÚNICAS, ÚLCERAS RECALCITRANTES E ÚLCERAS CRÔNICAS RECORRENTES

A úlcera única é aquela que ocorre em pacientes que apresentam apenas um episódio de úlcera durante a vida, com cicatrização em alguns meses. Tipicamente acontece na segunda década de vida e pode recidivar em caso de estresse. Esses pacientes têm baixa frequência de crises de dor e podem ter complicações pulmonares ou renais.

Já as úlceras recalcitrantes são pequenas úlceras que recorrem a cada 6 a 12 meses por vários anos. São observadas em um quarto dos pacientes e costumam responder melhor à terapêutica. Embora os indivíduos tenham muito receio de apresentar recorrências, geralmente não costumam ficar gravemente debilitados pelas lesões.

Por fim, as úlceras crônicas recorrentes são lesões que persistem por anos ou recidivam no mesmo local ou nas proximidades. Essa forma de apresentação causa a dor mais debilitante e crônica, e o paciente sofre com depressão, incapacidade e desemprego. Embora haja cicatrização em 75 a 80% dos casos, muitos pacientes podem apresentar úlceras que duram por mais de 20 anos ou que nunca cicatrizam. Em alguns casos, a amputação do membro pode ser considerada para melhorar a qualidade de vida.

■ DIAGNÓSTICO

Embora a maior parte dos pacientes com AF tenha diagnóstico precoce em grandes centros, devemos estar atentos a essa possibilidade em pacientes jovens com úlceras de perna, pois eventualmente o diagnóstico da DF pode ocorrer tardiamente, pela complicação.

A história deve ser detalhada, incluindo informações sobre o tratamento atual e as complicações de tratamento anteriores. Ao exame físico, podemos avaliar se há hipo ou hiperpigmentação perilesional, edema do membro, linfonodos inguinais e o tamanho da úlcera. Devemos observar também as características e o volume do exsudato e o aspecto do leito. O diagnóstico diferencial das úlceras em pacientes com DF inclui as inúmeras causas de úlceras crônicas de perna, como: as úlceras vasculares (arterial, venosa e mista), a úlcera hipertensiva (Martorell), as úlceras infecciosas (no nosso meio, destacam-se leishmaniose, esporotricose e micobacterioses), as úlceras induzidas por medicamentos (hidroxiureia e metotrexate, por exemplo), as úlceras relacionadas a neoplasias (como carcinoma basocelular, espinocelular, melanoma e metástases cutâneas), as úlceras relacionadas a doenças autoimunes (esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide), além de condições cutâneas primárias (necrobiose lipóidica, sarcoidose, pioderma gangrenoso, por exemplo)¹². O diagnóstico laboratorial da DF busca identificar a hemoglobina S (HBS) ou outras hemoglobinas variantes e deve ser feito através da eletroforese da hemoglobina.

Testes laboratoriais como urinálise, hemograma e bioquímica devem ser solicitados. Podem ser observados microalbuminúria e marcadores de hemólise crônica grave, que auxiliam no diagnóstico².

O exame histopatológico de biópsia da úlcera pode revelar margens epiteliais atróficas, aumento da vascularidade, vasculopatia com oclusão vascular, processo inflamatório crônico, microtrombos e deposição de fibrina na íntima². Embora esses achados não sejam muito específicos, são particularmente úteis no diagnóstico diferencial com outras causas de úlceras de membros inferiores.

■ TRATAMENTO

O tratamento das úlceras de perna no paciente com DF deve considerar uma abordagem holística para redução dos impactos físicos e psíquicos decorrentes de uma enfermidade crônica, com lento processo de cicatrização e altas taxas de recorrência. No entanto, são escassas as diretrizes, baseadas em evidências científicas, que orientem condutas de tratamento adequadas. Assim, os profissionais de saúde baseiam-se em revisões críticas da literatura e na experiência pessoal e clínica para a definição das condutas de tratamento das úlceras⁴.

■ CUIDADOS GERAIS

No paciente com feridas, a adesão ao tratamento pode ser considerada o principal fator determinante

da cicatrização bem-sucedida⁵. Uma abordagem multidisciplinar é essencial, com acompanhamento próximo de hematologista, cirurgião vascular, angiologista, dermatologista, enfermeiro, nutricionista e psicólogo.

Do ponto de vista nutricional, devemos ficar atentos à possibilidade de deficiência de zinco, cuja correção pode facilitar a cicatrização. A recomendação atual é de 220 mg de sulfato de zinco três vezes ao dia, com reavaliação após 3 a 4 semanas e suspensão caso os valores de referência tenham sido alcançados⁵. A pesquisa e o tratamento da trombose venosa superficial e/ou profunda são fundamentais, eventualmente com necessidade de anticoagulação.

O manejo da dor deve ser uma prioridade. Por conta do perfil de efeitos adversos do uso crônico de opioides, geralmente são indicados anti-inflamatórios não esteroides. Altman et al. sugerem, a partir de observações pessoais, o bloqueio nervoso regional, com a vantagem de oferecer vasodilatação secundária pela redução de catecolaminas liberadas pelo estresse⁵. Por outro lado, a adesão pode ser comprometida por necessidade de procedimento invasivo, risco de infecção de tecidos moles e necessidade de visitas frequentes para reposição.

■ CUIDADOS LOCAIS

A cicatrização de feridas é um processo complexo e dinâmico que pode ser simplificado em três fases. Na primeira fase, inflamatória, ocorre extravasamento de sangue e as plaquetas liberam fatores de crescimento que atraem e ativam fibroblastos, macrófagos e leucócitos. Durante essa fase, o foco terapêutico deve ser no desbridamento e controle de infecção. A maioria das feridas crônicas encontra-se nessa fase. Quanto mais tempo a ferida ficar na fase inflamatória, menor deposição de colágeno haverá, resultando em menor resistência à tração da nova pele. Na segunda fase, proliferativa, inicia-se a epitelização, forma-se o tecido de granulação e ocorre a contração da ferida. Na última fase, de maturação e remodelamento, ocorre degradação do colágeno controlado por enzimas proteolíticas⁴.

Os princípios básicos dos tratamentos de feridas têm sido didaticamente simplificados pela sigla TIME: debridamento Tecidual; controle da Infecção/Inflamação; Manutenção/equilíbrio do ambiente úmido (*Moisture*); e Epitelização das bordas da lesão¹³. O tratamento do leito da úlcera é fundamental no processo de cicatrização. O debridamento do biofilme, da fibrina e do tecido necrótico não viável na base e nas bordas é essencial, sendo considerado o primeiro passo para remover as barreiras físicas que interferem com a cicatrização¹⁴. O método (autolítico, enzimático,

biológico, mecânico ou cirúrgico) será escolhido a partir do tipo de ferida, da localização anatômica, da extensão e da disponibilidade. Por conta da dor, o debridamento cirúrgico pode necessitar de analgesia ou até mesmo anestesia.

O controle da colonização bacteriana é importante na escolha da cobertura, e algumas substâncias, como prata, iodine e polihexametileno biguanida, têm propriedades antibacterianas e podem reduzir a colonização crítica^{13,15}. Não há evidências de que tratar úlceras clinicamente não infectadas com antibióticos sistêmicos previna infecção ou melhore a cicatrização. Quando houver sinais clínicos de infecção, uma amostra profunda de tecidos moles ou osso pode ser colhida após o debridamento, para cultura e avaliação da sensibilidade a antimicrobianos.

A manutenção do ambiente úmido pode ser obtida com a escolha da cobertura adequada, como hidrocoloides, hidrogéis, alginatos, colágeno ou substitutos biológicos de pele. Algumas dessas coberturas, inclusive, oferecem propriedades anti-inflamatórias e de debridamento autolítico.

Uma matriz de peptídeos, conhecida como RDG, foi mencionada na revisão Cochrane (2014) como eficaz na redução do tamanho das úlceras tratadas, em comparação com o placebo¹⁶. No entanto, as evidências não são muito consistentes. Outros ensaios avaliados nessa metanálise tiveram alto risco de viés e falharam ao mostrar efeitos benéficos¹⁷.

Novas tecnologias, como o laser de baixa intensidade (LBI), têm sido utilizadas com o objetivo de acelerar a cicatrização, melhorando a qualidade de vida dos pacientes^{5,18} (nível de evidência 4, relato de caso).

Um efeito fundamental é sua capacidade de reduzir a dor, o que permite uma abordagem mais efetiva durante o curativo.

■ TRATAMENTO DA DVC

A terapia compressiva é encorajada para prevenção e tratamento do edema, especialmente quando são observados sinais clínicos de DVC. As meias elásticas de compressão graduada são úteis para a prevenção, enquanto as bandagens de multicamadas são recomendadas para o tratamento. Uma alternativa são as bandagens autoaplicáveis e autoajustáveis com velcro, embora mais sujeitas a erros por parte do aplicador⁵. O grau recomendado de compressão para acelerar a cicatrização em pacientes com DVC é 1 (nível de evidência A) e, na redução do risco de recorrência, grau de recomendação 2 (nível de evidência B)⁵. Ilustramos a resposta da terapia compressiva com bota de Unna em paciente acompanhado em nosso ambulatório (Figura 1).

A pentoxifilina, um derivado da metilxantina, é um inibidor competitivo da fosfodiesterase que mostrou propriedades antioxidantes e redutoras da inflamação. Além disso, reduz a viscosidade do sangue, o potencial de agregação plaquetária e a formação de coágulo¹⁹. O seu uso em úlceras falcêmicas já havia sido proposto em 1990, justificado por seus efeitos redutores da falcização das hemácias *in vitro* e resolução de crises vaso-oclusivas na AF (nível de evidência C, grau de recomendação 4)²⁰.

Essa droga foi fortemente recomendada para tratamento de úlceras de estase venosa (nível de

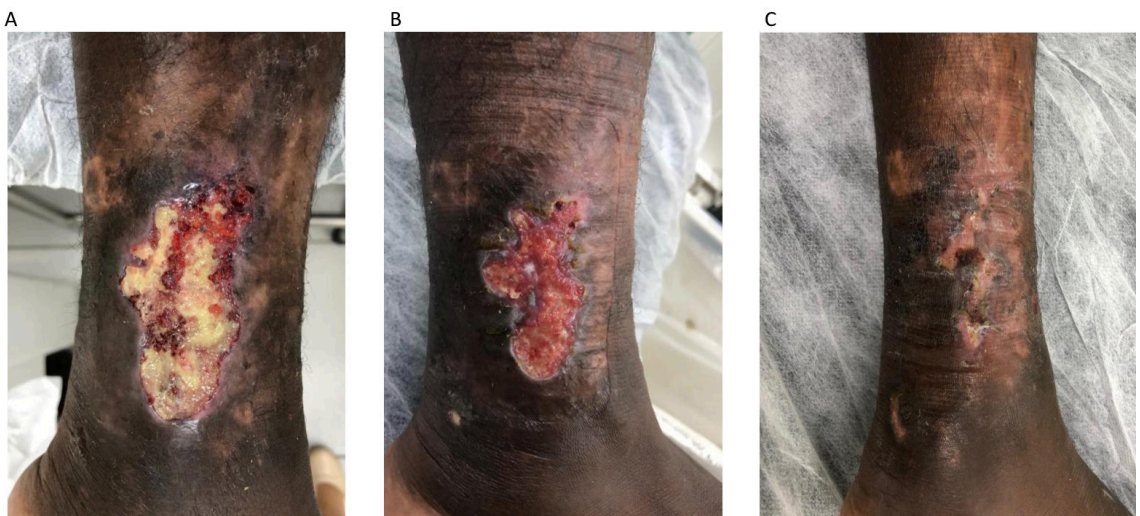


Figura 1. Paciente de 39 anos, diagnosticado com doença falciforme na infância. Nas imagens, lesão ulcerada medindo cerca de 8 cm em seu maior diâmetro, com leito coberto por fibrina na maior parte da sua extensão (A). Feita abordagem com poliaminopropil biguanida seguida pela aplicação de cobertura a base de carboximetilcelulose sódica e prata além da colocação de bota de Unna semanalmente (B). Paciente evoluiu com cicatrização completa após 2 meses de tratamento (C).

evidência B, grau de recomendação 1) e alguns autores consideram que também deva ser utilizada em pacientes com úlceras falcêmicas pela alta frequência de DVC observada nesses casos⁵. O mesmo grupo⁵ também sugere que seja utilizado um substituto biológico de pele (Apligraf®, Organogenesis Inc., Canton, Massachusetts), composto por queratinócitos e fibroblastos cultivados e colocados sobre uma matriz de colágeno, no tratamento de úlceras de perna em pacientes com AF e DVC, mas que não tenham respondido às terapêuticas convencionais em 4 a 6 semanas. No caso de úlceras por DVC, o nível de evidência é A, grau 2⁵.

■ HIDROXIUREIA

A hidroxiureia é amplamente utilizada no tratamento da AF pelo seu efeito em reduzir as crises de dor e a necessidade de transfusão. Por outro lado, existe a descrição de que esse medicamento possa precipitar o aparecimento de úlceras de perna^{4,21}. Minniti et al.⁴ se mostram céticos em relação a essa associação e relatam não terem observado diferença entre os pacientes com úlceras de perna por AF que usavam hidroxiureia na duração das úlceras e na resposta ao tratamento²². Tais autores consideram que os benefícios da hidroxiureia justificam a sua manutenção e só recomendam a suspensão da droga caso haja forte suspeição de que a substância tenha contribuído para a formação da úlcera ou caso não haja redução de pelo menos 50% do tamanho da úlcera em 6 meses de tratamento⁴.

■ ÓXIDO NÍTRICO (ON)

A aplicação tópica de nitrato de sódio, um conhecido doador de ON, mostrou eficácia em estudos preliminares¹⁰ (nível de evidência B, grau de recomendação 2). Essas

aplicações também estão relacionadas a uma melhora na qualidade de vida, especialmente em indivíduos mais jovens²³. Estudos de alocação aleatória com terapias baseadas em ON precisam ser realizados e parecem promissores quando levamos em conta a fisiopatologia das úlceras falcêmicas.

■ TRATAMENTO CIRÚRGICO

Os enxertos são relacionados a altas taxas de insucesso e recorrência⁵. Algumas recomendações são feitas para tentar melhorar a taxa de adesão dos enxertos, como transfusões sanguíneas 1 a 2 semanas antes da cirurgia e continuando por 6 meses após o procedimento^{24,25}. Adicionalmente, alguns cirurgiões recomendam o uso de anticoagulação com heparina e/ou ácido acetilsalicílico (AAS), antibióticos e lavagem dos enxertos em solução heparinizada antes da sua aplicação²⁵.

A ablação minimamente invasiva de veias axiais superficiais e perforantes com refluxo em pacientes com DVC e sistema venoso profundo pérvio é um procedimento relativamente seguro que leva à cicatrização mais rápida e à redução da taxa de recorrência quando combinado com terapia compressiva²⁶. Uma avaliação minuciosa do sistema venoso superficial e profundo e a referência imediata a um especialista em angiologia e cirurgia vascular é um componente crítico do tratamento bem-sucedido das úlceras falcêmicas. Altman et al.⁵ inclusive propuseram um algoritmo para abordar as úlceras nos pacientes com úlceras por AF, que adaptamos (Figura 2).

■ PROGNÓSTICO

As úlceras crônicas podem complicar com osteomielite, especialmente quando profundas, necessitando de investigação com exames de imagem

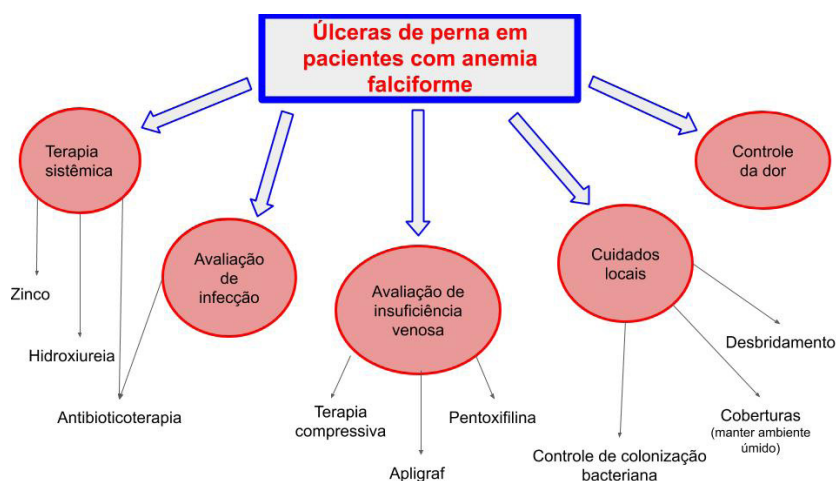


Figura 2. Fluxograma de tratamento de úlceras de perna em pacientes com anemia falciforme, traduzido e adaptado de Altman et al.⁵.

como cintilografia óssea ou ressonância magnética. No entanto, raramente evoluem para infecção sistêmica ou sepse secundária¹.

A classificação descrita anteriormente, proposta por Minniti et al. em 2016⁴, após observação de muitos pacientes com AF e úlceras de membros inferiores, nos permite também traçar um perfil desses pacientes em relação ao tempo de evolução e recidivas.

O espessamento da íntima da artéria femoral comum, acima de 0,9 mm, foi correlacionado com risco nove vezes maior de desenvolver úlceras de perna em pacientes com AF²⁷. Alguns autores consideram que as úlceras de perna possam ser encaradas como sinal precoce e visível de lesões de órgãos internos, incluindo acometimento renal²⁸.

■ PREVENÇÃO

A prevenção é a parte principal da abordagem. Consiste em evitar trauma, usar meias de algodão, sapatos confortáveis, repelentes contra insetos e emolientes, buscando evitar descamação e prurido, e prevenir escoriações². A prevenção secundária consiste em orientar os pacientes a procurarem seu médico em caso de traumas ou lesões mínimas.

■ CONCLUSÃO

A compreensão da fisiopatologia da úlcera falcêmica, como o papel do ON e da estase venosa, tem tornado as abordagens terapêuticas mais específicas e eficazes, reduzindo os tempos de cicatrização e melhorando a qualidade de vida do paciente com DF.

■ REFERÊNCIAS

- Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg MH, Ballas SK. Leg Ulcers in Sickle Cell Disease. *Am J Hematol.* 2010;85(10):831-3. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21838>. PMID:20872960.
- Aldallal SM. Mini review: leg ulcers - a secondary complication of sickle cell disease. *Int J Gen Med.* 2019;12:279-82. <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S217369>. PMID:31496786.
- Meneses JVL, Ribeiro IIF, Guedes A, et al. Úlceras maleolares em portadores de anemia falciforme: manejo clínico e operatório. *Gaz. Med.* 2010;80(3):89-94.
- Minniti CP, Kato GJ. How we treat sickle cell patients with leg ulcers. *Am J Hematol.* 2016;91(1):22-30. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24134>. PMID:26257201.
- Altman IA, Kleinfelder RE, Quigley JG, Ennis WJ, Minniti CP. A treatment algorithm to identify therapeutic approaches for leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Int Wound J.* 2016;13(6):1315-24. <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.12522>. PMID:26537664.
- Umeh NI, Ajegba B, Buscetta AJ, Abdallah KE, Minniti CP, Bonham VL. The psychosocial impact of leg ulcers in patients with sickle cell disease: I don't want them to know my little secret. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186270. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186270>. PMID:29045487.
- Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença Falciforme - úlceras prevenção e tratamento. Série B: Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- Serjeant GR, Serjeant BE, Mohan JS, Clare A. Leg ulceration in sickle cell disease: medieval medicine in a modern world. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(5):943-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2005.08.005>. PMID:16214654.
- Antwi-Boasiako C, Campbell AD. Low Nitric oxide level is implicated in sickle cell disease and its complications in Ghana. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:199-204. <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S163228>. PMID:30233199.
- Minniti CP, Delaney KM, Gorbach AM, et al. Vasculopathy, inflammation and blood flow in leg ulcers of patients with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2014;89(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23571>. PMID:23963836.
- Domingos IF, Pereira-Martins DA, Sobreira MJVC, et al. High Levels of Proinflammatory Cytokines IL-6 and IL-8 are associated with a poor clinical outcome in sickle cell anemia. *Ann Hematol.* 2020;99(5):947-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-03978-8>. PMID:32140892.
- Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds. Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):589-605. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.068>. PMID:26979352.
- Kendall C. Sickle cell leg ulcer: a case study. *Plast Surg Nurs.* 2018;38(3):99-100. <http://dx.doi.org/10.1097/PSN.0000000000000226>. PMID:30157121.
- Morgante A, Li Destri A. Skin ulcers complicating sickle cell disease: an interlinked reparative model. *G Chir.* 2019;40(5):441-4. PMID:32003727.
- Ladizinski B, Bazakas A, Mistry N, Alavi A, Sibbald RG, Salcido R. Sickle cell disease and leg ulcers. *Adv Skin Wound Care.* 2012;25(9):420-8. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASW.0000419408.37323.0c>. PMID:22914039.
- Wethers DL, Ramirez GM, Koshy M, et al. Accelerated healing of chronic sickle-cell leg ulcers treated with RGD peptide matrix. *RGD Study Group. Blood.* 1994;84(6):1775-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V84.6.1775.1775>. PMID:8080985.
- Martí-Carvajal AJ, Knight-Madden JM, Martínez-Zapata MJ. Interventions for treating leg ulcers in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12):CD008394. PMID:25485858.
- Bonini-Domingos CR, Valente FM. Low level laser therapy of leg ulcer in sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(1):65-6. <http://dx.doi.org/10.5581/1516-8484.20120018>. PMID:23049388.
- Nicolaides AN. The most severe stage of chronic venous disease: An update of management of patients with venous leg ulcers. *Adv Ther.* 2020;37(S1, Suppl 1):S19-24. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01219-y>. PMID:31970660.
- Frost ML, Treadwell P. Treatment of sickle cell leg ulcers with pentoxifylline. *Int J Dermatol.* 1990;29(5):375-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4362.1990.tb04768.x>. PMID:2361798.
- Antonoli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph negative MPN. *Am J Hematol.* 2012;87(5):552-4. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23160>. PMID:22473827.
- Minniti CP, Gorbach AM, Xu D, et al. Topical sodium nitrite for chronic leg ulcers in patients with sickle cell anemia. A phase 1 dose-finding safety and tolerability trial. *Lancet Haematol.* 2014;1(3):x95-e103. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)00019-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(14)00019-2). PMID:25938131.

23. Connor JL Jr, Sclafani JA, Kato GJ, Hsieh MM, Minniti CP. Brief topical sodium nitrite and its impact on the quality of life in patients with sickle cell ulcers. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):1-5. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012614>. PMID:30431560.
24. Eckman JR. Leg ulcers in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(6):1333-44. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70404-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70404-4). PMID:8956020.
25. Weinzweig N, Schuler J, Marschall M, Koshy M. Lower limb salvage by microvascular free-tissue transfer in patients with homozygous sickle cell disease. *Plast Reconstr Surg*. 1995;96(5):1154-61. <http://dx.doi.org/10.1097/00006534-199510000-00024>. PMID:7568493.
26. Alden PB, Lips EM, Zimmerman KP, et al. Chronic venous ulcer: minimally invasive treatment of superficial axial and perforator vein reflux speeds healing and reduces recurrence (comparative study). *Ann Vasc Surg*. 2013;27(1):75-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2012.06.002>. PMID:23084734.
27. Ayoola OO, Bolarinwa RA, Onakpoya UU, Adedeji TA, Onwuka CC, Idowu BM. Intima-media thickness os the common femoral artery as a marker of leg ulceration in sickle cell disease patients. *Blood Adv*. 2018;5(23):3112-7. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018023267>. PMID:30455360.
28. Singh AP, Minniti CP. Leg ulceration in sickle cell disease: an early and visible sign of end-organ disease. In: Inusa BPD, editor. *Sickle Cell Disease: Pain and common chronic complications*. London, UK: InTech; 2016. p. 171-202. <http://dx.doi.org/10.5772/64234>.

Correspondência

Paula Dadalti Granja
 Departamento de Medicina Clínica – MMC, Faculdade de Medicina,
 Universidade Federal Fluminense – UFF
 Av. Marquês do Paraná, 303
 CEP 24033-900 - Niterói (RJ), Brasil
 Tel.: +55 (21) 2629-9217/ 55 (21) 98896-3447
 E-mail: pauladadalti70@gmail.com

Informações sobre os autores

PDG - Professora adjunta do Departamento de Medicina Clínica MMC (Disciplina de Dermatologia) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).
 SBMQ - Interno do 10º período do curso de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).
 FP - Interna do 10º período do curso de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).
 RBFL - Enfermeira da Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP).
 CLMM - Enfermeira coordenadora da Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP).
 MAM - Médico angiologista do Serviço de Angiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e do Serviço de Cirurgia Vasculardo Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
 JCPO - Cirurgião vascular do Serviço de Cirurgia Vasculardo Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e Doutorando do Serviço de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho do estudo: PDG
 Análise e interpretação dos dados: PDG, SBMQ, FP, RBFL, CLMM, MAM, JCPO
 Coleta de dados: PDG, SBMQ, FP, RBFL, CLMM
 Redação do artigo: PDG, SBMQ, FP, RBFL, CLMM, MAM, JCPO
 Revisão crítica do texto: PDG, SBMQ, FP, RBFL, CLMM, MAM, JCPO
 Aprovação final do artigo*: PDG, SBMQ, FP, RBFL, CLMM, MAM, JCPO
 Responsabilidade geral do estudo: PDG
 Informações sobre financiamento: PDG

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