

Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas

*Este exemplar corresponde à
versão final da Tese de Doutorado
apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da UNICAMP pela médica
Sara T. Olalla Saad.*

[Assinatura]
Prof. Dr. Marco Antonio Zago
- Orientador -

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA PATOGÊNESE DAS
ÚLCERAS DE PERNA NA ANEMIA FALCIFORME**

Aluna:

Sara T. O. Saad

Orientador:

Prof. Dr. Marco A. Zago

**Tese de Doutorado
apresentada à Faculdade
de Ciências Médicas -
UNICAMP**

**- Campinas -
1989**

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Ao Mario, ,
Laura e
Thaís

A G R A D E C I M E N T O S

Prof. Dr. Marco Antonio Zago pela orientação e estímulo à pesquisa.

Prof. Dr. Nassim Yázigi pelo auxílio na utilização do contador Nucleopan-M.

Prof. Dr. Benedito Carlos Maciel pelas sugestões e revisão do texto.

Prof. Dr. Carlos Eli Piccinato pelo encaminhamento de pacientes com claudicação intermitente.

Residentes da Disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Funcionários dos Laboratórios de Medicina Nuclear e Hemodinâmica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-USP.

Professores, médicos e residentes da Disciplina de Hematologia-Hemoterapia da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP.

Funcionários do Serviço de Informática do Hemocentro de Campinas

Sra. Celia C.V. Souza, secretária da Divisão de Hematologia do Hemocentro de Campinas.

Í N D I C E

INTRODUÇÃO.....	02
MATERIAL E MÉTODOS	
Pacientes.....	10
Métodos.....	
Hematimetria.....	16
Estudo das hemoglobinas.....	16
Medida da depuração de Tc^{99m}	16
Análise Estatística.....	19
RESULTADOS	
Velocidade de Eluição de Tc^{99m} no repouso.....	20
Velocidade de Eluição de Tc^{99m} pós-exercício.....	20
Reserva Circulatória Relativa.....	34
Velocidade de Eluição de Tc^{99m} nos homozigotos segundo a presença de úlceras.....	34
Velocidade de Eluição de Tc^{99m} após repouso na posição ortostática.....	43
Frequência de Pulso.....	43
Frequência Cardíaca e Pressão Arterial após exercício em esteira rolante.....	43
DISCUSSÃO.....	47
RESUMO E CONCLUSÕES.....	58
SUMMARY.....	61
BIBLIOGRAFIA.....	64

INTRODUÇÃO

A hemoglobina representa não só a mais abundante proteína dos mamíferos, mas também a mais acessível à investigação (Benz e Forget, 1974). Sua produção nos eritroblastos da medula óssea exige a interação de vários mecanismos metabólicos e eficiente dispêndio de energia dirigidos para um único processo biossintético, e representa um dos mais significativos exemplos de diferenciação celular existentes na natureza. Essas características fizeram com que, a partir do início deste século, grande número de investigadores tomassem a hemoglobina como modelo de estudo em múltiplas áreas da Ciência como Bioquímica, Biologia Molecular, Biofísica, Genética e Engenharia Genética, contribuindo notavelmente para o progresso do conhecimento científico. Da mesma forma, as doenças produzidas por alterações das hemoglobinas, as hemoglobinopatias, fornecem substancial subsídio para a compreensão de mecanismos fisiológicos e genéticos em nível molecular, atuando não só em condições patológicas mas também em situações normais no organismo. Nesse contexto, Pauling e colaboradores, ao descreverem em 1949 que a hemoglobina de pacientes com anemia falciforme diferia da normal pela ausência de duas cargas negativas, criavam um novo e amplo campo da medicina, o das "Moléstas Moleculares", que hoje se estende para incluir numerosas doenças resultantes de anormalidades de outras proteínas além das hemoglobinas.

A hemoglobina S é a mais importante e frequente das variantes estruturais da hemoglobina A; prevalece na raça negra e sua maior incidência ocorre na África, mas é também encontrada em países do Mediterrâneo, principalmente Grécia, Itália e Israel, assim como na Arábia Saudita, Índia e entre negros americanos (Bunn e cols, 1977; Lehmann e Huntsman, 1974). No Brasil, a distribuição das alterações hereditárias da hemoglobina é bastante heterogênea sendo que no Estado de São Paulo, a frequência estimada de heterozigotos da Hb S é de cerca de 6,6% dos negróides (Ramalho, 1986) e em torno de 2% da população geral (Zago e cols, 1983b).

O quadro clínico das doenças falciformes caracteriza-se por anemia hemolítica crônica com episódios agudos de agravamento, habitualmente classificados em vasooclusivos, aplásticos, hemolíticos e de sequestração de hemácias, no seu conjunto denominados crises de falcização. As crises vasooclusivas, tanto por sua frequência incomparavelmente maior, como pelas repercussões orgânicas globais que acarretam, figuram como manifestação clínica fundamental nos pacientes eritrofalcêmicos. Fatores desencadeantes como infecções, desidratação, febre e outros muitas vezes não detectados, são capazes de provocar uma redução abrupta na plasticidade do eritrócito a nível capilar. O impedimento do fluxo, permitindo

remoção do oxigênio dos eritrócitos discóides estagnados, que também falcizam, desencadeia fenômenos embólicos, que representam o substrato morfológico das crises vasooclusivas.

Outra manifestação frequente desta doença são as úlceras de pernas, observadas já nos primeiros quatro casos descritos de anemia falciforme (Herrick, 1910; Washburn, 1911; Cook e Meyer, 1915; Mason, 1922), porém não reconhecidas então como complicações específicas da doença. Somente em 1939, Cummer e La Rocco sugeriram uma relação causal para esta complicação.

A prevalência da ulceração varia segundo o genótipo da doença falciforme, sendo mais frequente no estado homozigótico para Hb S. É rara antes dos 5 anos de idade e o pico inicial de aparecimento ocorre entre os 10 e 20 anos. A frequência de úlceras ativas tende a diminuir a partir da 3ª década de vida e estão presentes em apenas 20% dos pacientes com idade superior a 40 anos (Serjeant, 1974).

Fatores sócio-econômicos não parecem aumentar a prevalência das úlceras, mas são importantes na determinação de sua duração (Ashcroft e Serjeant, 1981). Certamente este efeito é multifatorial devendo-se, em indivíduos de classe social mais baixa, a traumas mais frequentes por uso inadequado de sapatos, má nutrição e cuidados médicos precários.

Os diversos trabalhos na área sugerem variações geográficas na prevalência de úlceras de pernas na anemia falciforme. A frequência acumulada de úlceras em pacientes acima de 30 anos é de 74% na Jamaica (Gueri e Serjeant, 1970) e de 63% nos Estados Unidos (Wolfort e Krisek, 1969), mas a manifestação é incomum na Nigéria (Akinyanju e Akinsete, 1979), na Arábia Saudita (Perrine e cols, 1978) e na Índia (Beohar e cols, 1963). No Brasil, Zago e cols (1983a) estudando 92 pacientes com anemia falciforme, observaram úlcera de perna em apenas 12%, enquanto que Hutz e Salzano (1983), numa amostra de 409 pacientes, obtiveram frequência de 19,3%. Naturalmente, a demonstração de verdadeiras diferenças geográficas apenas será possível a partir de estudos de pacientes estratificados por idade, nível sócio-econômico e outros fatores de risco conhecidos.

As úlceras de pernas não são patognomônicas das doenças falciformes, e podem ocorrer na esferocitose hereditária, talassemia homozigótica, síndrome de Felty, varizes de membros inferiores, arteriosclerose e lupus eritematoso sistêmico, entre outras. Curiosamente, em todas estas doenças, as regiões costumeiramente comprometidas estão próximas aos maléolos medial e lateral, sugerindo suprimento inadequado de sangue. Podem ser uni ou bilaterais mas na anemia falciforme parece haver predomínio do lado esquerdo sobre o direito da ordem de 3:2 (Gueri e Serjeant, 1970), possivelmente por drenagem venosa

dificultada através da ilíaca esquerda comum, mais longa e oblíqua que a direita. Mais raramente observam-se úlceras na face anterior da perna, dorso e planta dos pés. Caracteristicamente, a úlcera tem margens bem definidas, bordas ligeiramente elevadas e a base consiste de tecido de granulação, frequentemente recoberto por material amarelado. Infecção bacteriana secundária é frequente e dificulta a cicatrização (Serjeant, 1985).

Este processo determina limitação precoce da mobilização do tornozelo e edema devido ao impedimento da drenagem venosa e linfática. Posteriormente, a fibrose subcutânea crônica pode levar à obstrução permanente, prejudicando a vascularização da pele circunjacente com auto-perpetuação do processo. Reação periostal é comum (Ennis e cols, 1972) e ocasionalmente podem ocorrer alterações ósseas e articulares secundárias (Brown e Middlemiss, 1956).

A cura da úlcera é lenta, evoluindo por meses ou anos, e a pele que recobre a região cicatrizada costuma ser fina, despigmentada e atrófica, particularmente sujeita à ulceração recorrente (Serjeant, 1985).

Os efeitos sociais e educacionais refletem-se no abandono escolar frequente e maior índice de desemprego, gerando dificuldades no relacionamento familiar e social, evidentes principalmente em países em desenvolvimento (Alleyne e cols,

1977).

Serjeant (1974; 1985) admite ocorrerem duas formas distintas de ulceração na anemia falciforme : alguns pacientes apresentam história pregressa de trauma com infecção secundária e finalmente úlcera com evolução de anos, em outros, espontaneamente desenvolve-se área dolorosa em pele normal que posteriormente fica pigmentada e endurecida, evoluindo para pequena lesão com cicatrização relativamente rápida (6 a 9 meses). Presumivelmente, este segundo tipo de úlcera advenha de infarto da pele, sendo mais comum em pacientes com Hb F baixa. A raridade de úlceras espontâneas antes dos 10 anos de idade poderia sugerir que a princípio a rede vascular tivesse capacidade para tolerar oclusões sem que a pele ficasse isquêmica. Após vasooclusões repetidas, a circulação colateral ficaria comprometida, manifestando-se a necrose da pele. Contribuem para esta interpretação as descrições de pacientes sem úlcera, mas que apresentam áreas atróficas com displasia pigmentar, indicativa de isquemia da pele (Serjeant, 1985).

O exame histológico da úlcera revela atrofia da margem epitelial , infiltração celular e capilares dilatados repletos de hemácias falcizadas. As arteríolas da base da úlcera manifestam proliferação da íntima, neovascularização ao redor das arteríolas ocluídas e infiltração celular perivascular. Ainda que seja

desconhecido se a oclusão arteriolar representa causa ou consequência da lesão, não há dúvida que retarda a cicatrização (Serjeant, 1985).

As úlceras de perna na anemia falciforme são provavelmente resultantes de múltiplos fatores. Sua ocorrência em outras anemias crônicas poderia sugerir que a própria anemia seja um dos fatores determinantes, porém Gueri e Serjeant (1970) não observaram correlação das úlceras com o nível de hemoglobina. Particularmente na anemia falciforme, a falcização, com obstrução de vasos capilares, sob condição de hipóxia, poderia ser o mecanismo fisiopatológico básico (Gabuzda, 1975; Morgan, 1985).

Poucos estudos da microcirculação foram realizados em pacientes com anemia falciforme, possivelmente em consequência das limitações e dificuldades dos métodos. Alguns progressos têm sido obtidos pela investigação do fluxo de células falciformes em preparações "ex-vivo" do leito circulatório mesentérico (Kaul e cols, 1983) ou cardíaco (Vargas e Backshear, 1982). Adicionalmente, Rodgers e cols (1984) adaptaram método não invasivo de laser-Doppler para medida do fluxo de sangue na pele do antebraço de pacientes com anemia falciforme, com o objetivo de avaliar a resposta da microcirculação às anormalidades reológicas dos eritrócitos. Observaram que o fluxo exibia grandes oscilações nos pacientes, enquanto que era constante nos

controles normais . Estas oscilações não se reproduziam em indivíduos com β -talassemia e desapareciam ou diminuía com a redução da hemoglobina S a níveis inferiores a 40%. Aparentemente, estas variações ocorrem em cerca da metade dos pacientes com anemia falciforme e podem ser observadas ainda nas hemoglobinopatias SC, CC e persistência hereditária de Hb F e em indivíduos com hipertensão arterial (Kennedy e cols, 1988). Estes resultados, embora apontem para diferenças na microcirculação nestas doenças, não permitem avançar uma hipótese explicativa.

Diante do exposto, foi conduzido o presente trabalho com o objetivo de avaliar o possível papel da obstrução ao fluxo circulatório na gênese das úlceras de perna na anemia falciforme e, desta forma, contribuir para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos desta manifestação clínica. Para tanto, foi empregado um método de medida da depuração do radionuclídeo tecnécio-99m (Tc^{99m}) injetado no tecido muscular, utilizado anteriormente com sucesso em doenças obstrutivas vasculares

MATERIAL E MÉTODOS

PACIENTES

Na elaboração deste trabalho foram estudados 27 pacientes com anemia falciforme(SS), 20 controles sem evidências de anormalidades circulatórias ou anemia(N), 20 indivíduos com anemias adquiridas(AA) e 20 pacientes com doença vascular obstrutiva periférica apresentando claudicação intermitente(CI).

Em todos os indivíduos a avaliação diagnóstica incluiu exame clínico, determinação de parâmetros hematimétricos, eletroforese de hemoglobinas, dosagem de Hb A₂ e Hb F e no caso de pacientes com anemia falciforme, sempre que possível, estudo familiar. O diagnóstico de anemia falciforme foi firmado com base nos dados clínicos, laboratoriais e familiares: presença de anemia normocrômica, ausência de Hb A, presença de Hb S (confirmada por eletroforese em agar e teste de solubilidade), acompanhada ou não de elevação moderada de Hb F e níveis normais de Hb A₂.

O diagnóstico dos pacientes com claudicação intermitente foi obtido através dos dados clínicos e arteriografia.

O estudo nunca foi realizado durante crises de falcização, na presença de infecções ou de outras intercorrências clínicas. Todos os participantes do trabalho foram informados

sobre os procedimentos adotados, consentindo voluntariamente na execução dos mesmos. Os pacientes com anemia falciforme foram subdivididos em 2 grupos de acordo com a presença (+) ou não (-) de úlceras de perna. O paciente foi considerado (+) para este fator quando apresentava úlcera no momento do exame ou havia apresentado no passado úlceras recorrentes ou que tiveram tempo de cicatrização superior a 2 meses.

Nas tabelas de I a IV estão relacionados os dados individuais de idade, sexo, diagnóstico, peso, altura, frequência de pulso e pressão arterial no repouso, e respectivas médias e desvios padrões quando pertinente, e nas tabelas de V a VIII, a hematimetria, dosagem de Hb F e Hb A₂ e resultado da eletroforese de hemoglobinas (P.E.) dos pacientes e controles.

TAB. I-DADOS CLÍNICOS DOS CONTROLES SEM OBSTRUÇÃO ARTERIAL E ANEMIA(N)

Nome	Sexo	Idade anos	Diagnóstico	Peso (kg)	Altura (cm)	Pulso (bpm)	Pressão Art. (mm Hg)
JP	M	30	Abscesso hepático	62,0	164	64	120 x 80
WF	M	40	Asma brônquica em remissão	52,4	164	76	110 x 70
WDS	M	17	Cirrose hepática incipiente	56,4	165	80	120 x 85
JLS	M	29	Doença de Brutton	53,6	164	84	125 x 80
IA	F	17	Febre reumática em remissão	50,2	155	84	110 x 75
FAM	M	34	Hidatidose	56,8	158	68	120 x 80
PAM	M	29	Higidez	76,2	180	68	120 x 80
VC	F	18	Higidez	54,5	162	72	100 x 65
JLC	M	25	Higidez	59,3	158	72	110 x 75
RRP	F	26	Higidez	58,7	162	88	110 x 80
DR	M	19	Hipogonadismo tratado	55,2	164	72	120 x 75
LF	M	18	Hipotireoidismo tratado	57,3	162	92	110 x 65
MAR	F	36	Hirsutismo	74,6	152	80	120 x 80
MN	F	40	Infecção urinária	48,4	151	80	110 x 80
IE	F	35	Leucemia aguda em remissão	51,0	150	76	120 x 80
RCJ	M	16	Linfoma de Hodgkin em remissão	54,6	167	92	120 x 80
NSC	M	33	Linfoma de Hodgkin em remissão	64,8	173	80	130 x 80
JBM	M	16	Linfoma nao Hodgkin em remissão	44,8	156	88	105 x 60
JS	M	36	Megaesôfago	74,5	178	56	115 x 85
RMB	F	31	Prolapso uterino	68,2	166	76	140 x 100
Média		27,2		58,7	162,5	77,4	116,7x77,7
D.P.		8,4		8,9	8,1	9,4	9,1 8,5

TAB.II- DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM ANEMIAS ADQUIRIDAS(AA)

Nome	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico	Peso (kg)	Altura (cm)	Pulso (bpm)	Pressão Art. (mm Hg)
LA	M	13	Anemia aplástica	30,3	132	100	90 x 60
FRL	F	32	Anemia de doença crônica	46,0	147	80	105 x 70
MVS	F	22	Anemia de doença crônica	55,3	160	76	105 x 75
PT	M	28	Anemia de doença crônica	58,4	161	72	110 x 60
KN	M	31	Anemia ferropriva	50,1	167	96	100 x 60
MPA	M	15	Anemia ferropriva	34,8	145	88	100 x 65
SAO	F	27	Anemia ferropriva	58,7	163	80	120 x 80
OMJ	F	25	Anemia ferropriva	49,8	153	112	125 x 85
SFS	M	19	Anemia ferropriva	52,2	165	88	120 x 80
LCB	F	40	Anemia ferropriva	53,7	169	94	115 x 80
MA	M	16	Anemia ferropriva	51,5	155	92	100 x 70
AGP	M	15	Anemia ferropriva	35,4	140	88	90 x 60
VMS	F	16	Anemia ferropriva	40,2	148	88	100 x 70
JRS	M	33	Anemia ferropriva	68,4	173	68	120 x 70
NRM	M	25	Anemia hemol. auto-imune	63,7	170	56	110 x 60
ALS	M	40	Anemia megaloblástica	62,4	171	76	125 x 80
WLG	M	16	Anemia megaloblástica	53,8	161	72	120 x 80
MAS	M	13	Anemia megaloblástica	54,3	160	80	115 x 60
ARS	M	21	Anemia megaloblástica	50,1	162	92	130 x 90
MGO	F	17	Hemorragia aguda	59,7	162	84	120 x 80
Média		23,2		51,4	158,2	84,1	111 x 71,7
D. P.		8,6		10,1	11,0	12,5	11,8 9,8

TAB.III - DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME (SS)

Nome	Sexo	Idade (anos)	Úlcera	Peso (kg)	Altura (cm)	Pulso (bpm)	Pressão Art. (mm Hg)
AEO	M	22	(+)	62,8	180	84	120 x 70
ALSM	F	26	(+)	40,5	150	80	100 x 65
AMSM	F	22	(+)	42,3	151	84	95 x 70
ARS	M	26	(+)	61,5	178	76	130 x 70
ERS	M	24	(+)	65,0	175	72	105 x 55
JE	M	34	(+)	40,3	154	80	100 x 70
JDA	F	18	(+)	40,3	148	72	100 x 65
LHS	F	29	(+)	48,2	160	96	100 x 60
MRV	M	23	(+)	67,8	176	76	120 x 80
MDP	F	29	(+)	52,5	164	76	100 x 60
MLB	F	25	(+)	46,3	149	108	90 x 60
PFA	M	30	(+)	50,4	163	80	120 x 80
PG	M	34	(+)	54,4	159	68	120 x 60
RR	F	18	(+)	46,4	156	88	110 x 70
AS	M	14	(-)	28,4	131	88	100 x 60
AAM	M	15	(-)	39,3	152	88	130 x 75
CAR	M	10	(-)	26,2	135	76	90 x 50
COS	M	17	(-)	42,5	155	72	90 x 65
ES	M	25	(-)	60,0	169	80	140 x 90
IAL	M	18	(-)	59,4	176	68	120 x 70
MM	M	22	(-)	56,3	160	90	120 x 65
RSO	M	15	(-)	49,6	154	88	105 x 65
SRP	M	21	(-)	52,2	162	80	110 x 70
VAF	F	15	(-)	27,4	138	92	100 x 60
VLRL	F	30	(-)	52,4	156	76	115 x 70
GL	M	44	(-)	57,3	164	88	140 x 100
WEO	M	14	(-)	33,8	145	76	110 x 75
Média		23,0		48,3	157,8	81,6	110,4 x 68,5
D. P.		7,6		11,5	12,8	9,1	14,4 x 10,4

TAB. IV - DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE (CI)

Nome	Sexo	Idade anos	Diagnóstico	Peso (kg)	Altura (cm)	Pulso (bpm)	Pressão Art. (mm Hg)
HPC	F	67	Diabetes Melito	64,0	158	76	160 x 90
SI	F	62	Diabetes Melito	56,2	151	84	150 x 90
JFS	M	70	Diabetes Melito	57,3	158	80	130 x 80
TT	M	70	Diabetes Melito	60,2	176	80	150 x 70
JM	M	53	Diabetes Melito	63,6	164	84	120 x 80
MZ	M	82	Diabetes Melito	55,3	167	98	135 x 80
CMB	F	74	Diabetes Melito	65,3	161	68	105 x 70
AP	F	62	Obstr. Femural Superf. Direita	37,6	150	68	100 x 65
AB	M	69	Obstr. Femural Superf. Esquerda	66,7	175	84	145 x 90
EB	M	62	Obstr. Fêmuro-Poplítea Bilateral	60,5	166	72	130 x 90
MM	M	70	Obstr. Fêmuro-Poplítea Bilateral	67,6	173	88	140 x 90
AM	M	71	Obstr. Fêmuro-Poplítea Bilateral	67,2	178	68	130 x 90
CD	M	55	Obstr. Fêmuro-Poplítea Direita	68,4	172	64	130 x 85
NC	M	63	Obstr. Fêmuro-Poplítea Direita	81,8	180	100	115 x 85
EP	M	63	Obstr. Iliaca, Femural Superf.	70,0	168	60	130 x 80
FAN	M	65	Obstr. Iliaca, Fêmuro-Poplítea	64,3	174	88	170 x 100
JGV	M	76	Obstr. Iliaca, Fêmuro-Poplítea	76,2	171	80	125 x 85
ECS	M	45	Obstr. Poplíteia Bilateral	56,6	172	92	100 x 70
MBO	M	74	Obstr. Poplíteia Bilateral	60,8	169	80	120 x 65
JFA	M	68	Obstr. Poplíteia Bilateral	72,4	168	84	120 x 80
Média		66,0		63,6	167,5	79,9	130,2 x 81,7
D.P.		8,5		9,1	8,4	10,8	18,7 x 9,6

MÉTODOS

1) Hematimetria: a contagem de glóbulos vermelhos e a dosagem de hemoglobina foram obtidas através de contador eletrônico Coulter Counter DN e a determinação do hematócrito por centrifugação em tubos capilares.

2) Estudo das hemoglobinas: foi realizado em amostras de sangue colhidas em etilenodiaminotetracetato de sódio (1.5 mg de EDTA por ml de sangue). Foram realizados eletroforese em acetato de celulose em pH=8,9 (Lehmann e Huntsman, 1974), em gel de ágar em pH=6,1 (Weatherall e Clegg, 1983), medida da solubilidade em tampão fosfato concentrado (Zago e cols, 1982), dosagem de Hb A₂ por eluição após eletroforese (Weatherall e Clegg, 1983) e quantificação de Hb F pelo método de desnaturação alcalina (Pembrey e cols, 1972).

3) Medida da depuração de Tc^{99m}: foi realizada através da adaptação do método descrito por Cutajar e cols (1971), em que a velocidade de eluição do isótopo é considerada dependente do fluxo circulatório local. Inicialmente, o participante a ser

submetido ao estudo era acomodado confortavelmente em decúbito ventral em leito acoplado a contador Nucleopan-M da Siemens, instalado em sala com temperatura estável de 22° C. Permanecia em repouso durante 20 min e a seguir era injetado, com agulha 25mmx7, 100 μ Ci de Tc^{99m} diluído em volume total de 0.1 ml de salina, na musculatura gastrocnêmica da perna direita (ou esquerda no caso de comprometimento da direita). Um colimador era colocado a 3cm do ponto de aplicação e a radioatividade registrada por 12 seg a cada 30 seg durante pelo menos 10 min. Foram selecionados aleatoriamente 18 pacientes com anemia falciforme, 10 com anemia adquirida, 9 com claudicação intermitente e 12 indivíduos sem obstrução arterial ou anemia para, após este período, realizarem durante 3 min uma corrida simulada de cerca de 4 a 5 km/h, após a qual voltavam à posição inicial, isto é, decúbito ventral, para medida da radioatividade por 12 seg a cada 30 seg durante 15 min adicionais. Com o objetivo de verificar o efeito da estase no fluxo circulatório periférico, o teste no repouso e pós-exercício foi repetido em 9 pacientes com anemia falciforme, com pequenas modificações: a) previamente à aplicação do isótopo, os indivíduos permaneciam em pé durante 20 min; b) na fase de repouso a leitura da radioatividade era obtida por apenas 5 min. Todos os experimentos foram realizados pelo mesmo observador.

A velocidade de eluição do isótopo (% de decréscimo/min), proporcional ao fluxo de sangue muscular (Kety, 1951) , foi calculada com base na seguinte equação:

$$T = \frac{f(t) - f(t+1)}{f(t) + f(t+1)} \times 200$$

onde T = % de decréscimo por minuto

f (t) = radioatividade medida no tempo t

f (t+1) = radioatividade medida 1 minuto após

Portanto, o decréscimo da radioatividade durante 1 min é dado por $f(t) - f(t+1)$ e a radioatividade média durante o mesmo min é $f(t) + f(t+1) / 2$.

A velocidade de eluição do Tc^{99m} no repouso foi obtida a partir da média dos 4 min que precederam ao início do exercício. Durante o exercício, foi ainda calculada a reserva circulatória relativa , nas condições experimentais aqui padronizadas, correspondente ao percentual de incremento máximo obtido durante o exercício em relação ao valor de repouso, ou seja: $(T \text{ máximo pós-exercício} / T \text{ em repouso}) \times 100$. É importante ressaltar que nem sempre a velocidade de eluição máxima ocorreu no 0,5 min inicial após o exercício.

A frequência do pulso radial foi registrada no repouso e 50 seg após o término do exercício. O exercício foi considerado eficaz quando a frequência de pulso aumentou pelo menos 25% acima do valor do repouso.

Com o objetivo de avaliar as modificações da pressão arterial antes e após o exercício, numa amostra de 9 pacientes com anemia falciforme, 5 com anemias adquiridas e 5 controles normais, determinou-se a pressão arterial e frequência cardíaca, através de aparelho eletrônico digital-DINAMAP, no repouso e 30 seg e 5 min após corrida em esteira rolante com velocidade de 4 a 4.5 km/h.

4) **Análise estatística:** foram utilizados o teste t "Student" para amostras independentes ou não e o coeficiente de correlação de Pearson. Para comparação de amostras que não apresentaram distribuição normal (reserva circulatória relativa e homozigotos SS agrupados segundo a presença de úlceras) foram empregadas as provas de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

RESULTADOS

a) VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc^{99m} (V.E.) NO REPOUSO:

A velocidade de eluição de Tc^{99m} em repouso obtida nos diversos grupos estudados encontra-se representada nas tabelas de V a VIII . Os pacientes com claudicação intermitente apresentaram V.E. significativamente menor que os demais ($p < 0.01$), enquanto que nos homozigotos SS a V.E. foi maior do que no grupo N ($p < 0,03$).

b) VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc^{99m} (V.E.) PÓS-EXERCÍCIO:

Após o exercício ocorreu aumento significativo do V.E. , principalmente nos 2 min iniciais, nos 4 grupos estudados. O grupo N apresentou V.E. significativamente maior que os grupos AA no intervalo de 0,5 a 3,5 min, que o grupo SS no intervalo de 0,5 a 5,5 min, e que o grupo CI no intervalo de 0,5 a 15 min pós-exercício. O mesmo ocorreu para os indivíduos AA e em relação à CI, nos tempos 0,5 a 15 min. O grupo dos homozigotos SS não diferiu significativamente de AA em todos os tempos após o exercício e também não diferiu de CI no tempo 0,5 min pós-exercício ($p = 0,07$). Estes resultados encontram-se representados nas tabelas IX-XII e figuras 1 a 5.

TAB.V - DADOS HEMATIMÉTRICOS, ESTUDO HEMOGLOBÍNICO E VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc^{99m} NO REPOUSO (MÉDIA $\pm$ D.P.) DOS CONTROLES SEM OBSTRUÇÃO ARTERIAL OU ANEMIA(N)

Nome	Hb (g/dl)	Ht (%)	G.V. ($\times 10^6/mm^3$)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	Eletro-forese	Vel.de Eluição no repouso (%/min)
JBM	13,5	42	4,6	2,50	0,55	A ₂ , A	10,94 $\pm$ 1,50
RCJ	14,6	43	5,3	2,67	0,89	A ₂ , A	5,00 $\pm$ 0,55
WDS	12,1	38	3,5	2,95	0,40	A ₂ , A	5,68 $\pm$ 0,55
IA	11,1	39	3,7	3,15	0,65	A ₂ , A	3,30 $\pm$ 0,84
WF	13,7	42	4,9	2,35	0,34	A ₂ , A	8,38 $\pm$ 0,78
PAM	15,3	43	4,8	2,82	0,47	A ₂ , A	5,76 $\pm$ 0,95
JLS	16,6	48	5,3	2,67	0,41	A ₂ , A	3,34 $\pm$ 0,97
VC	12,0	37	-	2,71	1,52	A ₂ , A	2,28 $\pm$ 0,47
FAM	12,0	39	4,1	2,94	0,75	A ₂ , A	7,00 $\pm$ 0,67
RRP	13,4	40	4,8	3,12	0,56	A ₂ , A	5,72 $\pm$ 1,21
JS	17,2	47	5,9	2,56	1,20	A ₂ , A	6,10 $\pm$ 1,17
JP	16,1	49	5,7	2,93	0,64	A ₂ , A	6,68 $\pm$ 0,64
MN	12,9	35	3,4	2,36	0,54	A ₂ , A	6,38 $\pm$ 0,99
RMB	16,9	45	5,4	2,98	0,57	A ₂ , A	8,60 $\pm$ 1,68
JLC	15,7	44	5,2	2,45	1,86	A ₂ , A	3,67 $\pm$ 1,07
MAR	14,9	44	5,3	2,27	1,84	A ₂ , A	5,70 $\pm$ 1,06
LF	15,8	41	4,9	3,17	0,68	A ₂ , A	7,74 $\pm$ 0,90
DR	16,2	45	5,3	2,43	0,76	A ₂ , A	9,00 $\pm$ 1,19
NSC	15,5	44	4,9	2,83	0,84	A ₂ , A	6,75 $\pm$ 0,94
IE	11,8	-	-	2,90	0,52	A ₂ , A	3,49 $\pm$ 0,90
Média	14,36	42,37	4,83	2,73	0,80		6,08
D. P.	1,92	3,74	0,72	0,28	0,45		2,20

TAB.VI - DADOS HEMATIMÉTRICOS, ESTUDO HEMOGLOBÍNICO E VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc99m NO REPOUSO (MÉDIA $\pm$ D.P) DOS PACIENTES COM ANEMIAS ADQUIRIDAS(AA).

Nome	Hb (g/dl)	Ht (%)	G.V. ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	Eletro-forese	Vel.de Eluição no repouso (%/min)
WLG	10,4	31	3,3	2,43	0,37	A ₂ , A	6,50 $\pm$ 1,08
MGO	9,6	29	2,8	2,60	0,47	A ₂ , A	3,31 $\pm$ 1,00
ALS	7,5	26	2,2	3,00	1,02	A ₂ , A	6,04 $\pm$ 2,08
KN	5,3	23	2,8	2,12	0,46	A ₂ , A	13,78 $\pm$ 2,36
MAS	10,4	37	4,0	3,27	0,40	A ₂ , A	16,08 $\pm$ 2,10
LA	6,0	18	2,0	2,53	0,63	A ₂ , A	6,03 $\pm$ 1,07
MPA	7,3	24	---	2,30	0,88	A ₂ , A	11,99 $\pm$ 1,14
MVS	10,9	39	3,7	2,57	0,71	A ₂ , A	4,64 $\pm$ 1,45
ARS	9,4	--	3,0	2,28	0,81	A ₂ , A	4,52 $\pm$ 1,02
SAD	7,0	30	3,0	2,21	0,40	A ₂ , A	7,15 $\pm$ 0,58
OMJ	7,9	24	3,2	2,40	0,35	A ₂ , A	6,99 $\pm$ 0,60
PTD	9,2	30	4,1	2,24	0,48	A ₂ , A	4,26 $\pm$ 0,65
FRL	9,4	31	3,8	2,43	0,43	A ₂ , A	4,97 $\pm$ 0,80
NRM	6,2	--	1,9	2,68	1,29	A ₂ , A	6,11 $\pm$ 1,20
SFS	8,7	30	3,3	2,28	0,61	A ₂ , A	9,69 $\pm$ 0,53
LCB	8,4	25	3,5	1,85	0,78	A ₂ , A	7,30 $\pm$ 0,89
MA	7,4	30	3,2	2,01	0,65	A ₂ , A	6,58 $\pm$ 0,63
AGP	5,5	--	---	2,35	0,73	A ₂ , A	4,21 $\pm$ 0,53
VMS	9,9	31	4,1	2,66	0,47	A ₂ , A	5,43 $\pm$ 0,86
JRS	9,7	36	4,0	2,81	0,80	A ₂ , A	4,15 $\pm$ 0,59
Média	8,30	29,06	3,22	2,45	0,64		6,99
D. P.	1,72	5,37	0,69	0,33	0,24		3,40

TAB. VII-DADOS HEMATIMÉTRICOS, ESTUDO HEMOGLOBÍNICO E VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc^{99m} NO REPOUSO (MÉDIA $\pm$ D.P.) DOS PACIENTES COM CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE (CI).

Nome	Hb (g/dl)	Ht (%)	G.V. ($\times 10^6/mm^3$)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	Eletro-forese	Vel. de Eluição no repouso (%/min)
ECS	17,4	50	4,3	2,85	1,82	A ₂ , A	4,82 $\pm$ 1,92
HPC	13,4	41	4,3	2,67	1,09	A ₂ , A	3,58 $\pm$ 1,03
AP	10,5	33	3,1	2,47	0,64	A ₂ , A	2,68 $\pm$ 0,66
SI	11,4	33	3,3	2,77	0,85	A ₂ , A	3,12 $\pm$ 0,60
JF	14,2	44	3,8	2,78	1,93	A ₂ , A	1,04 $\pm$ 0,42
TT	13,7	43	4,4	2,62	0,46	A ₂ , A	7,79 $\pm$ 1,83
CD	11,3	39	3,6	2,75	0,85	A ₂ , A	7,66 $\pm$ 1,94
EB	14,6	49	5,0	2,97	0,44	A ₂ , A	3,51 $\pm$ 1,37
FAN	13,9	47	5,2	2,43	0,35	A ₂ , A	1,20 $\pm$ 0,60
MBO	11,6	35	3,6	2,91	0,62	A ₂ , A	3,25 $\pm$ 0,66
JM	15,1	48	4,3	2,81	0,50	A ₂ , A	5,06 $\pm$ 1,27
MZ	13,8	44	4,6	1,80	0,80	A ₂ , A	5,62 $\pm$ 0,70
JFA	14,4	48	4,5	2,20	1,21	A ₂ , A	2,01 $\pm$ 0,49
CMB	13,7	--	4,2	2,35	0,74	A ₂ , A	6,12 $\pm$ 0,49
JGV	16,1	--	5,6	1,84	0,76	A ₂ , A	3,99 $\pm$ 0,64
EP	15,8	47	4,8	2,76	1,24	A ₂ , A	3,59 $\pm$ 0,40
NC	16,5	50	5,4	1,92	0,64	A ₂ , A	4,64 $\pm$ 1,20
MM	16,2	46	5,3	2,48	0,37	A ₂ , A	5,66 $\pm$ 1,20
AB	14,8	--	--	2,51	0,43	A ₂ , A	5,10 $\pm$ 0,24
AM	15,1	--	--	2,38	1,42	A ₂ , A	5,26 $\pm$ 0,38
Média	14,17	43,56	4,41	2,51	0,86		4,28
D. P.	1,86	5,81	0,73	0,35	0,46		1,85

TAB.VIII - DADOS HEMATIMÉTRICOS, ESTUDO HEMOGLOBÍNICO E VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc99m NO REPOUSO (MÉDIA $\pm$ D.P.) DOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME (SS).

Nome	Hb (g/dl)	Ht (%)	G.V. ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	Eletroforese	Vel.de Eluição no repouso (%/min)
PFA	7,4	23	2,2	3,22	2,20	A ₂ ,S	1,26 $\pm$ 0,81
CAR	7,4	27	2,3	1,68	6,92	A ₂ ,S,F	9,12 $\pm$ 1,65
AS	7,0	20	1,9	2,97	3,14	A ₂ ,S	16,52 $\pm$ 2,83
VAF	6,3	--	1,8	----	--	A ₂ ,S	10,61 $\pm$ 1,50
JE	6,3	21	2,1	2,90	1,28	A ₂ ,S	10,60 $\pm$ 1,07
RR	7,1	22	2,0	----	----	A ₂ ,S,F	4,46 $\pm$ 1,64
MRV	8,3	26	2,6	3,28	1,79	A ₂ ,S	7,05 $\pm$ 0,99
JDA	7,8	24	2,2	2,08	9,00	A ₂ ,S,F	1,83 $\pm$ 0,69
AEO	8,4	--	2,5	----	----	A ₂ ,S	9,87 $\pm$ 0,69
SRP	10,7	--	----	2,72	6,90	A ₂ ,S	3,31 $\pm$ 0,67
MDP	11,2	--	----	1,96	11,30	A ₂ ,S,F	4,05 $\pm$ 0,80
RSO	6,5	--	----	2,43	5,38	A ₂ ,S	10,90 $\pm$ 2,27
MLB	7,9	24	2,4	2,88	1,55	A ₂ ,S	6,60 $\pm$ 0,61
PG	7,8	22	2,2	2,40	4,33	A ₂ ,S	7,64 $\pm$ 1,70
ALSM	10,6	--	----	2,01	3,07	A ₂ ,S	5,35 $\pm$ 1,05
ERS	10,6	--	----	2,09	2,70	A ₂ ,S	4,15 $\pm$ 0,81
ES	10,5	--	----	2,57	4,58	A ₂ ,S	10,55 $\pm$ 0,86
AMSM	10,0	30	3,1	2,91	12,60	A ₂ ,S,F	5,56 $\pm$ 0,29
ARS	7,6	19	2,6	3,23	2,70	A ₂ ,S	6,64 $\pm$ 0,47
MM	9,7	--	----	2,69	8,10	A ₂ ,S,F	6,46 $\pm$ 0,43
LHS	7,0	24	2,7	3,06	4,17	A ₂ ,S	9,10 $\pm$ 0,76
IAL	7,2	--	2,3	----	----	A ₂ ,S	10,36 $\pm$ 1,06
AAM	6,0	24	2,5	2,43	2,56	A ₂ ,S	9,24 $\pm$ 0,47
VLRL	10,5	--	----	2,34	15,00	A ₂ ,S,F	6,81 $\pm$ 0,50
COS	8,4	--	----	2,59	4,38	A ₂ ,S,F	13,81 $\pm$ 1,13
GL	10,0	--	----	2,43	2,39	A ₂ ,S	7,92 $\pm$ 1,27
WEO	8,5	27	2,7	2,84	2,84	A ₂ ,S,F	9,55 $\pm$ 0,46
Média	8,40	23,79	2,36	2,60	5,17		7,75
D. P.	1,60	2,99	0,33	0,44	3,76		3,50

TAB. IX- VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc99m PÓS-EXERCÍCIO DOS
CONTROLES SEM ANEMIA OU OBSTRUÇÃO ARTERIAL (N).

Nome	Velocidade de Eluição de Tc99m (%/min) Pós-exercício (min.)											
	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	8,0	10,0	12,0	14,0
FAM	--	18,0	15,0	14,5	16,0	12,4	12,6	--	11,1	--	--	--
RRP	30,0	25,0	21,7	21,7	16,5	14,5	15,2	15,4	11,2	9,8	--	4,7
JS	28,7	29,4	25,1	16,6	16,7	15,5	15,0	21,7	13,4	13,4	12,5	10,3
JP	25,8	20,7	19,3	17,7	17,9	12,3	15,3	11,4	11,5	6,6	7,2	5,6
MN	16,3	13,8	9,7	10,4	7,5	9,6	--	--	10,4	8,5	8,0	7,7
RMB	17,1	19,6	13,1	10,0	11,9	10,1	9,1	6,9	13,2	5,3	3,7	6,0
JLC	22,9	17,6	16,3	16,2	14,1	15,6	--	--	12,0	15,9	--	10,5
MAR	17,8	15,5	13,5	13,7	7,7	11,5	9,0	8,9	9,4	--	--	--
LF	27,5	17,0	17,5	17,7	13,4	10,1	15,2	--	--	9,2	10,8	11,1
DR	21,4	14,9	13,4	15,8	12,5	11,3	10,0	9,4	7,9	6,3	6,7	4,0
NSC	14,4	12,3	11,5	7,9	13,2	9,8	8,9	9,4	8,4	8,8	7,9	3,7
IE	5,9	6,3	7,1	6,4	4,2	4,1	4,0	4,1	5,3	--	--	5,1
Média	20,71	17,51	15,27	14,05	12,63	11,40	11,43	10,90	10,34	9,31	8,11	6,87
D. P.	7,26	5,95	5,08	4,53	4,22	3,14	3,84	5,45	2,43	3,42	2,85	2,83

TAB.X- VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc99m PÓS-EXERCÍCIO, DOS
PACIENTES COM ANEMIAS ADQUIRIDAS (AA).

Nome	Velocidade de Eluição de Tc99m (%/min), Pós-exercício (min.)											
	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	8,0	10,0	12,0	14,0
DMJ	17,6	12,4	11,0	11,7	8,7	10,3	8,6	6,9	6,6	8,1	5,9	6,1
PTD	30,2	23,5	19,7	20,0	16,5	14,6	14,2	15,5	11,5	12,2	11,0	8,7
AGP	12,9	10,0	7,3	6,5	7,5	6,8	6,4	7,2	5,8	8,1	8,6	5,0
FRL	19,1	17,1	14,3	11,1	12,4	11,7	8,7	10,1	11,2	6,5	5,1	--
NRM	14,9	8,2	6,1	6,9	6,4	7,0	5,9	6,7	6,1	6,4	7,3	7,9
SFS	--	20,4	--	16,3	16,9	13,9	13,0	13,7	11,9	9,1	5,1	6,0
LCB	15,2	12,2	12,0	11,7	9,0	10,3	8,6	6,3	8,4	6,8	7,5	6,4
MA	10,8	7,6	7,3	8,0	7,3	4,0	7,7	6,5	8,6	6,9	--	--
VMS	13,0	7,6	7,3	6,0	7,3	5,7	6,1	5,0	4,0	5,9	5,1	5,3
JRS	12,6	11,1	10,2	10,4	8,8	8,4	8,3	7,1	6,5	6,2	5,8	6,2
Média	16,26	13,01	10,58	10,86	10,08	9,27	8,75	8,50	8,06	7,62	6,82	6,45
D. P.	5,83	5,54	4,35	4,49	3,85	3,50	2,78	3,48	2,72	1,90	2,00	1,25

TAB.XI- VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc99m PÓS-EXERCÍCIO DOS
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME (SS).

Nome	Velocidade de Eluição de Tc99m (%/min) Pós-exercício (min.)											
	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	8,0	10,0	12,0	14,0
SRP	6,8	6,7	6,0	5,8	7,4	5,9	6,8	6,2	7,0	--	--	--
MDP	11,1	11,1	10,7	10,6	9,8	8,7	8,6	7,7	9,0	8,2	6,8	7,9
MLB	8,2	6,4	5,5	5,6	7,2	6,4	6,9	5,9	5,0	5,5	6,1	4,3
PG	13,6	13,0	13,2	13,1	11,5	10,7	9,1	10,0	9,0	8,0	6,9	5,4
ALSM	22,0	22,1	21,4	20,8	17,4	14,5	15,1	11,9	10,4	13,2	9,2	6,9
WEO	12,6	11,2	9,8	9,5	9,2	7,8	7,3	8,8	6,4	7,6	8,1	7,9
ERS	6,0	6,2	6,4	5,6	4,9	4,7	6,0	4,0	4,4	4,1	4,4	--
ES	15,9	12,6	9,5	7,6	4,8	9,5	6,3	6,0	8,4	6,1	6,3	6,0
AMSM	--	--	9,1	8,1	8,7	7,6	8,0	6,4	7,0	6,2	7,7	5,2
ARS	23,0	20,6	17,3	14,0	11,7	10,1	10,5	9,3	9,9	6,6	6,4	6,7
VLRL	22,4	18,9	16,7	18,0	15,2	16,0	14,9	14,1	14,3	13,8	12,0	13,1
COS	19,6	21,6	15,2	9,3	4,3	7,7	9,5	6,6	7,0	5,9	6,8	7,1
MM	8,2	4,7	5,0	4,3	4,6	4,4	4,8	4,6	4,6	5,0	5,7	4,5
LHS	10,7	8,2	7,8	8,1	6,3	6,4	6,6	6,0	5,9	6,4	4,3	6,4
AAM	22,8	19,7	20,6	18,7	17,7	16,5	15,3	13,7	11,0	10,9	8,7	7,3
RSO	12,1	10,9	12,3	12,8	12,5	10,0	13,2	11,3	11,5	10,7	--	--
GL	13,9	10,9	12,6	12,1	10,5	10,7	10,3	9,7	9,5	8,0	7,8	7,1
IAL	20,2	14,9	12,4	12,8	11,4	10,2	12,2	10,8	9,3	9,3	8,4	9,8
Média	14,65	12,92	11,75	10,93	9,73	9,32	9,52	8,50	8,31	7,97	7,22	7,04
D. P.	5,95	5,78	4,98	4,78	4,19	3,52	3,36	3,03	2,64	2,79	1,89	2,20

TAB.XII- VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc99m PÓS-EXERCÍCIO DOS
PACIENTES COM CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE (CI).

Nome.	Velocidade de Eluição de Tc99m (%/min) Pós-exercício (min.)											
	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	8,0	10,0	12,0	14,0
MZ	9,5	6,4	6,0	5,9	2,6	4,4	3,9	3,1	3,1	3,5	2,3	--
EP	10,8	9,3	7,0	4,8	5,6	3,7	4,2	4,8	2,4	2,9	--	--
JFA	1,8	3,2	3,5	3,0	4,6	4,0	3,4	4,6	4,8	5,3	5,0	5,3
NC	10,4	11,3	7,7	4,6	6,2	4,9	3,6	4,6	5,0	--	--	--
AM	15,2	--	9,0	8,5	6,4	6,9	4,2	6,6	5,0	5,7	6,6	7,5
MM	17,2	17,3	13,5	11,4	10,0	8,4	8,6	7,7	6,6	6,6	7,0	3,5
AB	20,0	14,5	9,3	8,3	6,0	5,3	5,5	4,0	4,6	5,4	6,0	--
CMB	2,2	1,2	1,1	2,5	5,9	4,0	3,5	4,0	3,6	3,6	2,8	3,2
JGV	3,7	2,4	2,4	2,8	1,8	2,6	1,9	2,3	2,4	2,5	2,2	1,5
Média	10,09	8,20	6,61	5,76	5,46	4,91	4,31	4,63	4,17	4,44	4,56	4,26
D. P.	6,59	5,91	3,87	3,06	2,37	1,77	1,86	1,65	1,40	1,49	2,09	2,20

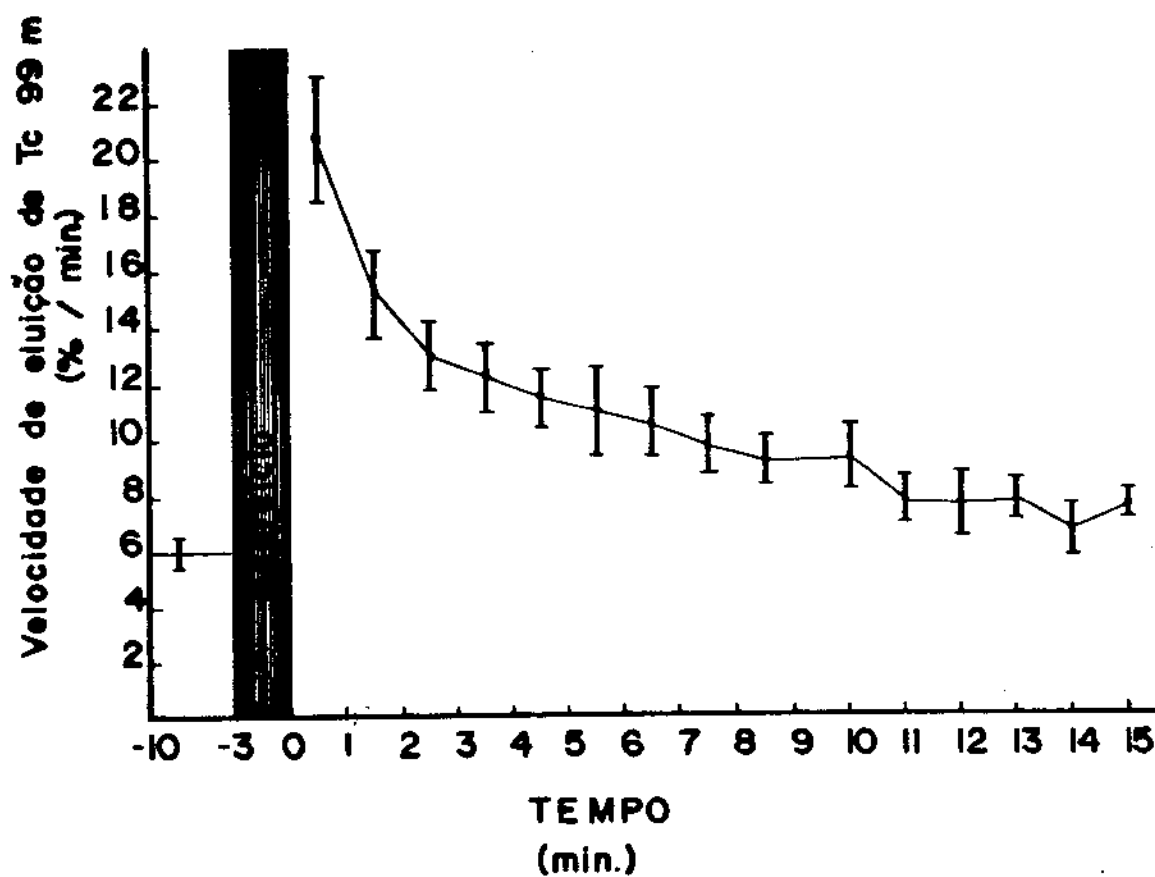


Figura 1: Velocidade de eluição de Tc^{99m} (%/min.) nos indivíduos sem obstrução arterial ou anemia, no repouso e após 3 min. de exercício.

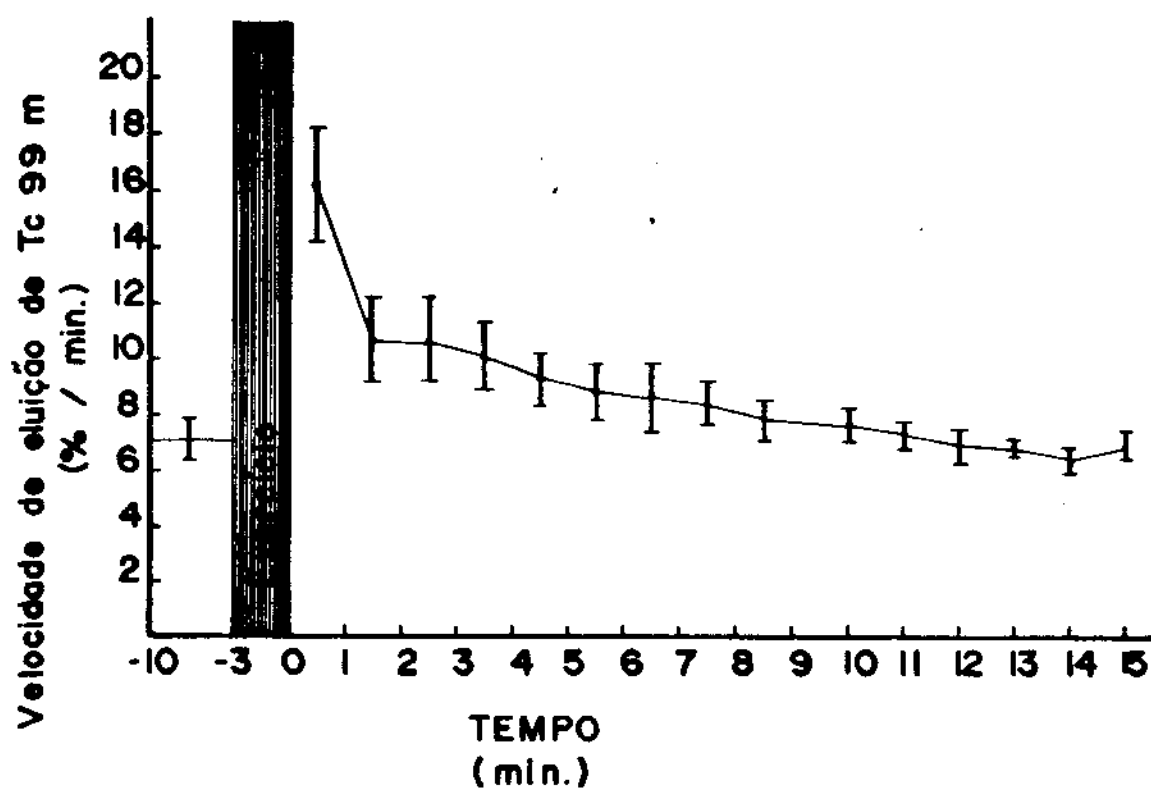


Figura 2: Velocidade de eluição de Tc^{99m} (%/min) nos indivíduos com anemias adquiridas, no repouso e após 3 min. de exercício.

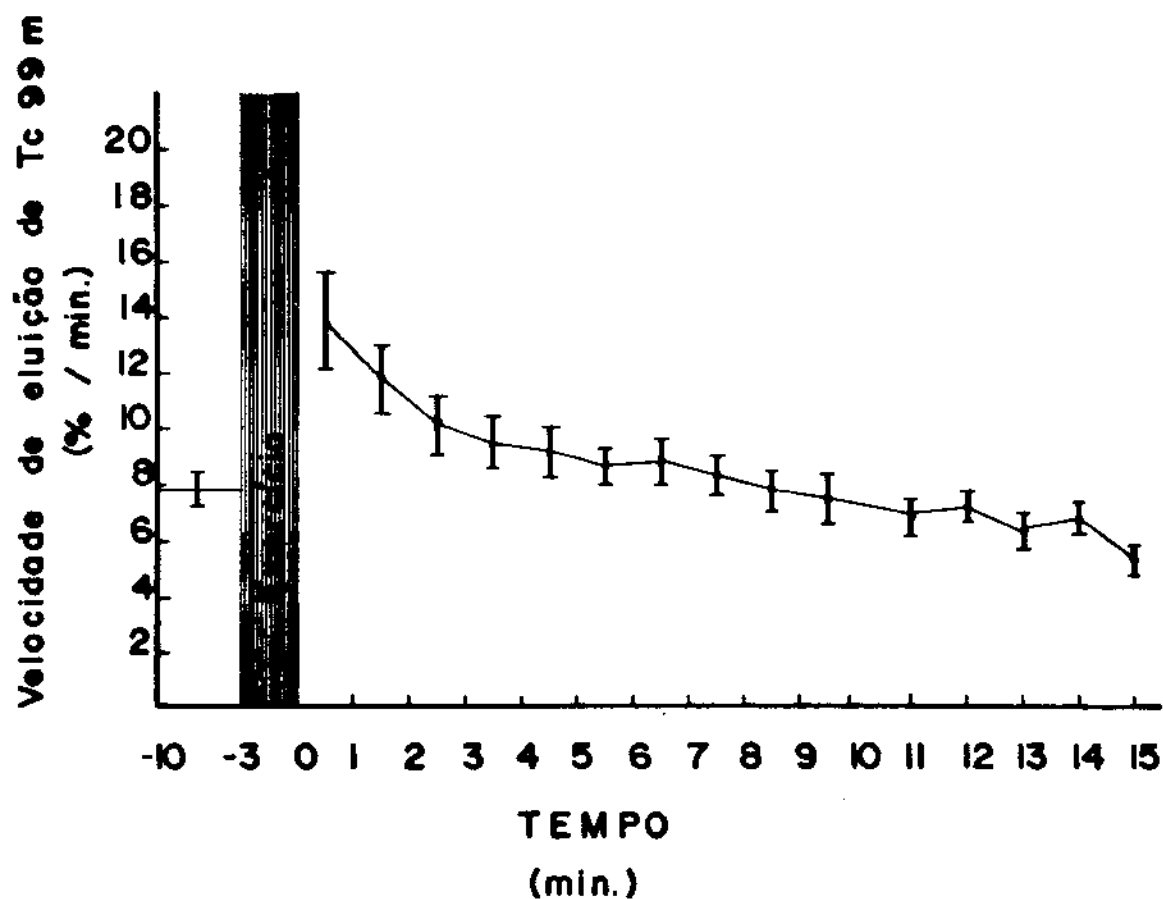


Figura 3: Velocidade de eluição de Tc^{99m} (%/min) nos pacientes com anemia falciforme, no repouso e após 3 min de exercício.

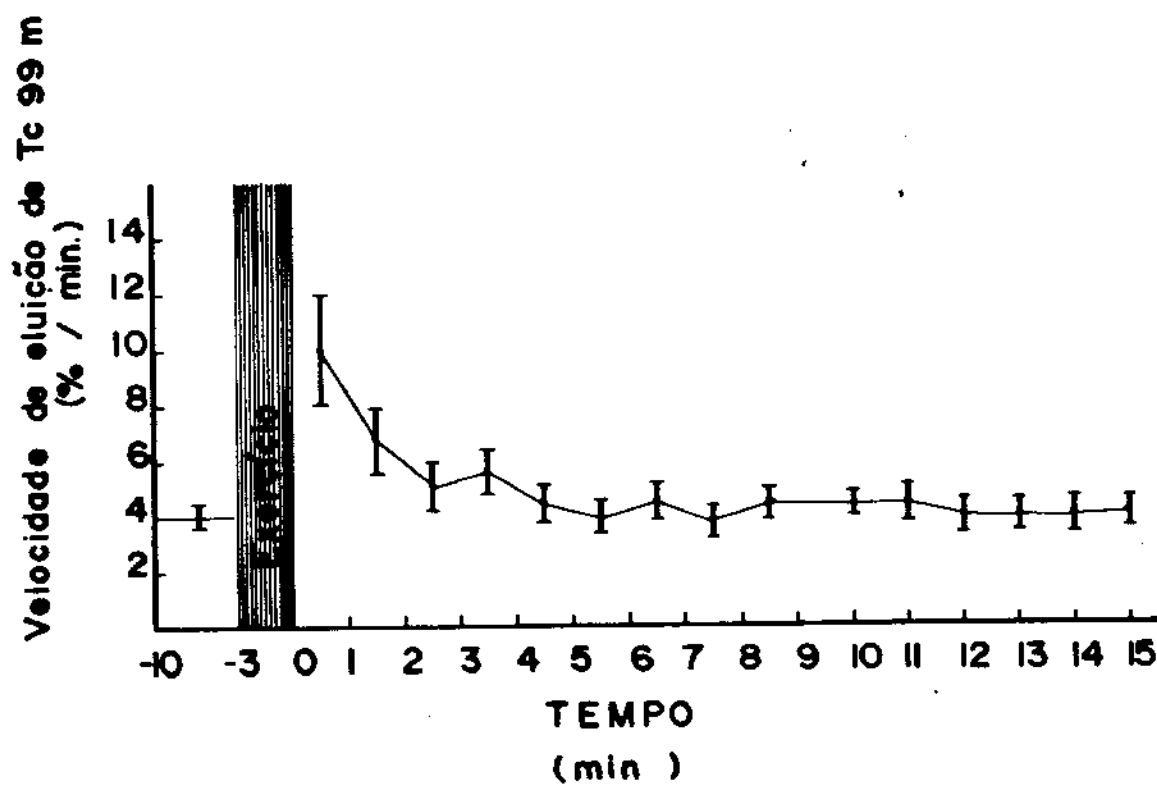


Figura 4: Velocidade de eluição de Tc^{99m} (%/min) nos indivíduos com doença vascular obstrutiva periférica no repouso e após 3 min. de exercício.

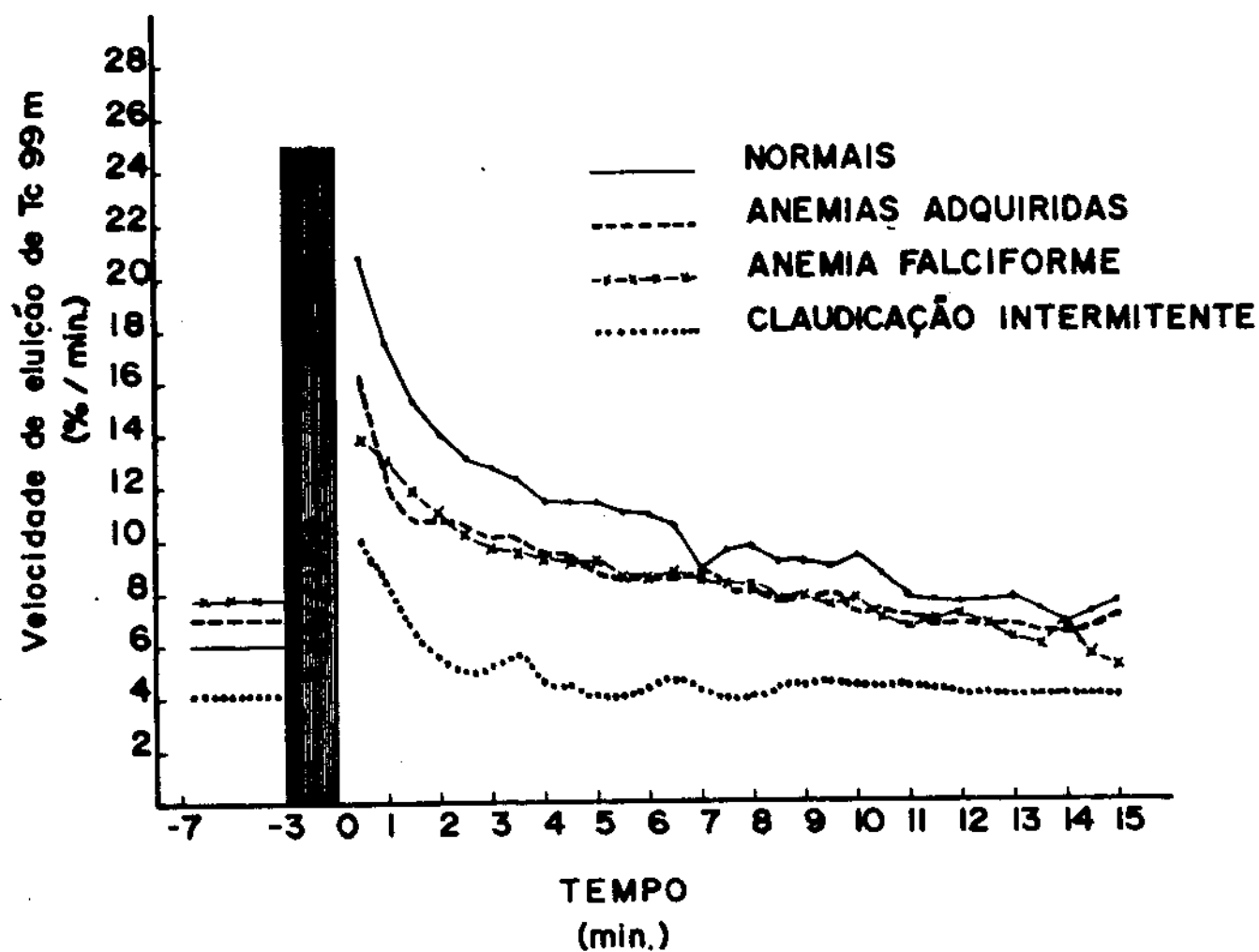


Figura 5: Velocidade de eluição de Tc^{99m} (%/min) no repouso e após exercício, nos 4 grupos estudados.

c) RESERVA CIRCULATÓRIA RELATIVA:

Os pacientes com anemia falciforme e aqueles com claudicação intermitente tiveram reserva circulatória relativa significativamente menor que os demais grupos (AA, N). Estes, por sua vez, não diferiram entre si. Estes resultados encontram-se nas tabelas XIII-XVI e figura 6. Na tabela XVII encontram-se resumidos, sob a forma de média e desvio padrão, a velocidade de eluição de Tc^{99m} no repouso, 0,5min pós-exercício e reserva circulatória relativa dos 4 grupos estudados.

Apenas no grupo de pacientes com anemia falciforme e durante o repouso houve correlação da velocidade de eluição de Tc^{99m} com nível de Hb ($r=-0,41$ $p<0,05$). A figura 7 demonstra este resultado.

d) VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc^{99m} NOS HOMOZIGOTOS AGRUPADOS SEGUNDO A PRESENÇA DE ÚLCERAS:

Na tabela XVIII são comparadas a idade, velocidade de eluição de Tc^{99m} no repouso, 0,5min pós-exercício e reserva circulatória relativa dos pacientes com anemia falciforme, agrupados segundo o fator úlcera. Os pacientes com anemia falciforme e fator úlcera (-) tiveram V.E. no repouso significativamente maior do que aqueles com fator (+) ou do que os

TAB.XIII - INCREMENTO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA 50 SEG. PÓS-EXERCÍCIO E RESERVA CIRCULATÓRIA RELATIVA DOS CONTROLES N.

Nome	Incremento da FC pós-exercício(%)	Res. Circulat. Relativa (%)
RRP	32	524
JS	43	482
JP	100	386
MN	25	255
RMB	63	228
JCL	27	624
MAR	55	312
LF	26	355
DR	44	238
NSC	45	213
IE	68	169
Média	48	344
D. P.	23	146
Mediana	44	312

TAB. XIV - INCREMENTO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA 50 SEG.
PÓS-EXERCÍCIO E RESERVA CIRCULATÓRIA RE-
LATIVA DOS PACIENTES AA

Nome	Incremento da FC pós-exercício(%)	Res. Circulat. Relativa (%)
OMJ	46	252
PT	100	709
FRL	30	384
NRM	79	244
LC	57	208
MA	26	164
VMS	32	239
AGP	25	306
JRAS	82	304
Média	53	312
D. P.	28	162
Mediana	46	252

TAB. XV - INCREMENTO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA 50 SEG.
PÓS-EXERCÍCIO E RESERVA CIRCULATÓRIA RE-
LATIVA DOS PACIENTES SS.

Nome	Incremento da FC pós-exercício(%)	Res. Circulat. Relativa (%)
SRP	60	224
MDP	53	274
MLB	52	124
PG	53	178
ALSM	35	413
ERS	61	154
ES	75	151
ARS	63	346
MM	47	127
LHS	54	118
IAL	140	195
AAM	63	247
VLRL	89	329
WEO	95	132
COS	106	156
GL	45	175
RSO	32	122
Média	66	204
D. P.	28	89
Mediana	60	175

TAB. XVI - INCREMENTO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA 50 SEG
PÓS-EXERCÍCIO E RESERVA CIRCULATÓRIA RE-
LATIVA DOS PACIENTES CI.

Nome	Incremento da FC pós-exercício(%)	Res. Circulat. Relativa (%)
MZ	25	169
JFA	43	264
CMB	29	96
JGV	25	93
EP	arritmia	301
NC	26	244
MM	27	306
AB	arritmia	392
AM	41	290
Média	31	239
D. P.	8	101
Mediana	27	264

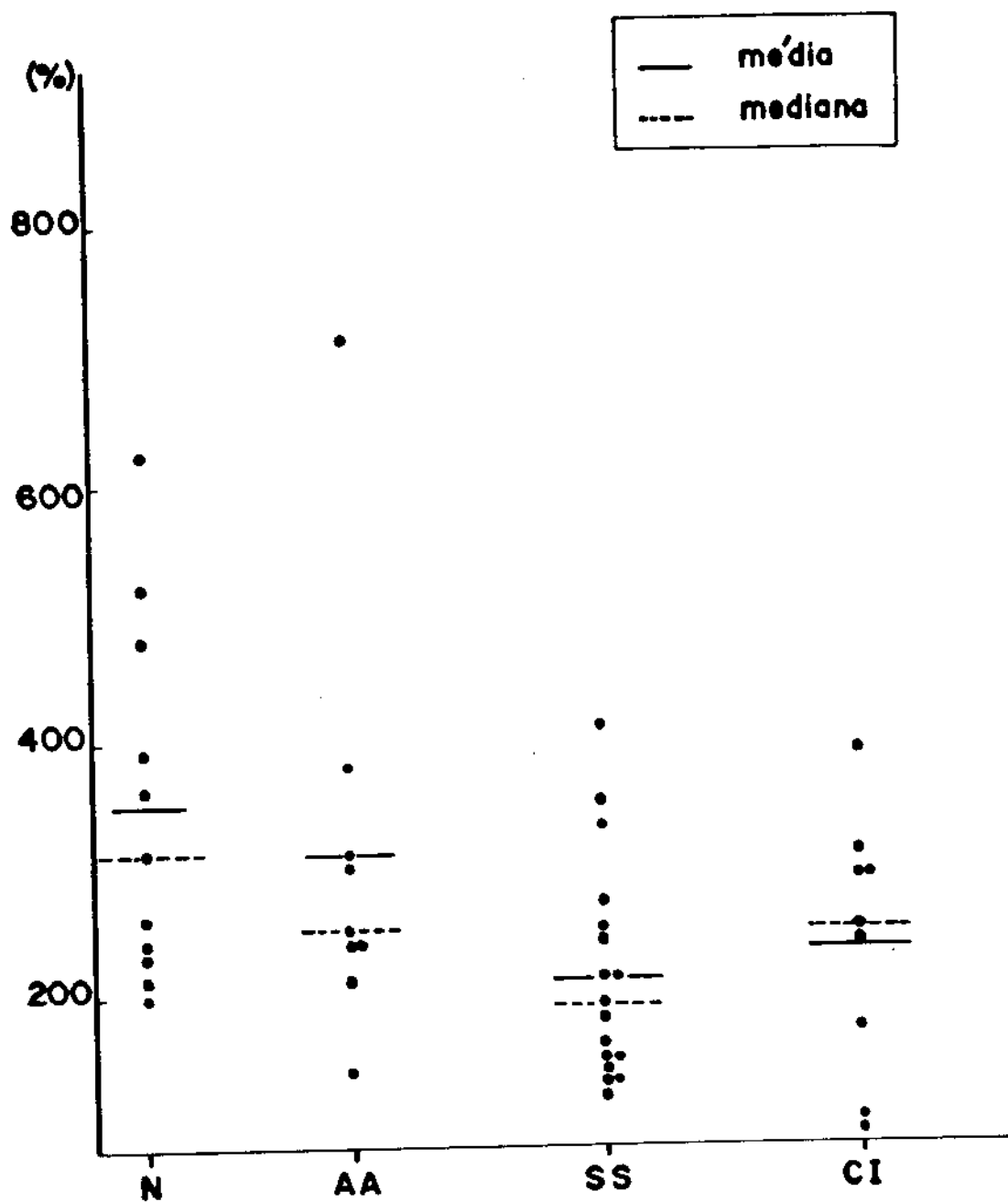


Figura 6. Reserva circulatória relativa dos 4 grupos estudados:
 N - controles sem obstrução arterial ou anemia; AA - indivíduos com anemias adquiridas; SS - pacientes com anemia falciforme; CI - indivíduos com doença vascular obstrutiva periférica.

TAB. XVII- VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc99m NO REPOUSO E 0,5MIN PÓS-EXERCÍCIO E RESERVA CIRCULATÓRIA RELATIVA DOS GRUPOS N, AA, SS E CI. VALORES SOB A FORMA DE MÉDIA MAIS OU MENOS DESVIO PADRÃO.

Grupo	Vel. de Eluição de Tc99m (%/min)		Reserva Circulatória Relativa (%)
	Repouso	0,5' pós-exercício	
NORMAIS	6,08 ± 2,20	20,71 ± 7,26	344 ± 146
ANEMIAS ADQUIRIDAS	6,99 ± 3,40	16,26 ± 5,83*	312 ± 162
ANEMIA FALCIFORME	7,75 ± 3,50*	14,65 ± 5,95*	204 ± 89*
CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE	4,28 ± 1,85*	10,09 ± 6,59*	239 ± 101*

* Diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo de controles normais.

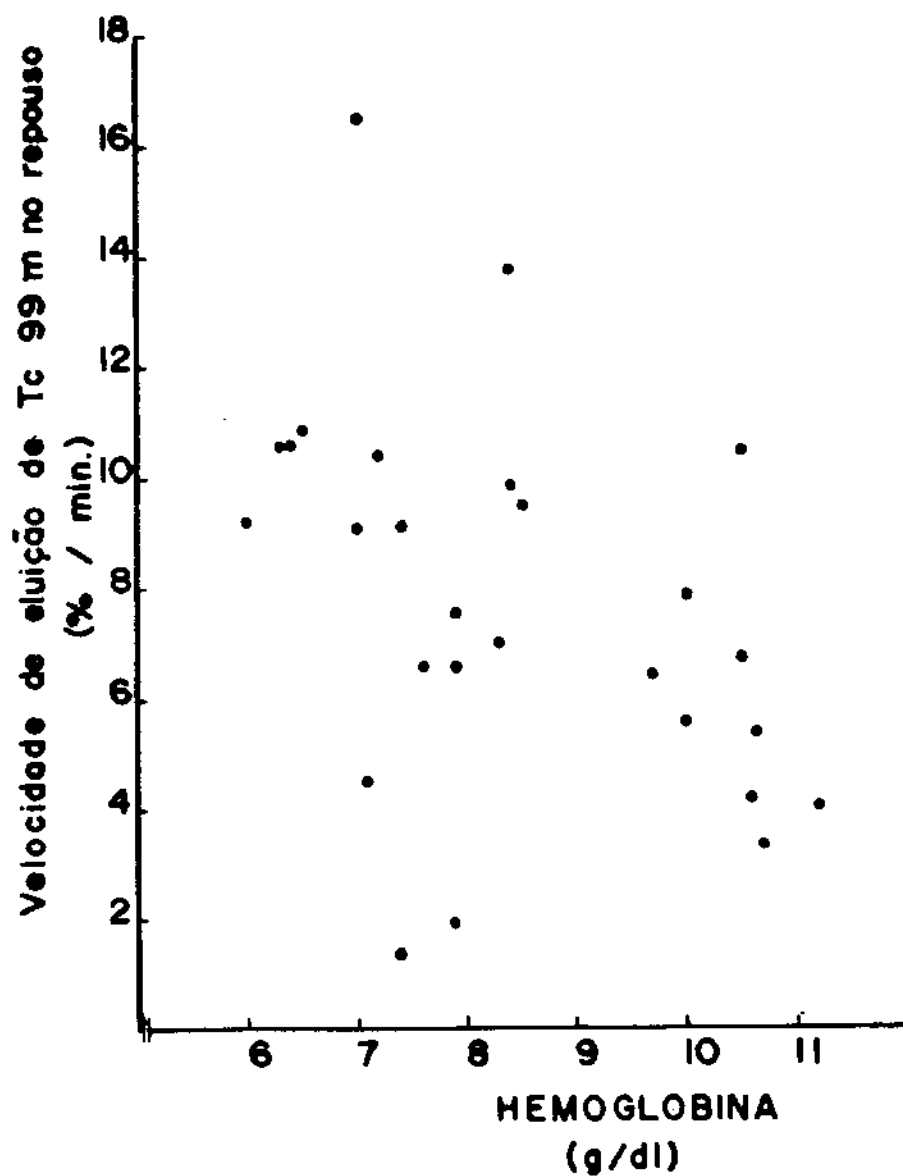


Figura 7: Correlação entre velocidade de eluição de Tc^{99m} no repouso e nível de hemoglobina em pacientes com anemia falciforme ($r = -0,41$, $p < 0,05$).

controles normais ($p < 0,01$). A idade dos pacientes com úlceras de pernas também foi significativamente maior do que a dos indivíduos sem úlceras ($p < 0,01$).

e) VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc^{99m} APÓS REPOUSO NA POSIÇÃO ORTOSTÁTICA:

No grupo SS, o repouso na posição ortostática não modificou de modo significativo os resultados da velocidade de eluição de Tc^{99m} no repouso, pós-exercício e reserva circulatória relativa, obtidos com o experimento convencional. Estes resultados encontram-se na tabela XIX.

f) FREQUÊNCIA DE PULSO:

Não houve diferença significativa do incremento da frequência de pulso, após o exercício, entre os grupos SS, AA e N. O grupo CI apresentou incremento significativamente menor que os demais, provavelmente em virtude da limitação ao exercício imposta pela dor. Estes resultados encontram-se representados nas tabelas XIII-XVII.

g) FREQUÊNCIA CARDÍACA e PRESSÃO ARTERIAL APÓS EXERCÍCIO EM ESTEIRA ROLANTE:

A variação da pressão arterial sistólica e diastólica e da frequência cardíaca antes e após exercício em esteira rolante (4-4,5 km/h) foi semelhante nos 3 grupos estudados (N,

TAB. XVIII- VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc99m NO REPOUSO, 0,5 MIN PÓS-EXERCÍCIO E RESERVA CIRCULATÓRIA RELATIVA NOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME, AGRUPADOS SEGUNDO A PRESENÇA (+) OU NÃO (-) DE ÚLCERAS DE PERNA. VALORES SOB A FORMA DE MÉDIA MAIS OU MENOS DESVIO PADRÃO.

Úlcera	Idade, anos (mediana)	Vel.Eluição Tc99m (%/min)		Res.Circulat. Relativa (%)
		Repouso	0,5' Pós-exercício	
(+)	25,5*	6,0 ± 2,8*	13,5 ± 6,6	230 ± 116
(-)	17,0*	9,6 ± 3,3*	15,4 ± 5,7	186 ± 65

* Diferença significativa entre os dois grupos ($p < 0,01$)

TAB. XIX - VELOCIDADE DE ELUIÇÃO DE Tc99m E RESERVA CIRCULATÓRIA RELATIVA EM 9 PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME AVALIADAS APÓS REPOUSO DE 20 MIN EM POSIÇÃO ORTOSTÁTICA .

Velocidade de Eluição de Tc99m (%/min)									
Nome	Pós-exercício (min)								Reserva Circul.
	Repouso								Relativa (%)
		0,5	1,0	1,5	2,0	6,0	10,0	14,0	
PG	2,94 ± 0,46	15,9	13,5	14,3	14,4	12,8	12,9	12,5	541
AAM	8,16 ± 1,29	16,6	14,9	14,1	13,6	12,1	11,3	10,2	203
AMSM	2,88 ± 1,27	12,4	8,6	6,7	6,6	6,1	4,9	3,5	430
ALSM	5,59 ± 0,81	21,1	--	16,2	15,4	12,9	9,9	7,9	377
ARS	7,92 ± 1,22	29,7	25,1	17,1	13,3	13,6	12,8	9,1	375
COS	16,56 ± 0,62	17,3	12,0	12,8	11,0	12,1	7,0	--	104
WEO	6,21 ± 0,71	15,9	10,2	10,6	12,3	9,8	9,4	8,7	256
MDP	6,04 ± 0,66	12,4	12,5	13,5	12,7	8,9	11,0	11,7	223
ES	12,81 ± 0,53	13,9	9,6	11,3	10,8	8,0	5,2	3,8	108
Média	7,68	17,2	13,3	13,0	12,2	10,7	9,4	8,4	290,8
D.P.	4,47	5,4	5,2	3,1	2,6	2,6	3,0	3,3	149,3

SS, AA). Os incrementos das frequências cardíaca e de pulso, obtidas com exercício em esteira rolante e corrida simulada, respectivamente, não diferiram significativamente. Estes resultados encontram-se representados na tabela XX.

TAB. XX - PRESSÃO ARTERIAL E FREQUENCIA CARDIACA NO REPOUSO, 0,5 MIN E 5 MIN PÓS-EXERCÍCIO DE 5 CONTROLES NORMAIS(N), 5 INDIVÍDUOS COM ANEMIAS ADQUIRIDAS(AA) E 9 PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME (SS).

Grupo	Pressão Arterial (mm Hg)			Frequência Cardíaca (bpm)		
	Repouso	Pós-exercício		Repouso	Pós-exercício	
		0,5 min	5,0 min		0,5 min	5,0 min
N - 1	125 x 70	150 x 75	125 x 70	88	136	84
2	120 x 80	140 x 85	120 x 80	92	128	84
3	120 x 85	130 x 80	125 x 80	80	116	92
4	110 x 75	135 x 75	110 x 75	84	120	80
5	110 x 70	130 x 70	115 x 70	76	128	84
Média	117 x 76	137 x 77	119 x 75	84	126	85
D.P.	7 6	8 6	6 5	6	8	4
AA- 1	100 x 60	125 x 60	100 x 60	72	104	80
2	115 x 60	140 x 65	120 x 60	84	112	88
3	120 x 80	150 x 80	120 x 80	76	136	76
4	120 x 80	135 x 85	125 x 80	96	140	84
5	105 x 65	120 x 65	110 x 65	80	124	88
Média	112 x 69	134 x 71	115 x 69	82	123	83
D.P.	9 10	12 11	10 10	9	15	5
SS- 1	120 x 60	135 x 60	125 x 60	54	88	60
2	130 x 75	160 x 80	130 x 75	80	140	84
3	95 x 70	120 x 70	100 x 70	80	120	80
4	100 x 65	120 x 65	100 x 65	84	108	80
5	130 x 70	150 x 70	130 x 70	88	128	84
6	90 x 65	120 x 70	100 x 65	72	124	80
7	110 x 75	130 x 80	120 x 80	104	140	96
8	100 x 60	140 x 70	100 x 60	100	148	96
9	140 x 95	170 x 80	140 x 90	80	136	84
Média	113 x 70	138 x 72	116 x 71	82	126	83
D.P.	18 11	18 7	16 10	15	19	11

DISCUSSÃO

A utilização de radionuclídeos para avaliação indireta do fluxo circulatório remonta ao final dos anos 40 (Kety, 1948), contribuindo sobremaneira na investigação de indivíduos com claudicação intermitente. Este método baseou-se inicialmente na observação que, após injeção de sódio radioativo (Na^{24}) na musculatura gastrocnêmica, a velocidade de eluição do isótopo, detectada através de cintilador externo, obedecia a uma curva exponencial simples. Kety (1949) observou ainda que esta curva apresentava variações quando a circulação local era modificada através do uso de torniquetes ou vasoconstrictores. Concluiu que a velocidade de eluição de substâncias que se difundiam livremente pelas membranas celulares era determinada apenas pelo suprimento de sangue (Kety, 1951) sendo, portanto, diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo (Barnes, 1979), permitindo clara diferenciação entre indivíduos com circulação normal daqueles com doença vascular oclusiva (Lassen e cols, 1964). Posteriormente, outros radionuclídeos foram utilizados como xenônio-133 (Lassen e Kampp, 1965; Larsen e Lassen, 1966; Tonesson, 1968; Alpert e cols, 1969) e tecnécio-99m (Cutajar e cols, 1971; Angelides e cols, 1978). A maior parte destes estudos procurou demonstrar as alterações do fluxo circulatório durante ou após exercício, detectando períodos de hiperemia ativa e reativa.

O tecnécio apresenta algumas vantagens sobre os outros radionuclídeos como baixa energia, meia vida curta (6 horas), emissão somente de raios gama, rápida distribuição no espaço

extracelular e pouco poder de ionização (Early e cols, 1979). A atividade do isótopo necessária ao estudo é muito baixa, tornando o método inócuo. Apesar da regulação do fluxo da pele e subcutâneo diferirem do tecido muscular, neste trabalho o modelo utilizado foi a musculatura gastrocnêmica, a exemplo de outros modelos já empregados no estudo da circulação de pacientes com anemia falciforme como retina (Nagpal e cols, 1977) e leito ungueal (Chien e Lipowsky, 1984).

O presente trabalho teve como objetivo estudar o fluxo circulatório periférico de pacientes com anemia falciforme, através do método de depuração de Tc^{99m} . Como é bem conhecido, o fluxo através de um vaso sanguíneo é determinado pela diferença de pressão entre os extremos deste vaso e pela resistência que se impõe ao escoamento de sangue (lei de Ohm). A resistência, por sua vez, é uma função das propriedades reológicas do sangue, e das formas geométricas dos vasos (Chien, 1987). Os principais fatores que determinam a viscosidade sanguínea são o hematócrito, a viscosidade plasmática, a agregação e a deformabilidade celulares (Chasis e col, 1985). A capacidade de deformação da hemácia envolve fatores variados como a forma geométrica da célula, as propriedades reológicas do fluido intracelular e da membrana celular e, finalmente, a interação destes fatores.

Nos indivíduos com claudicação intermitente, tanto a obstrução arterial (Lassen e Kampp, 1961; Tonnesen, 1968; Alpert e cols, 1969; Yao, 1970; Cutajar e cols, 1971) como a maior viscosidade sanguínea (Dormandy e cols, 1973) poderiam explicar a menor velocidade de eluição de Tc^{99m} no repouso e após o exercício. Confirmando os dados da literatura, estes achados comprovam a potencialidade do método para detectar dificuldades ao fluxo sanguíneo no membro estudado.

Os dois grupos de indivíduos anêmicos apresentaram fluxo circulatório periférico no repouso superior ao dos indivíduos sem obstrução arterial ou anemia. No entanto, esta diferença só foi significativa para aqueles com anemia falciforme. Nestes últimos, por sua vez, foi demonstrada correlação significativa ($r=-0,41$ $p<0,05$) do fluxo de repouso com os níveis de hemoglobina. A interferência da anemia no fluxo circulatório periférico decorre da diminuição da resistência periférica, consequente à queda da viscosidade sanguínea e à vasodilatação local resultante da menor oferta de oxigênio aos tecidos (Guyton, 1987). A vasodilatação local pode ser explicada pela combinação de dois mecanismos desencadeados pela hipóxia, ou seja: a) liberação de substâncias vasodilatadoras, das quais a mais importante é a adenosina, além de gás carbônico, ácido láctico, ATP, íons potássio e hidrogênio; b) incapacidade de a musculatura lisa vascular manter a contração (Duling e Klitzman,

1980; Olson, 1981; Borgstrom, 1984).

Após o exercício, principalmente nos 2 minutos iniciais, houve aumento significativo do fluxo circulatório nos 4 grupos estudados. Como é bem conhecido, na situação de repouso, o estado de funcionamento da musculatura é caracterizado pelo baixo fluxo sanguíneo sendo igualmente baixa a oxigenação do sangue venoso; durante o exercício o aumento do consumo de oxigênio é alcançado primariamente pela elevação do fluxo e não pela maior extração de O_2 (Kontos e cols, 1966). No exercício rítmico, o movimento de sangue através da massa muscular é modificado pela situação intrínseca dos vasos e pela ação mecânica das fibras. Com o início do exercício há um aumento imediato das necessidades de O_2 mas, sendo a oferta de sangue limitada, ocorre redução da tensão de O_2 nos tecidos e, conseqüentemente vasodilatação local. Deste modo, o fluxo diminui a cada contração em consequência à compressão dos vasos e aumenta nos intervalos das mesmas. Com o relaxamento da tensão e da pressão externa ocorre um aumento adicional do fluxo (hiperemia reativa), e retorno subsequente aos níveis basais, inicialmente de modo rápido e depois mais lentamente (Grant, 1938). O grau e duração da hiperemia pós-contracção são funções da energia liberada pelo músculo (Amorim, 1976). Hiperemia reativa é quase certamente manifestação do mecanismo metabólico de controle local do fluxo de sangue.

Não só o fluxo muscular, mas também o fluxo cutâneo aumenta durante e após o exercício como resultado da elevação da temperatura corporal ou aquecimento direto da pele pelos músculos ou algum outro efeito geral do exercício (Amorim, 1976). Desta forma, a hiperemia do exercício inclui também um fator cutâneo difícil de avaliar em função das necessidades metabólicas do músculo em atividade.

Na anemia, durante o repouso, a menor resistência ao fluxo sanguíneo nos vasos periféricos e maior quantidade de sangue que retorna ao coração elevam o trabalho cardíaco. É possível que, durante ou após o exercício, o incremento do débito cardíaco seja inferior ao normal (Hoffman, 1984), explicando o menor fluxo circulatório observado nos pacientes anêmicos nesta fase do experimento. De fato, na anemia falciforme o débito cardíaco duplica durante o exercício enquanto que em indivíduos normais triplica (Covitz e cols, 1983). A fração de ejeção ventricular também aumenta com o exercício, embora menos que o normal (Covitz e cols, 1983). Por outro lado, Miller e cols (1980) observaram aumento da capacidade máxima de trabalho em pacientes com anemia falciforme após transfusão de substituição e elevação da Hb A para 55%, com discreto aumento dos níveis de hemoglobina (1,4 g/dl); sugeriram que a modificação da reologia induzida por este procedimento diminuísse a resistência periférica e

melhorasse o trabalho cardíaco.

O conceito de reserva circulatória compreende o incremento de fluxo a partir do repouso, quando a vasodilatação é máxima (Kristensen, 1979; Engelhart e Kristensen, 1983; Hoffman, 1984). É possível que a menor reserva circulatória dos pacientes com anemia falciforme, observada neste estudo, decorra do comprometimento crônico da microcirculação, de modo que no repouso os mecanismos compensatórios fossem apenas suficientes para manutenção do fluxo, e a utilização do leito capilar já estivesse próxima de sua capacidade máxima. Durante e após o exercício haveria então menor reserva para ampliar o fluxo circulatório, e a hiperemia ativa e reativa ficariam deste modo prejudicadas. Este comprometimento da microcirculação seria explicado por vários fatores. Inicialmente, a capacidade de polimerização da Hb S e formação de fibras quando desoxigenada resultaria no aumento da viscosidade intraeritrocitária e consequente diminuição da deformabilidade das hemácias falciformes após desoxigenação (Chien e cols, 1982; Nash e Meiselman, 1983). Adicionalmente, há evidências que as propriedades reológicas da membrana também são anormais (Evans e cols, 1984; Nash e cols, 1986), provavelmente pela interação das proteínas da membrana da hemácia com a Hb S após repetidos ciclos de desoxigenação e subsequente reorganização do esqueleto da membrana (Mohandas e cols, 1985). Há ainda evidências que

eritrócitos falciformes tenham maior aderência á superfície endotelial dos vasos do que hemácias normais (Hoover e cols, 1979; Hebbel e cols, 1980b) e esta aderência é particularmente importante para células irreversivelmente falcizadas (Hoover e cols, 1979). O mecanismo básico deste fenômeno não está completamente elucidado e a proposição que estas células tenham alterações nas cargas de superfície (Hebbel e cols, 1980b) não foi confirmada (Clark e cols, 1981). A capacidade de células falciformes aderirem ao endotélio é variável de indivíduo para indivíduo, mas parece ser menos acentuada nos pacientes com doença leve (Hebbel e cols, 1980a). A interação é modulada por fatores plasmáticos (Mohandas e Evans, 1984), sendo o fibrinogênio da maior importância (Hebbel e cols, 1981). No entanto, o grau de aderência que tem sido demonstrado "in vitro" pode ser significativamente menor "in vivo" devido às forças geradas na superfície do endotélio capilar. As evidências clínicas e experimentais coletadas nos últimos 40 anos indicam que a desoxigenação da Hb S seja o evento inicial responsável pela vasooclusão. Além disso, o aumento da aderência dos eritrócitos ao endotélio dos vasos (Hebbel e cols, 1982) e possíveis alterações na hemostasia (Richardson, 1979; Mehta e Mehta, 1980) poderiam contribuir para o mecanismo vasooclusivo.

Estudos microscópicos intravitais da microcirculação ocular (Nagpal e cols, 1977) e do leito ungueal (Chien e

Lipowsky, 1984) de pacientes com anemia falciforme têm demonstrado que as células falciformes tendem a obstruir estreitamentos capilares. Ainda que somente algumas destas hemácias sejam anormalmente rígidas no sangue arterial, o efeito na microcirculação pode ser exacerbado em virtude do fluxo lento. LaCelle (1977) usando sistema de músculo capilar demonstrou que a desoxigenação de células falciformes transfundidas causava aumento progressivo na resistência ao fluxo, 2 a 3 vezes maiores que o normal, com estase subsequente; a restauração do fluxo em capilares ocluídos requeria incremento da pressão de perfusão excedendo à do capilar arteriolar normal. Klug e Lessin (1977) observaram que o bloqueio de capilares mesentéricos de ratos por hemácias falciformes poderia ser desfeito pelo súbito aumento do fluxo ("fluxo em bolo") espontâneo ou induzido pela epinefrina. Da mesma forma, as alterações da vasomotricidade, ou oscilações do fluxo capilar, observada por Rodgers e cols (1984) nos pacientes com anemia falciforme, representariam um mecanismo compensatório do efeito reológico anormal das hemácias falciformes. Presume-se que, durante episódios de vasooclusão, estes mecanismos compensatórios estariam reprimidos e o fluxo ocorreria através de "shunts" morfológicos ou funcionais que preservariam o trabalho cardíaco em detrimento da oxigenação tissular (Manfredi e cols, 1960). O conjunto de fatores promotores da vasooclusão poderiam determinar a menor reserva circulatória observada na perna destes pacientes e,

possivelmente, a maior suscetibilidade à formação de úlceras. Confirmando esta hipótese, a velocidade de eluição de Tc^{99m} no repouso foi significativamente menor no grupo de pacientes com anemia falciforme e úlceras de perna quando comparados àqueles sem úlceras.

O grupo de pacientes sem úlceras apresentou o maior fluxo no repouso se comparado aos demais grupos, e possivelmente isto se deve à presença de 6 indivíduos com idade igual ou inferior a 15 anos. Este resultado não é de todo inesperado pois, analogamente, em crianças e adultos jovens com anemia falciforme há aumento dos fluxos renais efetivos sanguíneo e plasmático e da taxa de filtração glomerular, que declinam progressivamente com a idade (Levin e cols, 1947; Etteldorf e cols, 1955; de Jong e cols, 1980 e 1985). Em pacientes com idade acima de 40 anos é comum uma acentuada redução da taxa de filtração glomerular (Morgan e Serjeant, 1981). Esta analogia é reforçada ainda mais pela semelhança da idade de aparecimento das úlceras de perna e da proteinúria, provável marcador da lesão renal irreversível (Morgan, 1982). Este hiperfluxo por sua vez, semelhante ao observado no diabetes melito, determinaria, na microcirculação, lesão e proliferação da parede capilar e aumento da permeabilidade a macromoléculas (Zatz e Brenner, 1986), contribuindo para a lesão dos tecidos. Esta hipótese concorda, assim, com a sugestão de Browse e Burnand (1982) de que o

acúmulo de macromoléculas, principalmente fibrinogênio, nos tecidos pericapilares, impedindo a oxigenação adequada e o transporte de nutrientes na epiderme, constitui uma causa de ulceração venosa, entre outros fatores. Na anemia falciforme, a contribuição direta da vasooclusão produzida pela falcização não pode ser excluída. No seu conjunto, estes fatores contribuiriam para uma redução progressiva da malha vascular, refletida na diminuição da reserva circulatória relativa, que atingindo um limite mínimo crítico, determinaria o aparecimento das úlceras ou impediria a sua cicatrização.

Keidan e Stuart (1987) estudaram 2 pacientes cujas úlceras cicatrizaram como consequência do repouso e demonstraram uma melhora na deformabilidade do eritrócito, associada com diminuição da hemólise e do número de células irreversivelmente falcizadas. Concluíram que o repouso aumentava o fluxo circulatório na base da úlcera, beneficiando a cicatrização. No entanto, no presente trabalho não foi possível demonstrar o efeito deletério da posição ortostática sobre a circulação, talvez porque o tempo de permanência nesta posição (20 min) tenha sido insuficiente.

Permanece ainda inexplicada a maior suscetibilidade de alguns pacientes e relativa imunidade de outros a esta manifestação clínica. Em parte, as diferenças observadas resultam da óbvia heterogeneidade genotípica das síndromes falciformes. A

maior benignidade da doença por Hb S/Hb C e da heterozigose composta para Hb S/ β^+ -talassemia, quando comparadas à anemia falciforme, são reconhecidas de longa data. No entanto, mesmo entre os pacientes com Hb S homozigótica, a gravidade clínica é variável, incluindo a suscetibilidade às úlceras de pernas. Estas diferenças têm possivelmente bases genéticas que apenas começam a ser investigadas (Ofosu e cols, 1987). Entre os fatores que poderiam contribuir para esta variabilidade incluem-se a diversidade dos genes β^S , a associação com α -talassemias, a regulação geneticamente determinada dos níveis de Hb F e presença de determinados antígenos de histocompatibilidade.

Assim, a demonstração de uma lesão vascular funcional como base do desenvolvimento de úlceras de pernas na anemia falciforme representa apenas o primeiro passo no sentido de esclarecer a patogênese desta manifestação clínica.

RESUMO E CONCLUSÕES

A etiopatogenia das úlceras de perna nas doenças falciformes é, até o momento, desconhecida, ainda que a vasooclusão possa ser reconhecida como fator causal. Com o objetivo de avaliar o possível papel da obstrução ao fluxo circulatório na gênese das úlceras de perna na anemia falciforme, foi empregado o método de medida da depuração de Tc^{99m} , injetado no tecido muscular, no repouso e após exercício. Neste estudo, foram demonstradas diferenças na velocidade de eluição de Tc^{99m} injetado na musculatura gastrocnêmica de pacientes com anemia falciforme quando comparados a indivíduos sem anemia e obstrução arterial ou pacientes com anemias adquiridas, indicando a ocorrência de anormalidades do fluxo circulatório periférico. O estudo incluiu 27 pacientes com anemia falciforme em fase estável (SS), dos quais 13 nunca haviam apresentado úlceras de perna, 20 controles sem anemia e doença vascular (N) e 20 pacientes com anemias adquiridas (AA). Para padronização do método foram estudados 20 pacientes com doença vascular obstrutiva periférica (CI).

No repouso, os dois grupos de indivíduos anêmicos apresentaram velocidade de eluição de Tc^{99m} superior ao grupo N. No entanto, esta diferença só foi significativa para aqueles com anemia falciforme. Nestes últimos, por sua vez, foi demonstrada correlação significativa da velocidade de eluição do isótopo no

repouso com os níveis de hemoglobina. Estes achados advêm, provavelmente, da interferência da anemia no fluxo circulatório periférico devido à diminuição da resistência periférica.

Após o exercício, a velocidade de eluição do isótopo foi significativamente maior para o grupo N quando comparado aos demais, possivelmente pelo menor incremento do débito cardíaco em indivíduos anêmicos.

A reserva circulatória relativa foi significativamente menor para os pacientes SS e CI do que nos grupos N e AA. Esta diminuição da reserva nos pacientes SS pode decorrer do comprometimento crônico da microcirculação, de modo que a utilização do leito capilar, no repouso, estivesse próxima da capacidade máxima.

Os pacientes SS que nunca haviam apresentado úlceras de perna eram significativamente mais jovens do que aqueles com úlcera e tiveram a maior velocidade de eluição de Tc^{99m} no repouso. É possível que, adicionalmente à lesão crônica da microcirculação consequente à falcização, este hiperfluxo periférico determine proliferação da parede capilar e permeabilidade anormal a macromoléculas. Estas, por sua vez, formariam uma barreira à passagem de O_2 e outros nutrientes, colaborando para a morte celular e ulceração.

Conclui-se que, na anemia falciforme, a contribuição direta da vasooclusão produzida pela falcização e talvez o hiperfluxo não podem ser excluídos como causa da ulceração. No seu conjunto, estes fatores contribuiriam para uma redução progressiva da malha vascular, refletida na diminuição da reserva circulatória relativa, que atingindo um limite crítico, determinaria o aparecimento das úlceras ou impediria a sua cicatrização.

Assim, a demonstração de uma lesão vascular funcional como base do desenvolvimento de úlceras de pernas na anemia falciforme representa apenas o primeiro passo no sentido de esclarecer a patogênese desta manifestação clínica.

SUMMARY

The causes of leg ulceration in the sickle cell diseases are not known, although a role of vasoocclusion is generally assumed. In this study we demonstrated differences of the clearance of Tc^{99m} from the calf muscle of sickle cell anemia patients as compared with normals and patients with acquired anemias, which indicate the occurrence of abnormalities of peripheral blood flow in sickle cell diseases. The study included 27 patients with stable sickle cell anemia (SCA), 20 controls without anemia and vascular disease (N) and 20 patients with acquired anemia (AA); 20 patients with peripheral arterial disease (CI) were studied for method standardization.

The clearance rates for the SCA and AA groups at rest were higher than for the controls. This difference, however, was significant only for SCA, and for this group there was a negative correlation between hemoglobin levels and clearance rate at rest. These results are probably the consequence of the decrease of the peripheral resistance in anemia.

After exercise Tc^{99m} clearance rate was significantly higher for controls N than for the other groups, which seems to reflect the lower increment of cardiac output of anemic patients.

The peripheral vascular reserve (maximal clearance rate/clearance rate at rest) was significantly lower for patients

with sickle cell anemia than for the normal controls and for subjects with acquired anemia. The lower peripheral vascular reserve observed in SCA patients could be due to chronic involvement of the microcirculation. Thus, the utilization of the capillary bed at rest would be near to the maximal capacity, leaving almost no reserve for active and reactive hyperemia after exercise.

The patients with SCA who had never leg ulcers had a significantly lower median age than those with past or present leg ulcers and had the highest clearance rate at rest. In addition to the chronic damage to the microcirculation caused by sickling, a high blood flow could cause injury, capillary wall proliferation and an abnormal permeability to macromolecules. The macromolecules deposited around the capillary would hinder the passage of oxygen and other nutrients and would lead directly to cell death and ulceration.

Our data, taken together with those from the literature, indicate that leg ulceration in sickle cell diseases results from the effect of several factors which contribute to the progressive reduction of the vascular bed by the action of the sickle erythrocytes and the abnormal blood flow, in addition to the tissue hypoxia caused by anemia itself.

Thus, the demonstration of a functional vascular injury as the basis of leg ulceration is the first step to elucidate the pathogenesis of this clinical manifestation.

BIBLIOGRAFIA

Akinganju, O. & Akinsete, I. (1979): Leg ulceration in sickle cell disease in Nigeria. Trop. Geogr. Med. 31: 87-91.

Alleyne, S.I. (1977): Social effects of leg ulceration in sickle cell anemia. Southern Med. J. 70: 213-214.

Alpert, J.S., Larsen, A. & Lassen, N.A. (1969): Exercise and intermittent claudication. Circulation 39: 353-359.

Amorim, D.S. (1976): Regulação do fluxo cutâneo e muscular, em Fisiologia cardiovascular. Ed Departamento de Fisiologia Cardiovascular e Respiratória da Sociedade Brasileira de Cardiologia, São Paulo.

Angelides, N., Nicolaides, A., Needham, T. & Dudley, H. (1978): The mechanism of calf claudication: studies of simultaneous clearance of Tc99m from the calf and thigh. Br. J. Surg. 65: 204-209.

Ashcroft, M.T. & Serjeant, G.R. (1981): Growth, morbidity and mortality in a cohort of Jamaican adolescents with sickle cell anemia. W. Ind. Med. J. 30: 197-201.

Barnes, R.W. (1979): Non invasive diagnostic techniques in peripheral vascular. Am. Heart J. 97: 241-258.

Benz, E.J. & Forget, B.G. (1974): The biosynthesis of hemoglobin. Semin. Hematol. 11: 463-523.

Beohar, P.C., Gupta, D.K. & Nivsarker, V.G. (1963): Sickle cell disease with leg ulcers. J. Indian Med. Ass. 40: 495-497.

Borgstrom, P. (1984): An evaluation of the metabolic interaction with myogenic vascular reactivity during blood flow autoregulation. Acta Physiol. Scand. 122: 275-281.

Brown, J.S. & Middlemiss, J. H. (1956): Bone changes in tropical ulcer. Br. J. Radiol. 29: 213-217.

Browse, N.L. & Burnand, K.G. (1982): The cause of venous ulceration. Lancet 2: 243-245.

Bunn, H.F., Forget, B.G. & Ranney, H.M. (1977): Human hemoglobins. W.B. Saunders Company Philadelphia, London.

Chasis, J.A., Mohandas, N. & Shohet, S.B. (1985): Erythrocyte membrane rigidity induced by glycophorin A-ligand interaction. Evidence for a ligand-induced association between glycophorin A and skeletal proteins. J. Clin. Invest. 75: 1919-1926.

Chien, S. (1987): Red cell deformability and its relevance to blood flow. Ann. Rev. Physiol. 49: 177-192

Chien, S. & Lipowsky, H.H. (1984): Capillary circulation in sickle cell anemia. Int. J. Microcirc. Clin. Exp. 3: 493-498.

Clark, L.J., Chan, L.S., Powards, D.R. & Baker, R.F. (1981): Negative charge distribution and density on the surface of oxygenated normal and sickled red cells. Blood 57: 675-680.

Cook, J.E. & Meyer, J. (1915): Severe anemia with remarkable elongated and sickle-shaped red blood cells and chronic leg ulcer. Arch. Intern. Med. 16: 644-651.

Covitz, W., Eubig, C. Balfour, I.C., Jerath, R., Alpert, B.S., Strong, W.B. & DuRant, R.H. (1983): Exercise-induced cardiac dysfunction in sickle cell anemia. A radionuclide study. Am. J. Cardiol. 51: 570-575.

Cummer, C.L. & La Rocco, C.G. (1939): Ulcers on the legs in sickle cell anemia. Arch. Dermatol. Syphilol. 40: 459-460.

Cutajar, C.L., Brown, N.J.G. & Marston, A. (1971): Muscle blood-flow studies by the technetium (Tc99m) clearance technique in normal subjects and in patients with intermittent claudication. Brit. J. Surg. 58: 532-537.

de Jong, P.E. (1985): Sick cell nephropathy: New insights into its pathophysiology. Kidney Int 27: 711-717.

de Jong, P.E., Sewrajsingh, G.H., Schouten, H., Donker, A.J.M. & Statius van Eps, L.W. (1980): The influence of indomethacin on renal haemodynamics in sickle cell anemia. Clin. Sci. 59: 245-250.

Dormandy, J.A., Hoare, E., Colley, J. Arrowsmith, D.E. & Dormandy, T.L. (1973): Clinical, haemodynamic, rheological, and biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication. Br. Med. J. 8: 576-583.

Duling, B.R. & Klintzman, B. (1980): Local control of microvascular function: role in tissue oxygen supply. Annu. Rev. Physiol. 42: 373-380.

Early, P.J., Muhammad, A.R., Sodee, D.B. (1979): Textbook of Nuclear Medicine Technology. Ed , St Louis.

Engelhart, B.M & Kristensen, J.K. (1983): Evaluation of cutaneous blood flow responses by Xe133 washout and a laser-dopple flowmeter. J. Invest. Dermatol. 80: 12-15.

Ennis, J.T., Gueri, M.C. & Serjeant, G.R. (1972): Radiological changes associated with leg ulcers in the tropics. Br. J. Radiol. 45: 8-14.

Etteldorf, J.N., Smith, J.D., Tuttle, A.H. & Diggs, L.W. (1955): Renal hemodynamic studies in adults with sickle cell anemia. Am. J. Med. 18: 243-248.

Gabuzda, T.G. (1975): Sickle cell leg ulcers: current pathophysiologic concepts. Int. J. Dermatol. 14: 322-325.

Grant, R.T. (1938): Observations on the blood circulation in voluntary muscle in man. Clin. Sci. 3: 157-162.

Gueri, M. & Serjeant, G.R. (1970): Leg ulcers in sickle cell anemia. Trop. Geogr. Med. 22: 155-160.

Guyton, A.C. (1986): Textbook of Medical Physiology. Ed W.B. Saunders Company, Philadelphia.

Herrick, J.B. (1910): Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch. Intern. Med. 6: 517-521.

Hebbel, R.P., Boogaerts, M.A.B., Eaton, J.W. & Steinberg, M.H. (1980a): Erythrocyte adherence to endothelium in sickle cell anemia. N. Eng. J. Med. 302: 992-996.

Hebbel, R.P., Eaton, J.W. Steinberg, M.H. & White, J.G. (1982): Erythrocyte/endothelial interactions in the pathogenesis of sickle cell disease: A "real logical" assessment. Blood Cells 8: 163-173.

Hebbel, R.P., Moldow, C.F. & Steinberg, M.H. (1981): Modulation of erythrocyte-endothelial interactions and the vasocclusive severity of sickling disorders. Blood 58: 947-953.

Hebbel, R.P., Yamada, O., Moldow, C.F., Jacob, H.S. White, J.G. & Eaton, J.W. (1980b): Abnormal adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium. J. Clin. Invest. 65: 154-159.

Hoffman, J.I.E. (1984): Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. Circulation 70: 153-159.

Hoover, R., Rubin, R., Wise, G. & Warren, R. (1979): Adhesion of normal and sickled erythrocytes to endothelial monolayer cultures. Blood 54: 4-10.

Hutz, M.H. & Salzano, F.M. (1983): Sick cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil: Demographic, clinical and laboratory data. Braz. J. Med. Res. 16: 219-226.

Kaul, D.K., Fabry, M.E., Windisch, P., Baez, S. & Nagel, R.L. (1983): Erythrocytes in sickle cell anemia are heterogeneous in their rheological and hemodynamic characteristics. J. Clin. Invest. 72: 22-31.

Keidan, A.J. & Stuart, J. (1987): Rheological effects of bed rest in sickle cell disease. J. Clin. Pathol. 40: 1187-1188.

Kennedy, A.P., Williams, B., Meydrech, E.F. & Steinberg, M. H. (1988): Regional and temporal variation in oscillatory blood flow in sickle cell disease. Am. J. Hematol. 28: 92-94.

Kety, S.S. (1948): Quantitative measurement of regional circulation by the clearance of radioactive sodium. Am. J. Med. Sci. 215: 352-353.

Kety, S.S. (1949): Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium. Am. Heart J. 38: 321-328.

Kety, S.S. (1951): The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. Pharmacol. Rev. 3: 1-31.

Klug, P.P. & Lessin, L.S. (1977): Microvascular blood flow of sickled erythrocytes. Blood Cells 3: 263-272.

Kontos, H.A., Richardson, D.W. & Patterson, J.L. (1966): Blood flow and metabolism of forearm muscle in man at rest and during sustained contraction. Am. J. Physiol. 211: 869-876.

Kristensen, J.K. (1979): Local regulation of digital blood flow in generalized scleroderma. J. Invest. Dermatol. 72: 235-240.

LaCelle, P.L. (1977): Oxygen delivery to muscle cells during capillary occlusion by sickled erythrocytes. Blood Cells 3: 273-282.

Larsen, A. & Lassen, N.A. (1966): Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. Lancet 2: 1093-1095.

Lassen, N.A. & Kampp, M. (1965): Calf muscle blood flow during walking studied by the xenon-133 method in normals and in patients with intermittent claudication. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 17: 447-453.

Lassen, N.A., Lindbjerg, J. & Munck, O. (1964): Measurement of blood-flow through skeletal muscle by intramuscular injection of xenon-133. Lancet 1: 686-689

Lehmann, H. & Huntsman, P.G. (1974): Man's Haemoglobins. North-Holland Publishing Co, Amsterdam.

Levin, W.C., Gregory, R & Bennett, A. (1947): The effect of chronic anemia on renal function as measured by inulin and diodrast clearances. J. Lab. Clin. Med. 59: 792-798.

Manfredi, F., Spoto, A.P., Saltzman, H.A. & Sieker, H.O. (1960): Studies of peripheral circulation during sickle cell crisis. Circulation 22: 602-607.

Mason, V.R. (1922): Sickle cell anemia. JAMA 79: 1318-1320.

Mehta, P. & Mehta, J. (1980): Abnormalities of platelet aggregation in sickle cell disease. J. Pediatr. 96: 209-214.

Miller, D.M., Winslow, R.M., Klein, H.G., Wilson, W.C., Brown, F.L. & Statham, N.J. (1980): Improved exercise performance after exchange transfusion in subjects with sickle cell anemia. Blood 56: 1127-1131.

Mohandas, N. & Evans, E. (1984): Adherence of sickle erythrocytes to vascular endothelial cells: Requirement for both cell membrane changes and plasma factors. Blood 64: 282-287.

Morgan, A.G. (1982): Proteinuria and leg ulcers in homozygous sickle cell disease. J. Trop. Med. Hyg. 85: 205-208.

Morgan, A.G. (1985): Sick cell leg ulcers. Int. J. Dermatol. 24: 643-644.

Morgan, A. G. & Serjeant, G.R. (1981): Renal function in patients over 40 with homozygous sickle cell disease. Br. Med. J. 282: 1181-1186.

Nagpal, K.C., Goldberg, M.F. Rabb, M.F. (1977): Ocular manifestations of sickle cell diseases. Surv. Ophthalmol. 21: 391-411.

Oforu, M.D., Castro, O. & Alarif, L. (1987): Sick cell leg ulcers are associated with HLA-B35 and Cw4. Arch. Dermatol. 123: 482-484.

Olsson, R.A. (1981): Local factors regulanting cardiac and skeletal muscle blood flow. Annu. Rev. Physiol. 43: 385-397.

Pauling, L., Itano, H.A., Singer, S.J. & Wells, I.C. (1949): Sick cell anemia, a molecular disease. Science 110: 543-550.

Pembrey, M.E., Mac Wade, P. & Weatherall, D.J. (1972): Reliable routine estimation of small amounts of foetal haemoglobin by alkaly desnaturation. J. Clin. Pathol. 25: 738-742.

Perrine, R.P., Pembrey, M.E., John, P., Perrine, S. & Shoup, F. (1978): Natural history of sickle cell anemia in Saudi Arabs. A study of 270 subjects. Ann. Intern. Med. 88: 1-6.

Ramalho, A.S. (1986): As hemoglobinopatias hereditárias. Um problema de saúde pública no Brasil. Ed Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto.

Richardson, S.G.N., Matthews, K.B., Stuart, J., Geddes, A.M. & Wilcox, R.M. (1979): Serial changes in coagulation and viscosity during sickle cell crisis. Br. J. Haematol. 41: 95-101.

Rodgers, G.P., Schechter, A.N., Noguchi, C.T., Klein, H.G., Nienhuis, A.W. & Bonner, R.F. (1984): Periodic microcirculatory flow in patients with sickle cell disease. N. Engl. J. Med. 311: 1534-1538.

Serjeant, G.R. (1974): Leg ulceration in sickle cell anemia. Arch. Intern. Med. 133: 690-694.

Serjeant, G.R. (1985): Sickle cell disease. Ed Oxford University Press, New York.

Tonnesen, K.H. (1968): Muscle blood flow during exercise in intermittent claudication. Circulation 37: 402-410.

Vargas, F.F. & Blackshear, G.L. (1982): Vascular resistance and transit time of sickle red blood cells. Blood Cells 8: 139-145.

Washburn, R.E. (1911): Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Virginia Med. Semimonthly 15: 490-493, referido em Serjeant, G.R. (1985): Sickle cell disease. Ed Oxford University Press, New York.

Weatherall, D.J. & Clegg, B. (1983): The thalassemia syndrome. 3rd edn, Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Wolfort, F.G. & Krisek, T.J. (1969): Skin ulceration in sickle cell anemia. Plast. Reconstr. Surg. 43: 71-77.

Yao, S.T. (1970): Haemodynamic studies in peripheral arterial disease. Brit. J. Surg. 57: 761-766.

Zago, M.A., Costa, F.F. & Bottura, C. (1982): Teste de solubilidade quantitativo modificado em hemolisados normais e em variantes de hemoglobina. Rev. Paul. Med. 100: 15-17.

Zago, M.A., Costa, F.F., Ismael, S.J. & Bottura, C. (1983a): Enfermedades drepanocíticas en una población brasileña. Sangre 28: 191-198.

Zago, M.A., Costa, F.F., Tone, L.G. & Bottura, C. (1983b): Hereditary hemoglobin disorders in a Brazilian population. Hum. Hered. 33: 125-129.

Zatz, R. & Brenner, B.M. (1986): Pathogenesis of diabetic microangiopathy: The hemodynamic view. Am. J. Med. 80: 443-453.