

ÚLCERAS MALEOLARES EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME: MANEJO CLÍNICO E OPERATÓRIO

MALEOLAR ULCERS IN SICKLE CELL DISEASE PATIENTS: CLINICAL AND OPERATORY MANAGEMENT

José Válber L. Meneses, Igor L. F. Ribeiro, Alex Guedes, Vitor Antonio Fortuna Paulo César Oliveira Sobrinho, Daniel Sadigursky, Gildásio Daltro

Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) - Universidade Federal da Bahia (UFBA); Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da FMB-UFBA; Serviço de Cirurgia Plástica e Reconstructiva do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES) - UFBA; Serviço de Ortopedia e Traumatologia do COM-HUPES/UFBA, Salvador, Bahia, Brasil; Departamento de Biofunção, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

As úlceras na região maleolar são as complicações cutâneas mais frequentes de pacientes com doença falciforme (DF). Embora as taxas de sobrevivência de pacientes DF crônicos ter melhorado, a gestão de co-morbidades, tais como as úlceras maleolares permanecem um desafio. As úlceras têm um significativo impacto psicológico, social e econômico, devido à sua natureza recorrente e ao longo período até a cura. Abordagens terapêuticas convencionais das úlceras em pacientes DF têm produzido resultados pobres e decepcionantes. Nós realizamos uma revisão sistemática da literatura para identificar as intervenções para as quais há evidência de eficácia, incluindo novas terapias biológicas. Mais pesquisas para explorar a segurança e os resultados de novos tratamentos concebidos para melhorar a cicatrização de úlceras crônicas da doença falciforme é uma necessidade urgente.

Palavras-chave: anemia falciforme, úlceras, perna.

Leg ulcers are the most frequent cutaneous complications of sickle cell disease (SCD) patients. Although the survival rates of chronic SCD patients have improved, the management of comorbidities, such as leg ulcers remains a challenge. The ulcers have a significant psychological, social and economic impact due to their recurrent nature and to the prolonged period between onset and healing. Conventional therapeutic approaches to manage leg ulceration in SCD patients have produced poor outcomes and remain disappointing. We have undertaken a systematic review of literature to identify interventions for which there is evidence of effectiveness, including new biological therapies. Further research to explore the safety and outcome of new treatments designed to enhance the healing of chronic sickle disease ulcers is urgently needed.

Keywords: Sickle cell disease, ulcers, leg.

No Brasil, e mais especialmente no Estado da Bahia, a prevalência de portadores da anemia falciforme (AF) e do traço falciforme justificam continuados estudos e revisões sobre o cuidado integral dessas pessoas⁽¹⁾. Esse problema de Saúde Pública é ainda mais relevante pela associação da hemoglobina S com outras hemoglobinopatias (e.g., C, D, talassemias, etc.) e isso torna o problema bastante polimórfico, inclusive pelo envolvimento de diversos mecanismos fisiopatológicos^(5 16).

Portanto, as apresentações clínicas são muito variáveis, especialmente naqueles portadores de formas crônicas e graves da doença. O potencial para morbimortalidade decorre de infecções, anemia hemolítica e de micro-infartos secundários a episódios de vaso-occlusão difusos. A hemólise ocorre de forma crônica é caracterizada clinicamente por palidez, icterícia, elevações dos níveis de bilirrubina indireta, urobilinogênio urinário e número de reticulócitos, além de resultar, frequentemente, na formação de cálculos biliares⁽²⁾.

O fenômeno de vaso-occlusão na AF constitui processo complexo, envolvendo células sanguíneas, proteínas plasmáticas e componentes da parede vascular. As crises dolorosas representam a manifestação clínica mais frequente nesse processo, afetando particularmente as extremidades, a coluna vertebral e o abdome. O mecanismo que origina a dor abdominal não está completamente esclarecido, podendo ser atribuído a vaso-occlusão mesentérica ou a acometimento radicular vertebral⁽⁵⁾.

Ainda como consequência dos fenômenos de vaso-occlusão, as úlceras maleolares, o priapismo, os infartos ósseos, as osteonecroses epifisárias, a síndrome torácica aguda e a disfunção esplênica (asplenia funcional ou a auto-esplenectomia) favorecem as infecções por germes encapsulados. A doença pode acarretar múltipla disfunção orgânica, complicações cardíacas, renais, oculares, pulmonares, neurológicas, endócrinas e nutricionais^(2 16).

As taxas de mortalidade de pacientes com doença falciforme diminuíram significativamente nas últimas quatro décadas, apesar do risco aumentado de complicações fatais no início da vida⁽⁷⁾. O diagnóstico precoce mediante triagem neonatal (teste do pezinho), a imunização, a antibioticoterapia profilática nos cinco primeiros anos de vida, a melhor organização dos serviços de assistência e de referência, a

Recebido em 17/6/2010

Aceito 28/9/2010

Endereço para correspondência: Dr. Alex Guedes, Av. Juracy Magalhães Jr., 2426/102, Rio Vermelho, 41940-060 Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: alexguedes2003@yahoo.com.br.

excelência dos centros de hemoterapia e a sistematização da indicação do uso de hemocomponentes e dos quelantes do ferro, têm melhorado significativamente o prognóstico desses pacientes. A terapia com hidroxiuréia, nos casos mais graves, e o rastreamento com *doppler* transcraniano (prevenção primária do AVC) são medidas que também vêm mudando a história natural da doença falciforme. No entanto, a doença continua a apresentar altos índices de morbimortalidade, pois as medidas terapêuticas ainda são insuficientes e muitos pacientes carecem de acompanhamento adequado^(4 16).

As úlceras de perna são manifestações comuns a outras anemias hemolíticas. Na DF, a incidência de úlcera de perna está associada à intensidade da hemólise, com níveis reduzidos de hemoglobina e elevados níveis de lactato desidrogenase, surpreendentemente, não se correlacionando às crises vaso-oclusivas⁽⁹⁾. As evidências indicam para modelo patofisiológico que relaciona a hemólise e a baixa biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) à disfunção endotelial e vasculopatia. Embora as alterações do tônus vascular e a ativação da adesão endotelial têm sido reconhecidas como determinantes nas úlceras maleolares; também outros fatores, como a exposição da perna ao trauma, infecções locais, picadas de insetos e edema, podem contribuir no seu desenvolvimento^(6 9).

Fisiopatologia da doença falciforme

A HbS, em condições de hipóxia, é polimerizada, alterando drasticamente a morfologia da hemácia, que adquire a forma de foice, além de alterar as moléculas de adesão da membrana eritrocitárias (Figura 1)⁽⁴⁾.

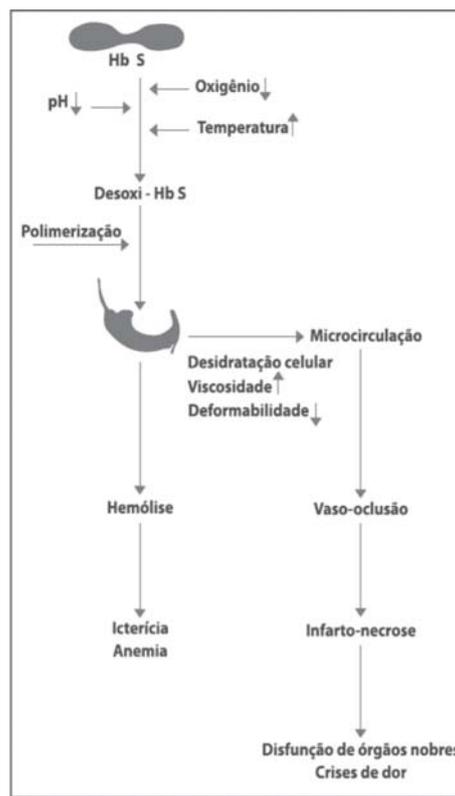
As hemácias em “foice” dificultam a circulação sanguínea aumentando sua adesividade ao endotélio vascular e provocando vaso-oclusão, que resulta em isquemia, dor, necrose e hemólise crônica. Esses processos fisiopatológicos ocorrem em ordem decrescente de gravidade de acordo com o tipo de acometimento: anemia falciforme (hemoglobina S em homozigose), HbS/beta talassemia, Hb SC e Hb SD. O portador de traço ou heterozigoto para HbS (HbAS) em geral não manifesta a doença, nem apresenta seus sinais e sintomas, e para essas pessoas são essenciais a orientação e informação sobre a sua condição genética^(2 5 16).

Epidemiologia das úlceras

Em pesquisa clínica realizada no Brasil com portadores de hemoglobinopatias, a prevalência de úlceras na perna associadas à doença falciforme foi de 20% e na anemia falciforme correspondeu a 22%. Em pesquisa anterior, realizada no Rio de Janeiro, esse percentual foi de 35%⁽¹⁶⁾.

Na Jamaica, a prevalência é ainda maior, afetando 75% dos portadores de AF. Parece haver diferenças na apresentação relacionadas à localização geográfica; os afrodescendentes da região do Caribe apresentam úlceras mais frequentemente do que aqueles do oeste da África, dos Estados Unidos ou da Europa⁽¹⁶⁾.

Figura 1. Fisiopatologia da anemia falciforme. Fonte: Brasil⁽⁴⁾.



Koshy & Entsuah⁽¹¹⁾ observaram que, dentre os pacientes com úlceras na perna, 75% apresentavam hemoglobinopatia SS. Outros genótipos apresentam menor frequência para úlcera na perna; em pacientes com S-talassemia a incidência de úlcera na perna é de 16%⁽¹⁷⁾, frequência semelhante à observada por Serjeant et al.⁽²²⁾, em 23% da casuística.

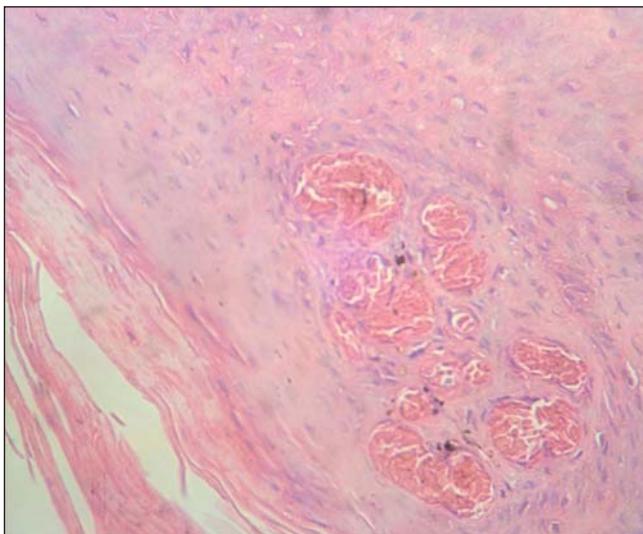
Fisiopatologia das úlceras

Os principais mecanismos fisiopatológicos são a vaso-oclusão, que aumenta a pressão hidrostática capilar e venosa; as infecções bacterianas secundárias e a alteração na capacidade de transporte de oxigênio. A etiologia é habitualmente de origem traumática (90%), por prurido local (4%), secundária a picadas de insetos (6%)⁽¹⁷⁾ ou espontânea, devida a hipóxia tissular por crises vaso-oclusivas de repetição.

A úlcera de perna pode ter lesão única ou múltiplas, de tamanho variável, margens definidas, bordas em relevo e base com tecido de granulação. São resistentes à terapia, persistindo por meses ou anos (Figura 2)^(17 19 22).

À microscopia óptica, revela-se epiderme hiperplásica, derme constituída por colágeno bastante celuloso, neoformação vascular, presença de hemácias em “foice” e infiltrado inflamatório linfocitário (Figura 3).

No início, o tecido vizinho pode ser saudável; com o tempo, a pele apresenta-se hiperpigmentada, hiperkeratótica,

Figura 2. Lesão maleolar crônica.**Figura 3.** Epiderme hiperplásica à microscopia óptica, camada dérmica com colágeno bastante celuloso, neoformação vascular, presença de hemácias em “foice” e infiltrado inflamatório linfohistiocitário.

com perda do tecido subcutâneo e dos folículos pilosos, gerando a dermatoesclerose perilesional (Figura 4). Essas úlceras podem ser muito dolorosas e frequentemente são acompanhadas por celulite reativa e adenite inguinal.

No Brasil, as úlceras em portadores de AF costumam localizar-se acima dos maléolos, na “botina” da perna, situada entre o maléolo e a borda lateral do gastrocnêmico, entre os dedos e na parte posterior da panturrilha^(11 17 22).

Medidas gerais para o tratamento das úlceras

A cura das úlceras pode ocorrer em duas fases: surgimento do tecido de granulação, seguido da cobertura local com epiderme. Na fase inicial, ao destruir a derme superficial, a úlcera acaba por afetar também a porção distal

Figura 4. Pele hiperpigmentada, hiperacetatótica e dermatoesclerose perilesional.

dos folículos pilosebáceos e das glândulas sudoríparas, estruturas que rapidamente regenerariam a epiderme (Figura 5). Por esse fato, a epidermização da úlcera ocorre a partir das bordas da ferida, o que demanda tempo, com progressão máxima de 1mm/dia.

As medidas sistêmicas de cuidado para com o portador de AF são essenciais e preditoras da boa resposta às medidas utilizadas no tratamento de suas comorbidades. O paciente deve estar controlado sob o ponto de vista clínico e hematológico, corrigindo deficiências de vitaminas, sais minerais e eletrólitos, eventual desidratação e/ou desnutrição protéico-calórica e principalmente a anemia, que *per si* atua dificultando a cicatrização das úlceras. As infecções que afetam portadores de AF devem ser controladas, assim como as principais emergências clínicas, como as crises algicas, a síndrome torácica aguda, o acidente vascular cerebral, o hipoesplenismo, o priapismo, dentre outras condições. É importante prevenir o trauma, garantir a manutenção de albuminemia normal e a imunizar contra o tétano.

Medidas locais para o tratamento das úlceras

Em portadores de AF, os principais germes que colonizam e infectam as úlceras são o *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa*. Essa última, caracteristicamente

Figura 5. Terapia de pressão negativa para tratamento de feridas abertas, após desbridamento cirúrgico.

apresenta secreção esverdeada, mas o apropriado diagnóstico é pelos métodos microbiológicos. As úlceras podem infectar-se também por bacterióides e estreptococos^(21 22).

Deve-se proceder com a desinfecção e limpeza da pele para remoção das secreções e dos tecidos necróticos. Os tecidos devem ser removidos com bisturi frio ou tesoura, tomando-se cuidado para não traumatizar a epiderme em regeneração. Dessa forma, os fatores que contribuem para a demora no processo de cicatrização serão melhor controlados, abreviando o tempo de cicatrização das feridas.

Eventuais complicações locais devem ser tratadas. Dentre essas, a fibrose subcutânea, que impede o retorno venoso e a drenagem linfática, bem como a posição antálgica do pé, que deve ser precocemente reconhecida, evitando-se, desta forma a estruturação de deformidades^(10 15).

Curativos

O tratamento local é essencial, tendo como objetivos estimular a granulação, essencial à epidermização, e evitar a maceração ou a infecção da pele adjacente. As principais preparações para curativos nas úlceras secundárias a AF incluem ácidos graxos essenciais, alginato de cálcio, carvão ativado e prata, hidrocolóide, bota de Unna, sulfadiazina de prata com ou sem cérium, papaína e colagenase^(10 13 15).

A aplicação de curativo úmido, devidamente coberto com solução de ácido acético a 1%, pasta de óxido de zinco, pomada ou simplesmente vaselina é útil para evitar evaporação⁽¹⁷⁾. Os curativos sintéticos (filmes, hidrocolóides, hidrogel, alginatos), garantem a oclusão na maioria das vezes. A oclusão deve limitar-se à superfície ulcerada, sendo que a aplicação de fina camada de óxido de zinco contribui para evitar a maceração e a infecção, atuando como estimulante da granulação⁽¹³⁾. Se o fundo da úlcera estiver vitalizado, avermelhado, o curativo deve ser renovado cada 3 a 7 dias, porque assim há aceleração do processo de cura nas úlceras extensas.

O enxerto autólogo de pele ou de queratinócitos isolados e cultivados a partir de banco de pele ou enxertos de cultura também pode acelerar o processo de cicatrização^(12 18 19).

Finalidades dos Curativos

- Limpar a ferida;
- Proteger de traumatismos mecânicos;
- Prevenir a infecção exógena;
- Absorver secreções;
- Minimizar o acúmulo de fluidos por compressão; e
- Imobilizar.

Características dos curativos com manutenção do meio úmido

- Estimulam a epitelização, o tecido de granulação e a vascularização;
- Facilitam a remoção do tecido necrótico;
- Atuam como barreira protetora contra microorganismos;
- Promovem diminuição da dor;

- Mantém a temperatura corpórea;
- Evitam a perda excessiva de líquidos; e
- Evitam traumas nas trocas do curativo.

Diferentes tipos de curativos⁽¹³⁾

- **Passivos** - Simplesmente ocluem e protegem a ferida, não valorizando sua atuação nem as demandas da lesão. A gaze é um exemplo;
- **Interativos** - Participam no controle ambiental da ferida, favorecendo a restauração do tecido. São os polímeros, os filmes, as espumas, os hidrogéis, os hidrocolóides, dentre outros;
- **Bioativos** - Estimulam diretamente substâncias ou reações de cascata de cicatrização, como os fatores de crescimento e os ácidos graxos essenciais;
- **Abertos** - são os que mantêm a ferida exposta;
- **Oclusivos secos** - Fechados com gaze ou compressa para proteger a ferida;
- **Oclusivos úmidos** - Fechamento com gaze ou compressa umedecida com solução fisiológica, cremes, pomadas ou soluções prescritas; e
- **Oclusivos compressivos** – Após os cuidados no leito da lesão, a compressão é mantida através de bandagens ou cintas elásticas em caso de hemorragia, evisceração ou demais situações onde sejam necessários.

Ações coadjuvantes no tratamento de feridas

Oxigênio hiperbárico

Define a administração de oxigênio a 100% através de câmara selada. A maior tensão de oxigênio na câmara aumenta a quantidade de O₂ dissolvido no sangue, facilitando a cicatrização. Esse aumento fornece oxigênio extra às células, melhorando o metabolismo e minimizando a hipóxia crônica dos tecidos afetados⁽¹³⁾. Pode ser realizado de duas formas: câmara corporal total, utilizada na terapia de descompressão para mergulhadores; e câmara menor, utilizada apenas nos membros (efetividade ainda não comprovada). Contra-indicações: pacientes em uso de agentes antineoplásicos ou com pneumotórax.

“Vacuum Assisted Wound Clousure” (VAC)

Terapia de pressão negativa para tratamento de feridas abertas, após desbridamento cirúrgico (Figura 5). Efeitos do VAC que promovem cicatrização das feridas: remoção contínua de fluídos estagnados e debris celulares, promovendo melhor circulação local e diminuição do edema tissular^(3 20); reduz a carga bacteriana na ferida e melhora a resistência local à infecções⁽⁸⁾; sucção constante que aproxima as bordas e altera o citoesqueleto das células no leito da ferida, aumentando a taxa de divisão celular e consequentemente a formação do tecido de granulação⁽²³⁾; o revestimento permeável a vapor facilita trocas gasosas, o que é benéfico para tratamento de feridas infectadas por anaeróbios, que cresceriam em ambientes depletados de

oxigênio⁽¹⁴⁾. Contra-indicações: desbridamento incompleto, presença de tecido necrótico que exacerba o processo inflamatório, exposição de vasos sanguíneos, suspeita de malignidade da ferida, osteomielite não-tratada, fístulas abertas^(25 26).

Fatores preditivos de não-cicatrização

Entre as diferentes séries analisadas sobre úlceras da perna, a taxa média de cicatrização em 24 semanas é de 65%. Tempo de evolução maior que um ano ou extensão do comprometimento maior que 10 cm² são fatores preditivos de retardo na cicatrização.

A literatura demonstra claramente que a idade, a presença de arteriopatia ou de sequelas de trombose venosa profunda e a redução da mobilidade, são preditoras do processo de cicatrização. A maior idade intervém de múltiplas maneiras, aumentando a frequência das arteriopatias, comorbidades associadas (principalmente cardiovasculares), desnutrição, redução da mobilidade e envelhecimento das células envolvidas na reparação cutânea. A doença pós-flebítica constitui outro fator para a não-cicatrização, assim como a doença venosa superficial e a anquilose do tornozelo.

A observação cotidiana tem demonstrado que: intolerância a aplicação tópica de certos produtos, infecções, presença de calcificações subcutâneas e de neoplasias cutâneas predizem má cicatrização da úlcera. Atualmente, o tratamento com pressão negativa (VAC) e a aplicação de enxertos cutâneos apresentam-se como opções bastante interessantes e promissoras⁽²⁴⁾.

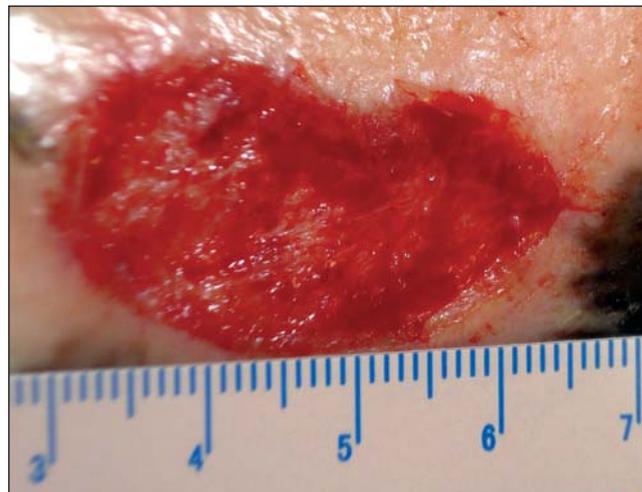
Condutas operatórias nas úlceras secundárias à AF

A abordagem inicial desses pacientes baseia-se na avaliação da história médica, com exame físico detalhado, observando alterações tróficas da pele, enchimento capilar, temperatura local, sensibilidade, pulsos e deformidades. São imprescindíveis, a avaliação laboratorial e histopatológica; devem ser colhidas amostras de tecido para cultura e exame anatomopatológico, além de imagens arteriais e venosas não-invasivas.

Os objetivos do tratamento são: restaurar a hemodinâmica do segmento afetado e o fechamento completo da úlcera, mediante remoção de toda a pele dermatoesclerótica através do desbridamento cirúrgico (Figura 6)^(18 19 22). A enxertia isolada de pele não muda a fisiopatologia da úlcera, nem aumenta o seu suprimento sanguíneo, além de demandar 55 dias de hospitalização. Os retalhos microcirúrgicos estão associados a bons resultados, particularmente nas úlceras secundárias à insuficiência venosa profunda; através desta modalidade consegue-se modificar o padrão de circulação local, removendo tecidos vaso-ocluídos e restaurando uma circulação patente. Tal procedimento demanda maior complexidade cirúrgica.

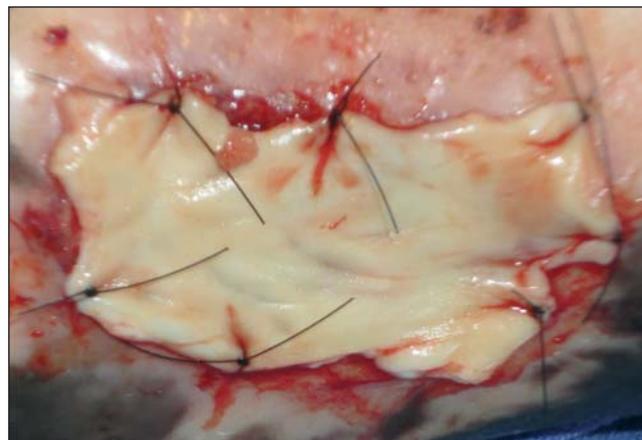
A utilização de queratinócitos cultivados *in vitro* não tem demonstrado bons resultados no tratamento das úlceras falcêmicas^(12 22).

Figura 6. Remoção da pele dermatoesclerótica, pelo desbridamento cirúrgico.



A derme descelularizada é muito utilizada, oriunda, na maioria das vezes, de excesso de tecido desprezado em cirurgias plásticas (mama ou abdome). Tal material é enviado ao laboratório, onde se procede com a separação da epiderme para a produção de queratinócitos e à descelularização da derme, com glicerol, para aposicionamento e fixação sobre as úlceras (Figura 7)⁽¹²⁾. Esse tratamento tem demonstrado melhores resultados, principalmente quando aliado à injeção de células tronco autógenas, retiradas da medula óssea, no entorno da úlcera, bem como no seu interior⁽¹²⁾.

Figura 7. Descelularização da derme, com glicerol, para aposicionamento e fixação sobre as úlceras.



Em conclusão, por todos esses aspectos, o tratamento e o acompanhamento dos portadores de úlcera maleolar, especialmente se também portador de anemia falciforme, tem como fundamento a boa integração de equipe multiprofissional.

Referências

1. Accioly J. Anemia falciforme: apresentação de um caso com infantilismo. Arq Univ Bahia Fac Med 2: 169-198, 1947.

2. Adams R, Ataga KI, Ballard H, Benjamin L, Billett H, Boehme C, Bridges K, Castro O, Charache S, Covitz W, Cutter GR, Dampier C, Desimone J, Earles A, Eckman J, Goldberg M, Jergesen HE, Johnson C, Johnson-Telfair A, Joiner C, Kark J, Koshy M, Lane P, Lokopoulos D, Lubin B, Mandell E, Mankad V, Mann M, Nagel R, Norcott K, Ohene-Frempong K, Orringer E, Platt O, Ross S, Shafer F, Smith J, Smith-Whitley K, Steinberg M, Stuart M, Swerdlow P, Telfair J, Townes T, Treadwell M, Vichinsky E, Walters M, Wang W, Ware R, Wethers D, Whitten C, Whitten-Shurney W, Winrow N, Yamashita R. Leg Ulcers. In *The Management of Sickle Cell Disease*. National Institutes of Health. Washington: US Department of Health and Human Services, p. 139-142, 2002.
3. Banweel PE. Topical negative pressure therapy in wound care. *J Wound Care* 2: 79-84, 1999.
4. Brasil – Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Serie A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília, v. 1, Ministério da Saúde, 2010.
5. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 337: 762-769, 1997.
6. Driss A, Asare KO, Hibbert JM, Gee BE, Adamkiewicz TV, Stiles JK. Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. *Genomics Insights* 30: 23-48, 2009.
7. Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, de Macedo DL, Viana MB. *J Pediatr* 86: 279-84, 2010.
8. Hunt, TK. The physiology of wound healing. *Ann Emerg Med* 17: 1265-1273, 1988.
9. Keidan AJ, Stuart, J. Rheological effects of bed rest in sickle cell disease. *J Clin Pathol* 40: 1187-1188, 1987.
10. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 21: 37-47, 2007.
11. Koshy M, Entsuah R, Koranda A, Kraus AP, Johnson R, Bellvue R, Flournoy-Gill Z, Levy P. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 74: 1403-1408, 1989.
12. Lofêgo Filho JA, Pascarelli BMO, Souza PRC, Oliveira LF, Silva MAL, Takyia CM, Borojevic R. Aplicação de substituto de pele em oncologia cutânea: estudo experimental com derme acelular e ceratinócitos cultivados. *An Bras Dermatol* 83: 25-31, 2008.
13. Matos AGS, Blanck M, Ferreira SS. Diretrizes para a conduta de enfermagem à pessoa com úlcera de perna como complicação da anemia falciforme. In: *Manual de Anemia Falciforme*. Salvador: Hemorio, p. 4-41, 2009.
14. Mendez-Eastman S. Guidelines for using negative pressure wound therapy. *Adv Skin Wound Care* 14: 314-322, 2001.
15. Mohan JS, Marshall JM, Reid HL, Thomas PW, Serjeant GR. Postural vasoconstriction and leg ulceration in homozygous sickle cell disease. *Clin Sci (London)* 92: 153-158, 1997.
16. Rocha HHG. Biologia da anemia falciforme. In: *Anemia Falciforme*. Rio de Janeiro: Rubio, p. 71-121, 2004.
17. Rocha HHG. Úlceras de perna na Anemia falciforme. In: *Anemia Falciforme*. Rio de Janeiro: Rubio, p. 245-251, 2004.
18. Reindorf CA, Walker-Jones D, Adekile AD, Lawal O, Oluwole SF. Rapid healing of sickle cell leg ulcers treated with collagen dressing. *J Natl Med Assoc* 81: 866-868, 1989.
19. Sakar PK, Ballantyne S. Management of leg ulcers. *Postgrad Med J* 76: 674-682, 2000.
20. Sapico FL, Ginunas VJ, Thornhill-Joyne M, Canawati HN, Capen DA, Klein NE, Khawam S, Montgomerie JZ. Quantitative microbiology of pressure sores in different stages of healing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 5: 31-38, 1986.
21. Sehgal SC, Arunkumar BK. Microbial flora and its significance in pathology of sickle cell disease leg ulcers. *Infection* 20: 86-88, 1992.
22. 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* 19: 943-956, 2005.
23. Venturi ML, Attinger CE, Mesbahi AN, Hess CL, Graw KS. Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) device: A review. *Am J Clin Dermatol* 6: 185-194, 2005.
24. Weinzweig N, Schuler J, Vitello J. Simultaneous reconstruction of extensive soft-tissue defects of both lower limbs with free hemiflaps harvested from the omentum. *Plast Reconstr Surg* 99: 757-762, 1997.
25. Whelan C, Stewart J, Schwartz BF. Mechanics of wound healing and importance of vacuum assisted closure in urology. *J Urol* 173: 1463-1470, 2005.
26. White RA, Miki RA, Kazmier P, Anglen JO. Vacuum-assisted closure complicated by erosion and hemorrhage of the anterior tibial artery. *J Orthop Trauma* 19: 56-59, 2005.