



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE  
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE Mestrado Integrado em Medicina**

**ANA LUÍSA CABRAL BETTENCOURT**

***HEMANGIOMA CUTÂNEO INFANTIL – NOVAS OPÇÕES  
TERAPÊUTICAS***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DRA. MARIA MARGARIDA MARTINS GONÇALO**

**MARÇO 2014**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina

Ano letivo 2013/2014

## **HEMANGIOMA CUTÂNEO INFANTIL – NOVAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS**

Ana Luísa Cabral Bettencourt

Correio eletrónico: ana.bettencourt.89@gmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III, Ciências da Saúde - Azinhaga  
de Santa Comba, Celas-3000-518 Coimbra – Portugal

## Índice

Resumo .....	4
Abstract.....	6
Lista de Abreviaturas.....	8
1. Introdução .....	10
2. Materiais e Métodos .....	13
3. Definição e Classificação .....	14
4. Etiopatogênese .....	16
5. Características Clínicas.....	19
a. Complicações .....	20
6. Diagnóstico Diferencial.....	26
7. Tratamento .....	30
a. TRATAMENTO CLÁSSICO .....	31
I. Terapêutica Médica .....	31
II. Terapêutica Cirúrgica .....	36
b. NOVOS TRATAMENTOS .....	39
I. Terapêutica Médica .....	39
c. TERAPÊUTICA COMBINADA .....	52
d. TRATAMENTO DE SITUAÇÕES ESPECIAIS.....	52
8. Casos Clínicos .....	55
9. Conclusão.....	60
10. Agradecimentos.....	63
11. Referências Bibliográficas.....	64

## Resumo

**Introdução:** O hemangioma infantil é a neoplasia vascular benigna mais comum na infância. Caracteriza-se por uma rápida proliferação após o nascimento, seguida de uma involução espontânea, em alguns casos associada a cicatrizes residuais desfigurantes ou complicações. Não se conhecem completamente os mecanismos pelo qual o hemangioma infantil se desenvolve tornando-se um desafio o seu tratamento. As opções terapêuticas atuais são os corticosteróides, interferão  $\alpha$ , vincristina, ciclofosfamida, imiquimod,  $\beta$ -bloqueantes, sirolimus e o tratamento cirúrgico.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada uma pesquisa detalhada da literatura consagrada e indexada, centrada em artigos de referência da Pubmed, relativamente ao hemangioma infantil, suas características clínicas e evolutivas, complicações potenciais ou associações a síndromes complexos e as diferentes opções terapêuticas. São ainda apresentados dois casos exemplificativos do uso de propranolol no tratamento do hemangioma infantil do Serviço de Dermatologia dos CHUC.

**Desenvolvimento:** O hemangioma infantil apesar do seu comportamento benigno, na maioria dos casos associa-se a co-morbilidades e frequentes complicações graves. Como tal a otimização de um tratamento eficaz e seguro é de grande importância nestas situações. Os  $\beta$ -bloqueantes têm-se tornado gradualmente os fármacos de primeira linha no tratamento dos hemangiomas infantis, devendo ser realizada uma monitorização dos sinais vitais aquando da sua introdução gradual de modo a reduzir os efeitos secundários. A utilização de formas tópicas tem mostrado uma menor frequência de efeitos secundários, contudo a sua eficácia encontra-se mais limitada. As restantes terapêuticas têm caído em desuso, pelos efeitos secundários que acarretam e não apresentarem tão bons resultados. O tratamento cirúrgico continua ainda sendo uma opção terapêutica bastante viável, sendo inclusive recomendada atualmente em associação com o propranolol, otimizando os resultados de ambos.

**Conclusão:** O hemangioma infantil e, em particular, o seu tratamento, têm sido objeto de investigação recente, o que tem permitido um avanço marcado em relação às possibilidades terapêuticas nestas crianças, mas tem também trazido alguma luz sobre a patogenia desta neoplasia benigna da criança.

**Palavras-Chave:** Hemangioma cutâneo infantil, tratamento, Corticosteróides,  $\beta$ -bloqueantes, Propranolol, Cirurgia a LASER.

## **Abstract**

**Introduction:** Infantile haemangiomas are the most common benign vascular tumors in children. Usually, they have a rapid proliferation in neonatal period, followed by a spontaneous involution and residual scars or, occasionally, associated complications. Mechanisms involved in their development are not completely understood and, therefore, it is a real challenge to treat them. Treatment options include corticosteroids, interferon  $\alpha$ , vincristine, cyclophosphamide, imiquimod,  $\beta$ -blockers, rapamycin and surgery.

**Materials and Methods:** We performed a detailed survey of the literature devoted and indexed, centered on the Pubmed reference articles on infantile haemangioma, particularly on its clinical characteristics and evolution, potential complications and associated syndromes, and therapeutic perspectives. Two cases of infantile haemangiomas successfully treated with propranolol from the Service of Dermatology of CHUC are reported.

**Development:** Despite its benign behavior, infantile haemangiomas in some cases are associated with co-morbidities and serious complications. The optimization of a safe and effective treatment is of great importance in these situations. Although their mechanism of action in this setting is not completely understood,  $\beta$ -blockers have gradually become the first line therapy in management of infantile haemangiomas. Monitoring of vital signs should be performed while propranolol is initially administered in order to reduce its side effects. The use of topical forms has shown a lower incidence of side effects, but their effectiveness is limited. The other treatment options have fallen into disuse, due to their side effects and reduced efficacy. Surgery or LASER therapy still remains a viable option, namely in association with propranolol to optimize the results.

**Conclusion:** Infantile haemangioma and, particularly, its treatment, have been the object of an extensive investigation, allowing considerable advances in the therapeutic options

in these children and bringing new insights into the pathophysiology of this benign vascular tumor of childhood.

**Key-Words:** Infantile haemangioma, treatment, corticosteroids, beta-blockers, propranolol, LASER surgery

## **Lista de Abreviaturas**

Angio-RMN - Angio-ressonância magnética

AVC – Acidente vascular cerebral

*b*FGF - Fator de crescimento de fibroblastos básico

CAE - canal auricular externo

CHUC - Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

CIVD – coagulação intravascular disseminada

ECG - eletrocardiograma

FDA – food and drug administration

FGFR-4 - Recetor 4 do fator de crescimento de fibroblastos

GLUT-1 – Marcador imunohistoquímico transportador de glucose 1

HIF-1 - fator indutor da hipoxia-1

IFN- $\alpha$  – Interferão alfa

LUMBAR, PELVIS e SACRAL – Síndromes que associam hemangiomas cutâneos infantis da região inferior do corpo a alterações congénitas locais.

MAPKinase - mitogen-activated protein kinase

mRNA - RNA mensageiro

PDGFR- $\beta$  - Recetor  $\beta$  do fator de crescimento derivado das plaquetas

PDL – Pulsed dye laser

PHACES – Síndrome que associa hemangiomas cutâneos infantis da face a alterações cerebrovasculares, cardiovasculares, visuais e torácicas.

Pi3K - fosfoinositida-3 cinase

RICH - Hemangioma congénito de involução rápida

RMN - Ressonância Magnética

SIDA – Síndrome de imunodeficiência humana adquirida

TLR-9 - Toll-like recetor-9

TC – Tomografia computadorizada

VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular

VEGF- $\alpha$  - Fator de crescimento do endotélio vascular alfa

VEGFR-3 - Recetor 3 do fator de crescimento do endotélio vascular

## 1. Introdução

O hemangioma infantil é a neoplasia vascular benigna mais comum na infância, surgindo em cerca de 4-10% dos recém-nascidos.<sup>1-19</sup>

São na maioria dos casos lesões únicas,<sup>20</sup> que se distribuem principalmente pelo tronco e face, menos frequentemente localizam-se nas extremidades.<sup>21</sup>

Apresentam-se como uma mancha rosada localizada, de bordos esbatidos<sup>2-6</sup> que rapidamente aumenta de volume e adquire uma coloração mais avermelhada.

Os hemangiomas infantis podem ser classificados tendo em conta o grau de invasão das camadas subcutâneas, como superficiais, profundos e mistos e quanto à sua morfologia clínica, como localizados, segmentares ou indeterminados.<sup>1,2,8,22</sup> Evoluem de forma não linear, em três fases, uma fase proliferativa, de rápido crescimento nas primeiras semanas de vida, estando completo na sua maioria aos 3 meses de idade, seguido de uma involução espontânea que se inicia por volta dos 12 meses e por último o hemangioma é substituído por tecido fibroadiposo.<sup>1-4,7-9,22-24</sup>

As crianças mais afetadas por estas neoplasias vasculares são prematuros, do sexo feminino, raça caucasiana, gravidez gemelar e baixo peso à nascença.<sup>1-5,7,10-12,21-23</sup>

Continua ainda por esclarecer a patogénese dos hemangiomas, existindo diversas teorias.<sup>2</sup> Pensa-se que o hemangioma infantil terá origem nas células estaminais embrionárias, pelo facto de manterem o marcador imunohistoquímico transportador de glucose 1 (GLUT-1).<sup>2,5,8,25</sup> Durante a sua proliferação, ocorre a expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) que desempenha um papel importante na diferenciação do precursor celular em células endoteliais do hemangioma, e após esta diferenciação colabora na ativação celular cíclica que induz a proliferação, regressão e involução das células endoteliais.<sup>2,6,12</sup> Outra hipótese é o envolvimento do sistema renina-angiotensina, que devido à alteração dos níveis

de renina durante o período pós-natal, induz as diferentes fases de evolução do hemangioma.<sup>2,24</sup>

A maioria dos hemangiomas infantis são de natureza benigna, e têm uma regressão espontânea não necessitando de tratamento, contudo alguns associam-se a grande morbidade, com alterações estéticas desfigurantes ou complicações graves que exigem medidas terapêuticas.<sup>1,2-11,13-16,21-24,26-27</sup> O tratamento deve-se iniciar durante a fase proliferativa, de modo a ocorrer o início de uma involução precoce evitando alterações permanentes.<sup>2-4,13,22</sup>

Os **tratamentos clássicos** utilizados incluem os corticosteróides, imunossupressores como interferão  $\alpha$ , vincristina e ciclofosfamida, imiquimod e o tratamento cirúrgico.<sup>2,5-6,10-11,13-15,17,21,23-24,26-28</sup> Contudo, atualmente surgem **novas opções**, o grupo que tem demonstrado grande eficácia são os  $\beta$ -bloqueantes, sendo o mais mediático o propranolol, mas também o nadolol, atenolol e timolol e o sirolimus.<sup>2,5-6,11,13-15,17,21,23-24,26-28</sup>

Face ao achado acidental da eficácia dos  $\beta$ -bloqueantes como tratamento eficaz para o hemangioma infantil, é necessário a comparação destes com as opções terapêuticas até à data utilizadas, tendo em conta a sua eficácia e segurança, preconizando a melhor opção.

Neste âmbito, os objetivos principais deste trabalho incluem um enquadramento inicial acerca da definição e classificação do hemangioma infantil, com uma breve exposição de algumas das teorias da sua etiopatogénese, além da clínica e possíveis complicações. Seguidamente será abordado o diagnóstico diferencial do hemangioma infantil, permitindo um correto diagnóstico para um início precoce do tratamento. Numa fase posterior, serão referenciados vários dos tratamentos do hemangioma infantil conhecidos e utilizados até 2008 e os novos tratamentos preconizados. Para tal é realizada uma avaliação das vantagens/benefícios dos

tratamentos clássicos mais utilizados como os corticosteróides e tratamento cirúrgico e dos novos tratamentos com  $\beta$ -bloqueantes comparando a sua eficácia sistémica e tópica.

## **2. Materiais e Métodos**

Inicialmente foi realizada uma pesquisa generalizada na Pubmed intitulada “Hemangioma infantil tratamento”, da qual se obtiveram 161 artigos, com ativação de uma filtragem para o tipo de artigo (revisão, editorial, guidelines, meta-análises, artigos de jornal e ensaios clínicos), ano de publicação (últimos 10 anos), idioma (inglês) e estudos executados em humanos. Destes foram selecionados cerca de 25 pelo nome do artigo e leitura dos respectivos abstracts. Posteriormente foram efetuadas pesquisas mais detalhadas, designadamente “Hemangioma infantil e propranolol”, “Hemangioma infantil e corticosteróides”, “Hemangioma infantil e interferão  $\alpha$ ”, “Hemangioma infantil e cirurgia a laser” “Hemangioma infantil e sirolimus”, “Síndrome de Kasabach-Merrit” e “Síndrome Sturge-Weber”. Cerca de 40 artigos foram selecionados para o desenvolvimento deste tema.

Foram também selecionados dois casos clínicos exemplificativos do uso do propranolol no tratamento do hemangioma infantil na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Serviço de Dermatologia dos CHUC, em colaboração com o Hospital Pediátrico dos CHUC.

### 3. Definição e Classificação

O hemangioma infantil é a neoplasia vascular benigna mais comum na infância, surgindo em cerca de 4-10% dos recém-nascidos.<sup>1-19</sup>

Os hemangiomas infantis são, na sua maioria, indetectáveis à nascença, seguindo-se uma rápida proliferação durante as primeiras semanas de vida e posterior involução espontânea gradual.<sup>1,3-4,6-9,14,16-17,22-24</sup> A resolução das lesões ocorrem em 76% das crianças até aos 7 anos, tendo apenas 50% destas vestígios como telangiectasias ou cicatrizes.<sup>1</sup>

As crianças com maior risco de desenvolver hemangiomas infantis são sobretudo prematuros, do sexo feminino, raça caucasiana, gravidez gemelar e baixo peso à nascença.<sup>1-5,7,10-12,21-23</sup>

A classificação dos hemangiomas infantis pode ter em conta o grau de invasão das camadas subcutâneas e a sua morfologia clínica (Tabela 1).<sup>22</sup>

**Tabela 1: Classificação dos Hemangiomas<sup>22</sup>**

Grau de invasão das camadas subcutâneas	Morfologia Clínica
<b>Superficial</b>	<b>Localizados ou focais</b>
<b>Profundo</b>	<b>Segmentares</b>
<b>Misto</b>	<b>Indeterminados</b>

Relativamente ao grau de invasão das camadas subcutâneas, na maioria dos casos é possível distingui-los pela cor. Os hemangiomas *superficiais* (50-60%), que afetam apenas a derme, adquirem um aspeto de pápula ou placa vermelho vivo e os hemangiomas *profundos* (15%) que invadem a camada adiposa, surgem como um nódulo azulado, tendo os *mistos* (25-35%) ambas as características.<sup>1-2,8,11,24</sup> Podem-se classificar morfológicamente em hemangiomas *localizados* ou *focais*, se bem delimitados, e *segmentares* quando abrangem um dado território, sendo estes últimos frequentemente associados a um maior risco de complicações.<sup>1,2,8,18,24</sup>

Os hemangiomas segmentares têm as mesmas características imunohistoquímicas e moleculares dos restantes hemangiomas, contudo o padrão de distribuição das lesões e a maior associação a alterações estruturais sugerem um erro precoce no desenvolvimento embriológico que permite o crescimento das células progenitoras do hemangioma.<sup>8,18</sup>

Os hemangiomas infantis surgem habitualmente isolados, mas em 30% dos casos existem múltiplas lesões, variando entre 2 a 10 lesões. Quando em número superior a 10 passa a designar-se por hemangiomatose, sendo estes hemangiomas na sua maioria pequenos e multifocais.<sup>20</sup>

Os hemangiomas múltiplos associam-se a maior risco de desenvolver hemangiomas internos, tornando-se assim crucial que, em crianças com hemangiomatose se realize uma pesquisa sistemática de hemangiomas internos.<sup>20</sup> O hemangioma hepático, é o hemangioma infantil com localização extracutânea mais comum, pode ser assintomático e não necessitar de tratamento ou pode colocar em risco a vida da criança, principalmente por insuficiência cardíaca congestiva com elevada fração de ejeção.<sup>20,23</sup>

Os hemangiomas infantis são na maioria dos casos de natureza benigna, não necessitando de intervenção. Contudo, hemangiomas de maiores dimensões, de localização facial (nomeadamente que ocupam as vias aéreas e globo ocular) ou localizados em órgãos vitais exigem medidas terapêuticas, que evitam o desenvolvimento de complicações graves e a colocação da vida da criança em risco.<sup>1,3-11,13-16,22-24,26-27</sup> Mesmo os hemangiomas benignos associam-se a grande morbidade, afetando significativamente a qualidade de vida dos pais e da criança. A sensação de perda de controlo, ansiedade, culpa, mágoa e preocupação dos pais associam-se a perda de auto-estima ou “*bullying*” nas crianças, quando têm dismorfias visíveis. A identificação destas situações é importante, permitindo que estes casos sejam encaminhados precocemente para início do tratamento durante a janela ótima.<sup>3,6,23</sup>

#### 4. Etiopatogénese

Os hemangiomas infantis sofrem uma rápida proliferação durante as primeiras semanas de vida com posterior involução espontânea.<sup>1,3-4,6,10,14,16-17,22,24</sup> Esta evolução pode ser dividida e caracterizada em três fases: proliferação, involução e uma fase de lesão cicatricial.<sup>2</sup>

A *fase proliferativa* inicia-se logo após o nascimento e pode durar até ao final do primeiro ano de idade, mas ocasionalmente, este período pode ser mais longo. Esta fase em que há um crescimento significativo do hemangioma caracteriza-se pela abundância de fatores proliferativos que induzem uma rápida produção de novos vasos sanguíneos a partir da diferenciação de células estaminais clonais primitivas em células endoteliais e pericitos.<sup>2,22</sup>

A *fase involutiva* segue-se à anterior e pode durar até alguns anos. Nesta fase há uma diminuição da velocidade de crescimento do hemangioma, ocorrendo a diferenciação e início da apoptose de células endoteliais, e posterior deposição de tecido fibroadiposo, mantendo-se ainda alguns vasos dilatados.<sup>2,22</sup>

Por fim o hemangioma é substituído por tecido fibroadiposo e ocorre uma diminuição do número de vasos e consequente redução do tamanho da lesão.<sup>2</sup>

A existência de uma *fase de plateau*, referida inicialmente, tem sido questionada pois, muitas vezes, as fases de proliferação e involução ocorrem simultaneamente. Ocorre um balanço dinâmico com alterações superficiais sugestivas de uma involução, como o esbatimento da cor, mas aparentemente os componentes inferiores ainda estão a proliferar.<sup>22</sup>

Contrariamente às restantes neoplasias vasculares ou malformações vasculares, os hemangiomas infantis mantêm o marcador imunohistoquímico transportador de glucose 1 (GLUT-1), o que vem apoiar a sua origem nas células estaminais embrionárias.<sup>2,5,8,25</sup> As células estaminais pluripotentes derivadas dos hemangiomas levam à formação de novos vasos sanguíneos positivos para GLUT-1. Estudos recentes realizados em modelos animais, colocam também a hipótese da origem dos hemangiomas em células estaminais endoteliais

multipotentes, pois a injeção destas células em animais imunodeficientes leva ao aparecimento de hemangiomas.<sup>2</sup>

Pensa-se que a via de sinalização *Notch* está implicada no desenvolvimento dos hemangiomas e mais especificamente na transição das células estaminais pluripotentes em células endoteliais. Mais tarde estas células irão proliferar por vasculogênese, havendo uma mobilização dos precursores das células endoteliais para os locais de formação de neovasos, seguindo-se a maturação celular.<sup>2,8,12,29</sup>

Quando se encontram em proliferação os hemangiomas expressam elevados níveis de proteínas angiogénicas, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Este fator de crescimento desempenha um papel importante na diferenciação do precursor celular em células endoteliais do hemangioma, e após esta diferenciação colabora na ativação celular cíclica que induz a proliferação, regressão e involução das células endoteliais. O reconhecimento do envolvimento destas vias de sinalização providenciam alvos potenciais para a terapêutica do hemangioma infantil, e explicam o efeito de alguns fármacos usados no seu tratamento, nomeadamente o efeito dos corticosteróides que inibem o VEGF.<sup>2,6,12</sup>

A maioria dos hemangiomas não tem transmissão hereditária. Estudos em gémeos mostraram que não existe evidência científica do aumento do risco de transmissão dos hemangiomas, não havendo diferença estatisticamente significativa entre gémeos monozigóticos dos dizigóticos. Existem casos raros de transmissão autossómica dominante ligada ao cromossoma 5q 31-33, na região que contém os genes do recetor 3 do fator de crescimento do endotélio vascular 3 (VEGFR-3), do recetor  $\beta$  do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR- $\beta$ ) e do recetor 4 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR-4).<sup>2,12</sup>

Existem outras teorias menos plausíveis que visam explicar a patogénese dos hemangiomas infantis, incluindo a existência de uma origem placentar ou hipoxia tecidual.<sup>2,8</sup> De acordo com a primeira pensa-se que ocorra a embolização de células placentares para o feto, *in útero*,

onde estas posteriormente se fixam e proliferam, mas não há dados de microquimerismo materno-fetal que apoiem esta teoria. Contudo, a seu favor temos o facto de, ao realizar uma biopsia das vilosidades coriônicas, aumentarmos 10 vezes o risco da criança ter um hemangioma no futuro, comparando com as crianças não submetidas a este procedimento. Esta técnica diagnóstica seria responsável por mover o trofoblasto fetal, induzindo uma embolização placentária e consequente transfusão materno-fetal.<sup>21</sup> Outro dado a favor desta teoria é o facto das células endoteliais do hemangioma infantil partilharem marcadores imunohistoquímicos com a microvasculatura da placenta, como GLUT-1 e outros antigénios placentares.<sup>5,21</sup> Após o nascimento, os restos de endotélio vascular e as células embrionárias mantêm uma proliferação mais rápida que o normal. Sendo que posteriormente, a proliferação do hemangioma é garantido pelo desequilíbrio entre a regulação dos fatores de crescimento endoteliais, por *feedback positivo* e os inibidores angiogénicos, por *feedback negativo*.<sup>21</sup>

A eficácia dos  $\beta$ -bloqueantes no tratamento do hemangioma infantil coloca ainda a hipótese do envolvimento do sistema renina-angiotensina no desenvolvimento dos hemangiomas. Nos primeiros dias de vida existem níveis circulantes elevados de renina, que começam a diminuir após o primeiro ano de vida, coincidindo com a involução do hemangioma.<sup>2,24</sup> Ainda, os  $\beta$ -bloqueantes provocam a diminuição da atividade da renina e, consequentemente, diminuição dos níveis de angiotensina II. Como esta é responsável pela ativação das células estaminais mesenquimatosas e sua secreção de VEGF, pensa-se que a redução dos valores de angiotensina II pelos  $\beta$ -Bloqueantes e consequente redução da produção de VEGF, levaria à inibição destas células mesenquimatosas e a sua diferenciação em adipócitos.<sup>2,24</sup>

Apesar de existirem diversas teorias, a patogénese dos hemangiomas infantis, sejam os superficiais ou profundos e segmentares ou focais, continua por esclarecer na sua íntegra.<sup>2</sup>

## 5. Características Clínicas

O hemangioma infantil à nascença pode não ser evidente, ou existir um rubor localizado ou uma mancha com bordos esbatidos.<sup>2-6</sup> Foram realizados estudos às fotografias de algumas crianças com apenas um dia de vida, concluindo-se que 65% destas apresentavam uma mancha percursora não valorizada pelos pais e que, passado 1 a 2 semanas, esta se tornava obvia.<sup>2-3</sup>

Têm uma localização preferencial no tronco e face, em 60% dos casos, só no tronco em 25% e nas extremidades em 15% das crianças.<sup>21</sup>

Estas lesões proliferam durante o primeiro ano de vida. Cerca de 80% dos hemangiomas completam o seu crescimento aos 5 meses e aos 9 meses a maioria atingiu o seu máximo de proliferação.<sup>2,4,13,22</sup> Dos hemangiomas que ainda se encontram na fase proliferativa aos 9 meses, 70% são hemangiomas mistos ou profundos e, quanto à morfologia, são hemangiomas segmentares ou indeterminados.<sup>22</sup>

O crescimento dos hemangiomas infantis ocorre de forma não linear, atingindo 80% do seu tamanho final em média aos 3 meses de idade.<sup>2-4,22</sup> A maior velocidade de crescimento ocorre entre as 5,5 e as 7,5 semanas, sendo que mesmo os que continuam a crescer, a velocidade de crescimento diminui antes dos 6 meses.<sup>2-4</sup> Os *hemangiomas profundos* têm tendência a iniciar o seu crescimento mais tardiamente e crescem durante um período de tempo mais longo, enquanto os *superficiais* iniciam a fase de involução mais precocemente.<sup>2,13,22</sup> Apesar das taxas de crescimento antes dos 6 meses tenderem a ser semelhantes nos hemangiomas *localizados* e *segmentares*, após este período, os hemangiomas *segmentares* tendem a ter maiores velocidades de crescimento e atingem maiores dimensões. Independentemente do tipo de hemangioma, todos duplicam virtualmente o seu tamanho nos primeiros dois meses de vida.<sup>2,4,22</sup>

Os hemangiomas estão confinados a um território predefinido, mantendo a sua forma e distribuição anatómica, crescendo em volume mais que em extensão radial.<sup>2,8,22</sup>

Clinicamente, os *hemangiomas segmentares* podem manifestar-se como mancha única, confluência de placas ou agrupamento de pequenas pápulas isoladas numa determinada área. No período neonatal estas surgem como uma mancha única, de aparência telangiectásica ou uma placa ligeiramente eritematosa, podendo ser facilmente confundida com os angiomas planos (as manchas vinho do Porto). Apenas na fase proliferativa, tornam-se mais volumosas, permitindo a sua identificação. Contudo, em alguns casos a proliferação é subtil, dificultando e atrasando o diagnóstico.<sup>18</sup>

Anteriormente pensava-se que a involução do hemangioma era completa, iniciando-se no primeiro ano de vida e prolongava-se até aos 10 anos de idade. Contudo, estudos recentes provaram que apenas uma pequena percentagem dos hemangiomas atingem uma regressão completa. A involução inicia-se por volta dos 12 meses sendo que 92% dos hemangiomas infantis atingem a sua máxima involução até aos 48 meses.<sup>2,4</sup>

### **a. Complicações**

Na sua evolução os hemangiomas podem gerar apenas deformidades cosméticas (Tabela 2) ou podem causar dor, perturbar funções vitais ou associar-se a alterações severas (Tabela 3).<sup>2</sup>

A maioria dos hemangiomas infantis são limitados, contudo alguns podem ocasionar ulceração com dor, hemorragias e infeção secundária, cicatrizes, hemorragia recorrente e insuficiência cardíaca congestiva. Podem ainda desenvolver complicações graves quando localizados em áreas de maior risco como nas vias aéreas, globo ocular ou órgãos vitais ou quando são hemangiomas de grandes dimensões.<sup>1,4,6,9-11,13,23,26</sup>

As tabelas seguintes enumeram os hemangiomas de alto risco e que necessitam de avaliação e tratamento precoce.

**Tabela 2 - Hemangiomas desfigurantes<sup>2-3</sup>**

<b>Hemangiomas potencialmente desfigurantes ou associados a defeitos cosméticos</b>	
Dimensões > 0,5cm e localização à frente, glabella ou centro da face	
Nariz (telangiectasias residuais e alterações da cartilagem <sup>15</sup> )	
Pavilhão auricular (hipertrofia do pavilhão auricular, destruição da cartilagem, otites ou surdez <sup>21</sup> )	
Supracílio e pálpebra	
Lábios e região perioral (pode ulcerar ou deixar cicatriz, interferir com a sucção e alimentação)	
Prega do pescoço (pode ulcerar ou deixar cicatriz)	
Qualquer hemangioma superficial de maior diâmetro em áreas habitualmente expostas	

**Tabela 3: Hemangiomas com deformações não cosméticas<sup>2-3</sup>**

<b>Hemangiomas infantis com potenciais sequelas</b>	
<b>Lábios, região perioral</b>	Dor, dificuldade de alimentação e ulceração
<b>Perianal e Perineal</b>	Ulceração, dor severa
<b>Periocular</b>	Ambliopia devido à oclusão dos eixos visuais, astigmatismo, estrabismo ou amaurose
<b>Face (lesões segmentares)</b>	Possível associação a síndrome PHACES
<b>Área da barba</b>	Elevado risco de hemangioma na via aérea e possível obstrução
<b>Hemangioma isolado na via aérea</b>	Estridor e risco de vida por obstrução
<b>Lombo-sagrado, Perineal</b>	Síndrome LUMBAR (SACRAL ou PELVIS)
<b>Hemangiomas Múltiplos (&gt; 10)</b>	Risco de hemangiomas viscerais (Hemangiomas hepáticos que levam a falência cardíaca com elevada fração de ejeção, hipotireoidismo de consumo, insuficiência hepática, síndrome do compartimento abdominal.)

Esta divisão tem interesse clínico na decisão de manter apenas vigilância ou tratar os hemangiomas, principalmente antes de desenvolverem lesões sérias e permanentes.<sup>2</sup>

Por vezes os hemangiomas infantis surgem associados a outras malformações congénitas que na sua globalidade constituem síndromes.<sup>2,28</sup> Existem dados que permitem suspeitar destas morbidades, nomeadamente os hemangiomas infantis segmentares, quando localizados na face, são potenciais indicadores da síndrome PHACES (Figura 1).<sup>2,26,30</sup>

Esta síndrome caracteriza-se por:

- Alterações da fossa posterior, presentes à nascença (P);
- Hemangiomas (H);
- Lesões arteriais (A);
- Alterações cardíacas (C);
- Alterações oculares (E);
- Fenda esternal ou rafe supra-umbilical (S).<sup>2,4,12,17,27,30</sup>



**Figura 1:** Imagem retirada de Solomon et al, de uma criança com síndrome de PHACES<sup>30</sup>

Contrariamente aos fatores de risco dos hemangiomas infantis, esta síndrome surge sobretudo em crianças de gravidezes de feto único, nascidas de termo e peso normal ao nascimento.<sup>2</sup>

Até ao momento não foi possível identificar nenhuma mutação genética ou cromossómica específica,<sup>12,30</sup> e como tal o diagnóstico da síndrome PHACES é baseado em critérios referidos na Tabela 4. Necessita da realização de estudo imagiológico apropriado incluindo a angio-ressonância magnética (angio-RMN) do cérebro, cervical e região superior do tórax para avaliação das alterações cerebrovasculares e dos ramos do arco aórtico, uma ecocardiografia para avaliação das alterações cardíacas estruturais e uma avaliação oftalmológica e neurológica.<sup>2,4,26</sup>

**Tabela 4: Critérios de Diagnóstico da síndrome PHACES<sup>2</sup>**

Possível Síndrome PHACES		
- Hemangioma Facial com diâmetro <5cm + 1 critério minor - Hemangioma na cabeça/pescoço + 1 critério major e 2 critérios minor - Sem hemangioma + 2 critérios major		
Síndrome PHACES		
Hemangioma facial <sup>a</sup> >5cm de diâmetro + 1 critério major ou 2 critérios minor		
Sistema	Critérios Major	Critérios Minor
<b>Cerebrovascular</b>	Artérias cerebrais principais anormais	Persistência de artérias embrionárias além da artéria trigeminal
<b>Estrutura cerebral</b>	Fossa posterior anormal	Lesões extra-axiais com alterações consistentes com hemangiomas intra-cranianos
<b>Cardiovascular</b>	Arco aórtico anormal	Defeito do septo ventricular ou do arco aórtico direito
<b>Ocular</b>	Alteração do segmento posterior	Alteração do segmento anterior
<b>Ventral ou linha média</b>	Defeito do esterno	Hipopituitarismo

<sup>a</sup> – Segmentos faciais como: área mandibular, face (região jugal), fronte, nariz e sulco nasolabial.

Uma das grandes complicações desta síndrome é o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, sobretudo até aos 18 meses, tornando-se assim crucial a sua deteção e início do tratamento precoces.<sup>2,4,17-18,26</sup>

Relativamente aos hemangiomas infantis de grandes dimensões (diâmetro  $\geq 2,5$ cm) localizados à linha média ou aos hemangiomas segmentares na região lombo-sagrada ou perineal, é importante a realização de um exame físico cuidado para, nestes casos, excluir uma síndrome LUMBAR.<sup>2,4,18,28</sup>

A Síndrome LUMBAR caracteriza-se por:

- Hemangiomas infantis na região lombo-sagrada ou perineal (L);
- Lipomas ou outras alterações cutâneas;
- Alterações urogenitais (refluxo ureteral, alterações da bexiga, hipospádias, escroto bífido e alterações vulvares) (U);
- Mielopatias (disrafismo, lipomielomeningocele e espinha bífida) (M);
- Deformidades ósseas (B);
- Malformações anorretais (imperfuração anal, fistula retovaginal, ânus anterior) (A);
- Alterações arteriais;
- Alterações renais (agenesia renal) (R).<sup>2,4,18,28</sup>

Anteriormente, foram designados pelos acrónimos PELVIS (hemangiomas perineais (P), malformações dos genitais externos (E), lipomielomeningocele (L), alterações vesico-renais (V), ânus imperfurado (I) e outras alterações cutâneas (S))<sup>4,18,27</sup> ou SACRAL (disrafismo (S), alterações anogenitais (A), alterações cutâneas (C), alterações renais e urológicas (R) e hemangiomas da região lombo-sagrada (L)), contudo o acrónimo LUMBAR, engloba ambos os anteriores, utilizando-se mais frequentemente esta nomenclatura.<sup>4,18</sup>

Quando suspeita de síndrome LUMBAR, se a criança tem idade inferior a 3 meses, devem realizar-se estudos imagiológicos (ecografia à coluna, abdómen e pélvis com doppler a cores). Caso não sejam encontradas alterações ou a criança tenha entre 3 a 6 meses, deve efetuar uma ressonância magnética (RMN) à coluna. A ecografia à coluna em crianças com idades superiores a 3 meses apresenta dificuldades na visualização da medula espinhal, pois já ocorreu a ossificação dos elementos posteriores das vertebrae lombares, optando-se assim pela RMN. Caso sejam detetadas alterações, para além de podermos diagnosticar uma síndrome LUMBAR, é importante a realização do estudo urodinâmico, para avaliação das alterações renais ou do trato urinário.<sup>4,18,28</sup>

Um dos riscos das alterações arteriais desta síndrome é a alteração do desenvolvimento do membro, podendo nos casos mais graves ser necessário recorrer à amputação.<sup>18</sup>

Outra síndrome associada aos hemangiomas infantis é a síndrome de Kasabach-Merrit. Caracteriza-se pela presença um tipo particular de hemangiomas com proliferação extensa, hemangioendotelioma kaposiforme associado a coagulopatia de consumo. O Hemangioendotelioma kaposiforme é uma forma rara de hemangioma com características histológicas benignas, porém apresentam um comportamento maligno com proliferação local e agressão vascular, associado a uma taxa de mortalidade de 20 a 40% na ausência de tratamento. A sua evolução é rápida, sendo a primeira suspeita diagnóstica o aparecimento de equimoses e petéquias, associadas à coagulopatia de consumo. Têm uma localização preferencial nas extremidades, contudo, perante um quadro de coagulopatia e na ausência de hemangiomas cutâneos, deve-se realizar uma RMN craniana, torácica e abdominal, com o intuito de pesquisar localizações viscerais (fígado, baço, pulmão, cérebro e intestino).<sup>31-32</sup> Laboratorialmente verifica-se uma trombocitopenia, por vezes com plaquetas  $<10.000\text{mm}^3/\text{L}$ , devido ao seu aprisionamento no interior do hemangioma, anemia, aumento do tempo de protrombina e da tromboplastina parcial, diminuição dos níveis de fibrinogénio e aumento dos produtos de degradação da fibrina.<sup>31-33</sup> Presume-se que a principal causa de morte seja a coagulação intravascular disseminada (CIVD), devido ao rápido consumo de plaquetas e fibrinogénio nos capilares do hemangioma.<sup>31-32</sup>

## 6. Diagnóstico Diferencial

Existem diversas marcas vasculares de nascença, sendo importante distinguir entre tumor vascular ou malformações vasculares para escolher a orientação terapêutica mais adequada.

Em 1982, Mulliken e Glowacki propuseram uma tabela que permite efetuar a divisão entre hemangioma e malformação vascular. (Tabela 5)<sup>1,8,12</sup>

**Tabela 5:** Tabela de distinção entre hemangioma e marcas vasculares de nascimento de Mulliken e Glowacki<sup>1</sup>

	<b>Hemangioma</b>	<b>Malformações Vasculares</b>
<b>Histologia</b>	Proliferação anormal de células endoteliais	Turnover das células endoteliais normal
<b>Presentes à nascença</b>	Presente em 40% das crianças à nascença, mas habitualmente como uma mancha vermelha	Presente, mas nem sempre visível clinicamente
<b>Evolução</b>	Crescimento rápido após o nascimento e involução lenta	Crescimento proporcional ao crescimento da criança ao longo da vida
<b>Ratio Feminino: Masculino</b>	3:1	1:1

De entre as malformações vasculares destacam-se os angiomas planos (“*Salmon Patch*”), manchas vinho do Porto (“*Naevus flammeus*”),<sup>1</sup> malformações arteriovenosas e malformações vasculares.<sup>24</sup>

Os *angiomas planos* estão relacionados com a imaturidade da vasculatura, surgem em 20 a 60% das crianças. Distinguem-se do hemangioma devido à sua cor rosa pálido a vermelho vivo, apresentam bordos mal definidos e esbranquiçados e tornam-se mais proeminentes com o choro e o esforço. Localizam-se principalmente na fronte, glabella, pálpebra superior e nuca. Evoluem para a cura espontaneamente, sem necessidade de tratamento.<sup>1</sup>

As *manchas vinho do Porto* têm uma incidência de 0,3%. Localizam-se em qualquer local do corpo, mas a maioria encontra-se na face, seguindo o trajeto do nervo trigêmeo, e pescoço.

Surgem unilateralmente como uma mácula vermelho-violeta homogênea, que atinge por vezes as mucosas. Ao longo do tempo estas manchas vão escurecendo e tornam-se infiltradas e volumosas.<sup>1,12,24</sup> Embora a principal preocupação seja cosmética, as manchas localizadas na face podem ser uma indicação para a existência de alterações estruturais oftalmológicas ou neurológicas, o que exige uma investigação mais profunda.<sup>1,24</sup> Uma pequena percentagem (3-6%) destas crianças têm uma síndrome neurocutânea associada, a síndrome Sturge-Weber, também designada por angiomatose encefalofacial ou encefalotrigeminal, que comporta o envolvimento do ramo oftálmico do nervo trigêmeo, com malformações vasculares cerebrais (angioma leptomenígeo), associado ou não a glaucoma, com manifestações neurológicas como convulsões, AVC e défices intelectuais. O diagnóstico pode ser realizado por angio-TC (Tomografia computadorizada), RMN e TC.<sup>34-35</sup>

Tanto as manchas vinho do Porto, como a síndrome Sturge-Weber surgem associadas a uma mutação somática no *GNAQ*.<sup>34</sup>

As *malformações arteriovenosas* consistem em lesões vasculares de alto débito devido à união de sistemas arteriais e venosos, sem existir uma rede capilar, tratando-se de uma alteração vascular que ocorre na embriogénese. Estas malformações podem causar deformações cosméticas, destruição tecidual, dor, hemorragias ou ulceração. As malformações arteriovenosas exigem tratamento para destruição da união ou da fístula por recessão cirúrgica, terapêutica endovascular ou ambas.<sup>12,24</sup>

As *malformações venosas* são lesões vasculares de baixo débito, sendo as mais comuns presentes à nascença entre as lesões sintomáticas. Consistem numa rede vascular alterada caracterizada por uma massa compressiva mole e azulada, geralmente únicas. Podem apresentar um crescimento gradual durante a infância e associam-se frequentemente a queixas álgicas.<sup>12,24</sup>

Para estabelecer o diagnóstico diferencial entre malformações arteriovenosas e venosas dos hemangiomas, é necessário o recurso a métodos imagiológicos, como RMN e TC, sendo o primeiro mais preciso uma vez que a captação do gadolínio pelo tecido adiposo permite a identificação dos hemangiomas de pequenas dimensões e de elevado volume de fluxo.<sup>36</sup>

É importante o diagnóstico diferencial do hemangioma infantil com o *hemangioma congénito de involução rápida* (RICH), que se distinguem sobretudo pela evolução. O hemangioma congénito apresenta uma fase proliferativa que ocorre sobretudo durante a gravidez e sofre uma rápida involução pós-natal durante o primeiro ano de vida.<sup>25,37</sup> O hemangioma congénito surge na maioria dos casos isoladamente, tem uma forma redonda e cor violácea, localiza-se preferencialmente próximo das articulações, na cabeça, pescoço ou fronte. Em 75% dos casos é detetado nas ecografias pré-natais, sendo o seu diagnóstico pós-natal sobretudo clínico. Para avaliar a lesão pode ser útil a realização de uma ecografia e eco-doppler. Contrariamente ao hemangioma infantil, as células endoteliais deste hemangioma são negativas para o marcador imunohistoquímico GLUT-1, sugerindo que representam uma entidade diferente. Histologicamente caracterizam-se por lesões vasculares, constituídas por pequenos lóbulos de capilares com células endoteliais redondas, separadas por tecido fibroso e por vezes com abundantes veias displásicas.<sup>25,37</sup>

O *Sarcoma de Kaposi* pode fazer diagnóstico diferencial com o hemangioma infantil, mas este é um tumor raro na infância, à exceção das formas endémicas. É um tumor angiogénico caracterizado por máculas vermelhas a violáceas que habitualmente coalescem em manchas e placas. Está relacionado com a infeção por herpes vírus tipo 8 e imunossupressão (ex: SIDA).<sup>24</sup>

Os *angiossarcomas* são tumores vasculares malignos raros com origem nas células endoteliais dos vasos sanguíneos ou linfáticos, de natureza infiltrativa agressiva, conferindo um mau

prognóstico. Surgem como áreas de contusões que podem ulcerar ou formar nódulos com lesões satélite pequenas, próximas do tumor principal.<sup>24</sup>

## 7. Tratamento

A maioria dos hemangiomas tem resolução espontânea e não necessitam de tratamento. A sua evolução deve ser contudo vigiada, para detetar precocemente o desenvolvimento de complicações.<sup>3,13,21-22,24</sup> Apesar da benignidade dos hemangiomas, estes estão associados a elevada morbidade. Estudos mostram que cerca de 69% de hemangiomas não tratados deixam alterações cutâneas residuais, sendo que os hemangiomas superficiais nodulares correspondem a 74% destas alterações contra 25% nos hemangiomas profundos.<sup>3</sup>

É prioritário identificar as características clínicas dos hemangiomas infantis que mais frequentemente se associam a complicações e, conseqüentemente necessitam de tratamento de modo a evitar dismorfismos permanentes.<sup>1,21-22</sup> O início do tratamento deve ocorrer durante a fase proliferativa, por volta das 4 semanas, de modo a cessar a proliferação do hemangioma e induzir a sua involução precoce. Contudo a primeira visita ao especialista ocorre em média entre os 3,5 e os 5 meses, altura em que a maioria dos hemangiomas infantis já completou o crescimento.<sup>2-4,13,22</sup> São vários os fatores de atraso da primeira visita ao especialista, desde o atraso na identificação de um hemangioma com necessidade de seguimento por especialista, às listas de espera dos especialistas que podem durar meses. Nestes casos, a prioridade deve ser dada as crianças mais jovens com hemangiomas de alto risco.<sup>22</sup>

São indicações terapêuticas, os hemangiomas infantis que obstruem estruturas vitais tais como vias aéreas ou visuais, hemangiomas ulcerados sintomáticos, hemangiomas segmentares, hemangiomas hepáticos complexos, lesões assintomáticas com crescimento contínuo, lesões centro-faciais que podem provocar dismorfismos permanentes ou lesões de grandes dimensões.<sup>2,13-14,16,22,24,26</sup>

Existem diversas opções terapêuticas para o hemangioma infantil. Entre os **tratamentos clássicos** destacam-se os corticosteróides, imunossupressores, imiquimod e tratamento cirúrgico. Contudo, atualmente surgem **novas opções**, sendo os  $\beta$ -bloqueantes o grande grupo

de fármacos que tem demonstrado grande eficácia e, ainda, o Sirolimus.<sup>2,5-6,11,13-15,17,21,23-24,26-</sup>

28

No passado, utilizou-se radioterapia para tratamento dos hemangiomas, contudo devido aos seus efeitos mutagênicos e carcinogênicos, caiu em desuso.<sup>21</sup>

O *gold-standard* do tratamento dos hemangiomas infantis, até há pouco seriam os corticosteróides orais. Contudo, nos últimos anos, estes têm sido substituídos pelos  $\beta$ -Bloqueantes como terapêutica de primeira linha para estas lesões.<sup>1,6,8-10,13,17,23-24</sup>

Os efeitos terapêuticos variam de paciente para paciente e da lesão, sendo a resposta lenta ou incompleta em alguns casos.<sup>24</sup> O tratamento dos hemangiomas com corticosteróides tópicos, imiquimod ou terapêutica a laser, pode não prevenir a proliferação dos componentes profundos do hemangioma, estando assim apenas indicados em hemangiomas pequenos ou superficiais.<sup>22</sup>

A existência de novas opções terapêuticas tem motivado uma referenciação mais precoce aos especialistas para tratamento dos hemangiomas de alto risco, evitando o desenvolvimento de complicações ou alterações cutâneas permanentes.<sup>3</sup>

## **a. TRATAMENTO CLÁSSICO**

### **I. Terapêutica Médica**

#### **1. CORTICOSTERÓIDES**

A eficácia do tratamento com corticosteróides sistêmicos foi um marco importante na terapêutica do hemangioma infantil.<sup>8,10</sup> Foi pela primeira vez testado em 1960, para utilização em lesões vasculares.<sup>4,21</sup> Apesar dos efeitos secundários, permitiu o tratamento de lesões severas associadas a morbidades médicas.<sup>4,8,10</sup> Contudo, tem-se verificado a queda drástica da utilização dos corticosteróides em detrimento do aumento da utilização do propranolol.<sup>2</sup>

Os corticosteróides foram utilizados em diferentes formas no tratamento dos hemangiomas infantis, em formas tópicas (clobetasol<sup>21</sup>), intralesionais (triamcinolona<sup>4,31</sup>), intravenosas ou orais (prednisona e prednisolona), umas mostrando benefício em detrimento de outras.<sup>10,23</sup> Nomeadamente, a utilização de corticosteróides orais, mostrou melhor eficácia na diminuição do volume do hemangioma, em detrimento da forma intravenosa. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre as formas tópicas ou intralesionais na melhoria do aspeto e na indução da evolução.<sup>10</sup>

Estudos evidenciaram que os corticosteróides, nomeadamente a dexametasona, inibem o VEGF- $\alpha$  (Fator de crescimento do endotélio vascular alfa), conseqüentemente com suspensão do processo de vasculogénese, o que explicava os efeitos sistémicos dos corticosteróides no tratamento dos hemangiomas.<sup>2</sup>

O tratamento com prednisolona sistémica está indicado na fase de proliferação, na dose de 1-2 mg/Kg durante 12-16 semanas, com redução progressiva.<sup>1</sup>

### **Vantagens/Benefícios**

Os corticosteróides diminuem ou estabilizam a progressão dos hemangiomas infantis.<sup>2</sup>

Quando existe envolvimento ocular, os corticosteróides sistémicos mostraram grande eficácia, melhorando as complicações como astigmatismo, ambliopia e diminuindo a pressão intraocular, sendo esta melhoria imediata se utilizados corticosteróides intralesionais.<sup>10</sup>

### **Desvantagens**

A eficácia dos corticosteróides está limitada à fase proliferativa do hemangioma infantil, induzindo apenas uma remissão parcial dos hemangiomas, diminuindo ou estabilizando a sua progressão.<sup>2,10,22</sup>

A corticoterapia, relativamente ao uso dos  $\beta$ -bloqueantes, apresenta menor eficácia na diminuição do volume e melhoria do aspeto dos hemangiomas infantis.<sup>10</sup> Surge ainda associada a maior risco de ulceração, associado ao mecanismo de ação destes fármacos.<sup>23</sup>

A utilização de corticoterapia oral nas crianças está associada a vários efeitos secundários tais como síndrome de Cushing iatrogénico, atraso temporário e reversível do crescimento, dor, insónias, intolerância á glicose, hipertensão, refluxo gastroesofágico, irritabilidade, supressão adrenal, osteoporose e imunossupressão.<sup>1,2,4,6,10,21,23-24,30,36</sup>

Os corticosteróides tópicos manifestam efeitos secundários como atrofia cutânea, estrias, crostas e ulceração.<sup>4,21</sup>

Tendo em conta as diversas formas de administração dos corticosteróides, verificou-se uma maior manifestação de atraso de crescimento em crianças sob corticoterapia oral, em detrimento da intravenosa, e um maior número de complicações com corticosteróides intralesionais, incluindo uma administração dolorosa, quando comparando com as formas tópicas.<sup>10</sup> As formas intralesionais surtem efeito apenas nos hemangiomas de pequenas dimensões e, para além da dor, surgem também hemorragias, atrofias cutâneas e necrose.<sup>21</sup>

Trata-se ainda de uma terapêutica que exige maiores custos, além das despesas adicionais com tratamentos profiláticos relacionados com os efeitos adversos, nomeadamente a imunossupressão.<sup>23</sup>

Outro dos problemas com que nos deparamos com a corticoterapia é a ausência de resposta terapêutica, em aproximadamente 16% dos doentes.<sup>29</sup>

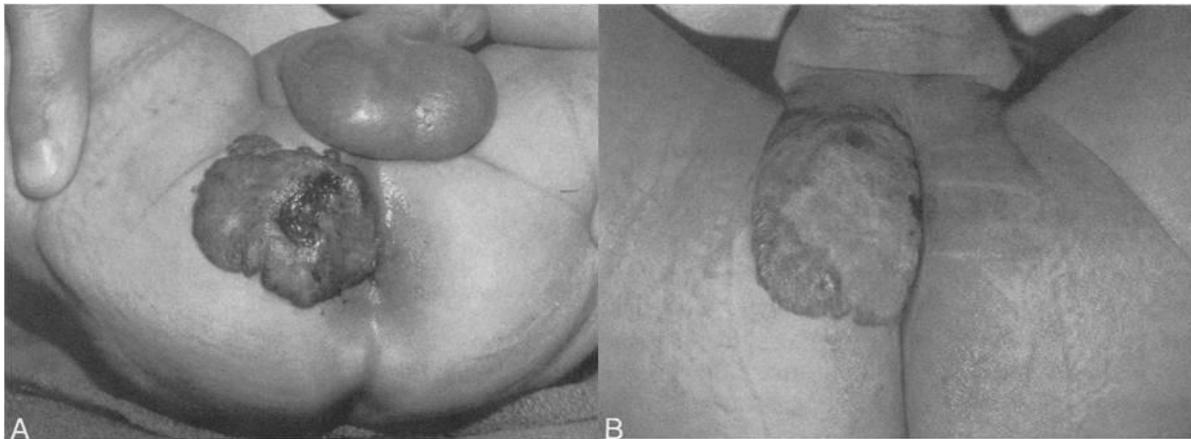
## 2. IMUNOSSUPRESORES

Em situações de hemangiomas infantis complicados e refratários ao tratamento com corticoterapia, recorre-se a outras opções terapêuticas tais como Interferão  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), vincristina e ciclofosfamida contudo não há fortes evidências da sua eficácia.<sup>1,23</sup>

#### a. IFN- $\alpha$

O IFN- $\alpha$  surge em 1992 como possível terapêutica do hemangioma infantil, sobretudo nos casos de falência da terapêutica com corticosteróides sistêmicos e nos hemangiomas de grandes dimensões e que colocam em risco a vida da criança (Figura 2).<sup>8,33,36</sup>

Pensa-se que o IFN- $\alpha$  atuará por um mecanismo antiangiogénico, ao nível da inibição da proliferação das células endoteliais, através da contra regulação do fator de crescimento de fibroblastos básico (*bFGF*). Espera-se uma resposta máxima quando utilizado na fase proliferativa do hemangioma.<sup>21,36</sup>



**Figura 2:** Criança com hemangioma perineal ulcerado antes do tratamento (A) e durante o tratamento com IFN- $\alpha$ 2a (com 4 meses de tratamento) (B). Retirado de Ricketts RR et al<sup>33</sup>

Esta terapêutica contudo acarreta alguns efeitos adversos, desde sintomas constitucionais como febre, astenia e mal-estar, ao aumento das enzimas hepáticas, náuseas, insuficiência renal e supressão medular.<sup>5-6,21,33,36,38</sup> Cerca de 20-28% das crianças desenvolvem neurotoxicidade, um efeito secundário grave, mas que reverte com a suspensão do tratamento.<sup>5,6,8,21,36</sup> Este é um efeito comum nos adultos, quando utilizadas altas doses de IFN- $\alpha$ , ao contrário das doses utilizadas em crianças. Não se sabe ao certo o mecanismo pelo qual as crianças, sobretudo crianças com menos de 1 ano, desenvolvem este efeito adverso,

suspeitando-se que a sua maior susceptibilidade se deva ao facto do sistema neurológico ainda encontrar-se em desenvolvimento.<sup>36</sup>

Assim a prevenção destes efeitos adversos deve ser realizada através de uma avaliação neurológica antes e durante o tratamento, devendo o início do tratamento ser com um aumento gradual da dose do IFN- $\alpha$  de 1 a 3 milhões U/m<sup>2</sup> por dia durante 3 a 4 meses.<sup>6,36</sup>

Contudo, atualmente, este tratamento é raramente utilizado pelos seus efeitos secundários.<sup>6,36</sup>

#### **b. Vincristina e Ciclofosfamida**

A Vincristina é um fármaco antiangiogénico, utilizado em altas doses em esquemas de quimioterapia. Interfere na mitose a nível dos microtúbulos e induz a apoptose, atrasando a proliferação celular,<sup>21</sup> podendo levar muito tempo até se obter o efeito desejado.<sup>6,30</sup>

Utilizam-se doses de 0,05mg/Kg nas crianças com peso <10kg ou 1,5mg/m<sup>2</sup> se peso >10Kg, em doses semanais.<sup>5-6</sup>

Acarreta elevados efeitos secundários como fadiga, obstipação, dor, alopecia, imunossupressão, neuropatia periférica e toxicidade hematológica.<sup>5-6,21</sup>

A ciclofosfamida, indicada habitualmente para tratamento da leucemia linfocítica crónica, linfomas e vários tumores sólidos,<sup>38</sup> é utilizado no tratamento do hemangioma infantil como terapêutica de última linha, apenas em situações de risco de vida da criança e perante a falha de todos os restantes tratamentos. Acarreta graves efeitos secundários como náuseas e vómitos, osteonecrose, alopecia, cardiomiopatia, fibrose pulmonar, alterações de fertilidade e imunossupressão.<sup>5,38</sup>

### **3. IMIQUIMOD**

O imiquimod, agonista do Toll-like recetor-9 (TLR-9) é utilizado para estimular a resposta imunológica antiviral e anti-tumoral, para o tratamento de verrugas perianais e genitais

externas por papiloma vírus, carcinoma basocelular superficial e queratose actínica.<sup>23,38-39</sup> Que se tenha conhecimento, foi utilizado pela primeira vez em 2002, no tratamento de hemangiomas infantis complicados ou resistentes à corticoterapia.<sup>23,39-40</sup>

Diferentes mecanismos anti-angiogénicos e apoptóticos podem estar envolvidos na indução da regressão dos hemangiomas, englobando os efeitos do imiquimod na produção de citocinas como o interferão, interleucinas e fatores de necrose tumoral.<sup>41</sup>

Utiliza-se habitualmente o Imiquimod tópico na forma de creme a 5%, 3 vezes por semana, durante 4 a 16 semanas, consoante a resposta.<sup>39,41</sup>

A sua utilização tem mostrado ser satisfatoriamente tolerada, com bons resultados cosméticos e baixas taxas de recorrência.<sup>4,38,41</sup> Contudo, está associado a reações inflamatórias com risco de ulceração ou formação de crostas, e pode ainda desenvolver efeitos sistémicos, como febre, e sintomas gastrointestinais (náuseas e diarreia).<sup>4,38-39,41</sup>

Sendo a ulceração uma das grandes complicações do hemangioma a decisão de introduzir um tratamento, cujo efeito secundário mais comum é a ulceração, deve ser cuidadosamente considerado e ter em conta outras opções mais eficazes.<sup>39</sup>

Segundo um caso publicado por Mascaranhas R et al, na falha terapêutica de um hemangioma ulcerado na nádega, com corticoterapia tópica e ácido fusídico, recorreu-se ao imiquimod, tendo ocorrido a resolução completa da ulceração, sem registo de efeitos secundários.<sup>40</sup>

## **II. Terapêutica Cirúrgica**

Das opções de tratamento cirúrgico que existem destacam-se a excisão cirúrgica e a terapêutica a LASER,<sup>2,5,10,24,28</sup> existindo ainda a crioterapia e a escleroterapia, menos utilizadas.<sup>5,14</sup>

O tratamento cirúrgico está indicado quando ocorreu falência do tratamento médico ou se o hemangioma tem uma localização esteticamente desagradável, como no nariz e na região periorbital.<sup>23</sup>

A cirurgia pode-se dividir em *cirurgia precoce*, utilizada durante a fase proliferativa em hemangiomas que não respondem ao tratamento e têm complicações como ulceração ou hemorragias persistentes. A *cirurgia tardia* é útil principalmente após a regressão, para reparação dos resíduos do hemangioma, como despigmentação, cicatrizes fibróticas e rugosidades.<sup>21</sup>

Desde 1989, a terapêutica a LASER, principalmente do tipo PDL (pulse dye laser) surge como uma possível medida de tratamento no hemangioma infantil.<sup>8</sup> A sua ação consiste na destruição dos microvasos e uma indução da apoptose, secundária a processos inflamatórios.<sup>21</sup> Este foi utilizado durante muitos anos como uma opção terapêutica segura e eficaz, através da limitação da proliferação superficial e aumentando as taxas de eliminação do hemangioma por completo.<sup>11</sup> A fase ideal de início do tratamento seria logo durante as primeiras semanas de vida, antes da proliferação, em que a lesão ainda se mantém como uma mancha, de modo a suspender ou diminuir o crescimento do hemangioma. Nesta fase seria possível a utilização de doses mais baixas, prevenindo complicações futuras, com maiores taxas de sucesso e maior eficácia. Contudo, a idade da primeira visita ao especialista excede habitualmente em largas semanas esta fase ótima.<sup>21</sup>

O tratamento mais tardio é realizado entre 5 a 7 sessões, com intervalos de 2 a 3 semanas, se hemangiomas na fase proliferativa, evitando o crescimento nos intervalos ou de 4 a 6 semanas, se numa fase mais estável. O tamanho da lesão irá influenciar o número de sessões necessário, sendo os hemangiomas mais pequenos os que necessitam de um menor número.<sup>21</sup>

As crianças durante o tratamento, geralmente são sedadas com diazepam (5mg/ml), de modo a diminuir a agitação e os movimentos. Após o tratamento, devem evitar a exposição solar, e

são aplicadas compressas frias, cremes emolientes e protetores solares até uma re-epitelização completa. De modo a prevenir infecções secundárias e formação de crostas, por vezes são associados antibióticos tópicos (ex: gentamicina; ácido fusídico) durante 7 dias após cada sessão.<sup>21</sup>

Visto a maioria dos hemangiomas infantis atingirem uma involução máxima aos 48 meses, recomenda-se a realização de cirurgias reconstrutivas por volta desta idade, antes do desenvolvimento da memória a longo prazo e das consequências psicológicas no início da escola evitando o crescimento das crianças com hemangiomas residuais visíveis.<sup>2</sup>

### **Vantagens/Benefícios**

O tratamento com PDL permite a correção das alterações vasculares residuais após a involução, como as telangiectasias, acelera o processo de cura nos hemangiomas ulcerados e diminui o tempo da fase proliferativa. Este tem-se mostrado útil na diminuição da dor, prevenção de infecções e hemorragias ao facilitar a cicatrização dos hemangiomas ulcerados.<sup>4-</sup>

5,21

### **Desvantagens**

A maior desvantagem do tratamento cirúrgico é o processo de cicatrização, que deve ocorrer sem problemas, deparando-se assim com uma grande dificuldade, por se tratar de crianças que iniciaram a sua movimentação/marcha.<sup>5,21</sup>

A terapêutica a LASER tem um grau de penetração limitado, tornando-se pouco eficaz nos hemangiomas profundos ou de grandes dimensões.<sup>5,11</sup>

Surge associado a algumas complicações sendo o risco de ulceração o mais comum.<sup>4-5,11</sup>

## **b. NOVOS TRATAMENTOS**

### **I. Terapêutica Médica**

#### **1. $\beta$ -BLOQUEANTES**

Os  $\beta$ -Bloqueantes estão indicados, habitualmente, em situações de patologia cardíaca tais como cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão arterial, angina de peito e disritmias, são ainda utilizados no hipertiroidismo, prevenção de enxaqueca e algumas formas de tremor.<sup>1,38</sup>

Contudo, a partir de 2008, quando o propranolol foi utilizado em crianças para o tratamento de patologia cardíaca, verificou-se a diminuição concomitante de um hemangioma cutâneo, sendo desde então indicado como tratamento relativamente seguro e eficaz para alterações vasculares, nomeadamente o hemangioma infantil.<sup>1,2,6,27</sup>

A eficácia do propranolol oral foi descrita por Léauté-Labreze, pela primeira vez em 2008 de forma acidental, numa primeira criança com um hemangioma infantil no nariz. Após a estabilização da involução da lesão com corticoterapia, a criança sofre uma miocardiopatia hipertrófica obstrutiva e é tratada com propranolol.<sup>21,27,42</sup> No dia seguinte, verifica-se a mudança de coloração do hemangioma de vermelho vivo para roxo e este torna-se mais suave. Diminui a corticoterapia e a lesão continuou a involuir, até que aos 14 meses estava praticamente indetetável. O segundo caso (Figura 3) ocorreu numa criança com um mês, com um hemangioma infantil que envolvia a pálpebra superior e parte da face (Figura 3A). Nesta altura o hemangioma desenvolveu uma componente subcutânea e ocorreu um aumento da dimensão do hemangioma, mesmo sob corticoterapia. Ao realizar uma RMN verificou-se existir um envolvimento orbital e uma massa cervical que provocava o desvio da traqueia e esófago. No ecocardiograma verificou-se um aumento do débito cardíaco, iniciando-se a terapêutica com propranolol (2mg/Kg/dia). Uma semana após o início do propranolol, havia abertura espontânea do olho e uma diminuição da massa próxima da parótida (Figura 3B). Aos 6 meses suspendeu a corticoterapia, não tendo ocorrido crescimento do hemangioma

(Figura 3C). E aos 9 meses a criança já fazia abertura do olho, sem alterações visuais significativas (Figura 3D).<sup>42</sup>

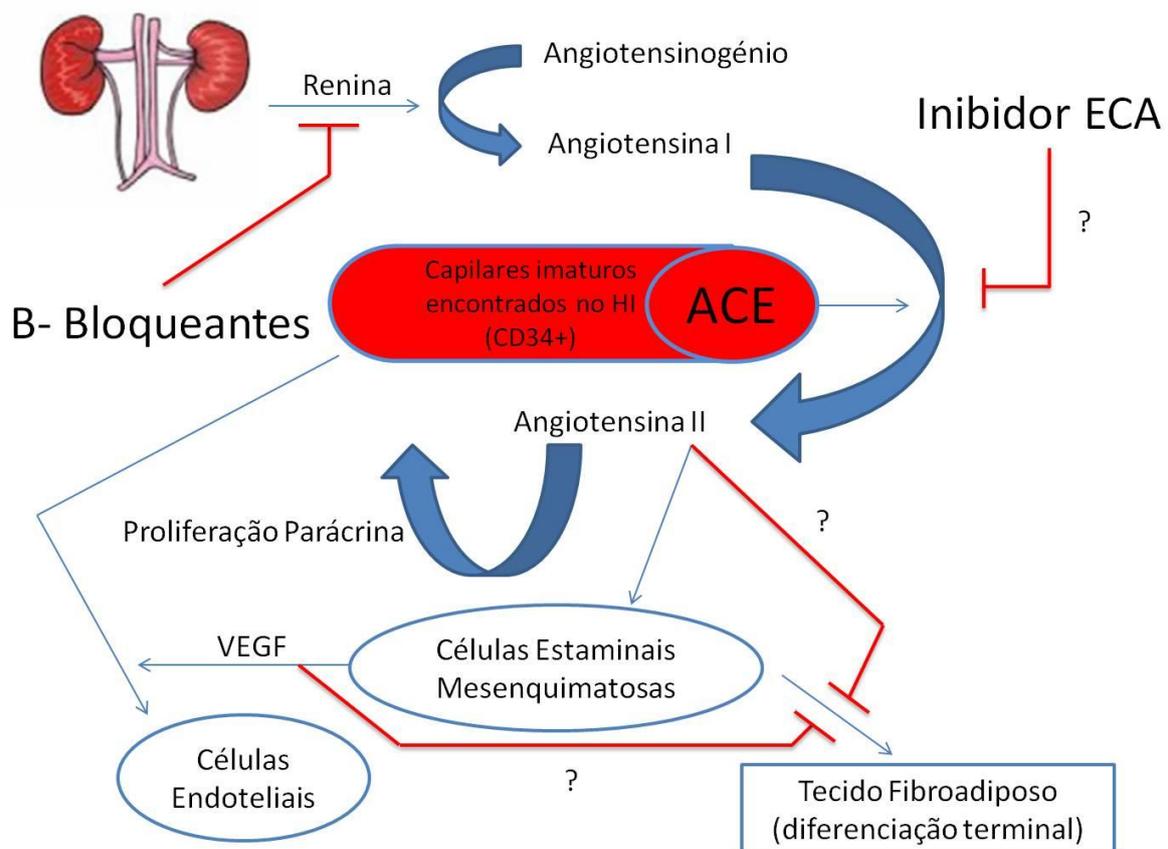


**Figura 3: Imagens da segunda criança tratada, acidentalmente, com propranolol, antes e após o tratamento. Retirado de Léauté-Labrèze et al <sup>42</sup>**

O mecanismo de ação dos  $\beta$ -bloqueantes como antagonista dos recetores adrenérgicos  $\beta_1$  e  $\beta_2$  está bem estabelecido, contudo nos hemangiomas infantis o seu mecanismo permanece incerto.<sup>26,42</sup>

Pensa-se que os  $\beta$ -bloqueantes reduzem a produção renal de renina, o que leva à diminuição dos níveis de angiotensina II, reduzindo a secreção do VEGF das células estaminais e promovendo a passagem da vasculogénese a adipogénese.<sup>2,6,9,23-24,26,30,42</sup> Alternativamente, suspeita-se que estes fármacos previnem a diferenciação das células estaminais do hemangioma em células endoteliais ou pericitos ou induzem mesmo a diferenciação destas

células em adipócitos. (Figura 4) É provável que o rápido início da diminuição de volume e redução da intensidade da cor vermelha do hemangioma infantil esteja relacionado com o efeito de vasoconstrição dos  $\beta$ -bloqueantes, mas os efeitos a longo prazo, incluindo a inibição da angiogênese e indução da involução, são mais complexos. A diminuição da expressão dos genes VEGF e *bFGF*, através da contra-regulação da via da RAF/MAPKinase (mitogen-activated protein kinase), explicariam a melhoria progressiva e a existência de desencadeantes da apoptose das células endoteliais capilares.<sup>2,6,9,23-24,30,42</sup>



**Figura 4 - Proposta do mecanismo de ação dos  $\beta$ -Bloqueantes no tratamento do Hemangioma Infantil, de acordo com Patel et al.<sup>24</sup>**

O  $\beta$ -Bloqueante mais utilizado é o propranolol oral, sendo que o atenolol, acebutolol, o nadolol e o timolol tópico também mostraram eficácia no tratamento do hemangioma cutâneo infantil.<sup>2,4,10</sup>

## PROPRANOLOL

O propranolol é um  $\beta$ -Bloqueante não seletivo e sem atividade simpaticomimética intrínseca, utilizado desde longa data em patologia cardíaca como anti-hipertensor, nas disritmias, insuficiência cardíaca congestiva, tetralogia de Fallot e cardiomiopatia hipertrófica.<sup>6-7,16,26-27,38</sup>

Apresenta ainda utilidade no tremor essencial, prevenção da enxaqueca, ansiedade, hipertiroidismo, tireotoxicose e hipertensão portal.<sup>16,27,38</sup>

O propranolol é eficaz no tratamento do hemangioma infantil, mesmo quando ultrapassada a fase proliferativa, contudo, caso já tenham ocorrido alterações cutâneas irreversíveis, este não consegue reverter. Torna-se assim fundamental iniciar o mais precocemente possível o tratamento.<sup>3,6,13,15,17</sup> Como a utilização do propranolol no tratamento do hemangioma infantil iniciou-se apenas em 2008, ainda não existem estudos de efeitos a longo prazo que permita garantir a sua segurança a longo prazo.<sup>2,17,27</sup>

### **Vantagens/Benefícios**

Relativamente aos corticosteróides, o propranolol apresenta uma maior eficácia e rapidez na diminuição do volume dos hemangiomas infantis, bem como uma maior melhoria no seu aspeto, nomeadamente melhoria do eritema e da tumefação.<sup>4-6,10</sup> Cerca de 98% dos hemangiomas têm uma resposta completa ou quase completa ao uso do propranolol.<sup>4,6,14</sup>

Ocorre uma rápida diminuição do tamanho do hemangioma, ao fim de 24-48h, após a administração da primeira dose cessando a sua proliferação. O tom vermelho das lesões começa a esbater-se, passando a roxo, e estas tornam-se lesões menos salientes.<sup>2,5-6,13-14</sup> As melhorias podem ser confirmadas por ecografia, que mostra uma significativa redução do tamanho das lesões e da densidade dos vasos, independentemente da idade em que o tratamento é iniciado ou utilização prévia de corticosteróides.<sup>2,6,13</sup>

A regressão completa verifica-se, por vezes, ao fim de 6 meses de tratamento, comprovada tanto pela clínica como por estudos imagiológicos (eco-doppler ou RMN). Nas lesões

ulceradas, a cicatrização completa ocorre num menor espaço de tempo, em menos de 2 meses após o início do tratamento.<sup>2,6</sup>

A localização do hemangioma não parece influenciar a sua eficácia terapêutica.<sup>14</sup>

Apesar da existência de diversos efeitos secundários, nas doses utilizados para tratamento do hemangioma infantil, estes apresentam uma baixa incidência e são reversíveis.<sup>14,23</sup>

Esta terapêutica acarreta menores custos hospitalares que a corticoterapia.<sup>23</sup>

A percentagem de crianças que não apresentam qualquer resposta a este tratamento é muito baixa.<sup>14</sup>

### **Desvantagens**

As reações adversas mais comuns que se registaram foram as perturbações do sono e acrocianose e, as mais graves, a hipoglicemia e hipotensão sintomática.<sup>2,4-8,10,13-14,16-17,19,24,26-</sup>

<sup>27,38</sup> Destacam-se ainda efeitos secundários como bradicardia, broncospasmo, manifestações gastrointestinais (náuseas, vômitos, refluxo gastroesofágico e diarreia) e letargia.<sup>5-7,10,13-14,16-</sup>

<sup>17,19,23-24,26-27</sup> Estudos recentes mostraram ainda o aparecimento de hipercalemiemia no início do tratamento com propranolol, necessitando tratamento com furosemida, fluidos e salbutamol em nebulização.<sup>10,19,23,26</sup>

Diferentes fatores contribuem para um maior risco de efeitos secundários. Por exemplo, existe maior possibilidade de quadros de hipotensão sintomática nas crianças com hemangiomas de grandes dimensões ou hemangiomatose, devido ao maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca com elevada fração de ejeção.<sup>7</sup> As hipoglicemias são mais comuns no período neonatal, sobretudo em prematuros, devido às menores reservas de glicose.<sup>4,6-7,13,26</sup> Os casos relatados após o período neonatal estavam relacionados com jejum prolongado ou longa duração de corticoterapia.<sup>4,7,14,26-27</sup> Nos hemangiomas maciços, de grandes dimensões, há uma diminuição da entrada de potássio devido à ação do propranolol, associada a uma síndrome de lise tumoral, o que gera uma hipercalemiemia que pode colocar em risco a vida da criança.<sup>7,26</sup>

Quando presentes em situações de diminuição da ingestão calórica, infecções respiratórias baixas ou pieira, deve-se proceder à interrupção do tratamento, situações que por si só despoletam hipoglicemias ou brocospasmo.<sup>2,6,14,23,26</sup>

Efeitos secundários como insuficiência cardíaca congestiva, compromisso das vias aéreas e síndrome de lise tumoral exigem cessação terapêutica.<sup>2,14</sup>

Está contraindicado em doentes com cardiopatia (choque cardiogénico, bradicardia sinusal, insuficiência cardíaca), bloqueios cardíacos de superior a grau I, hipotensão, asma não controlada. Bronquiolite ou hipersensibilidade ao propranolol.<sup>13,26,38</sup>

Em alguns casos, sobretudo em hemangiomas profundos, com a cessação terapêutica do propranolol, terminado o período de rápida proliferação, verificou-se um efeito “rebound”, com um aumento do tamanho do hemangioma e acentuação da cor, pelo que a sua utilização deve ser mantida até 6 meses após a estabilização da lesão, de modo a prevenir este efeito.<sup>3-6,13-14,17,23</sup>

Apesar da sua ampla utilização no tratamento do hemangioma infantil, e de o propranolol se ter tornado o tratamento de primeira linha, não existe ainda aprovação por parte da FDA (food and drug administration) nos EUA e congéneres no Canadá e União europeia. Assim, atualmente existem grandes discrepâncias no início e monitorização da utilização do propranolol para tratamento do hemangioma infantil, não havendo ainda um protocolo consensual.<sup>2,13-16,26-27</sup>

O propranolol é um fármaco utilizado há mais de 40 anos, não existindo registos de mortes ou desenvolvimento de patologia cardíaca grave em crianças com idades inferiores a 6 anos, traduzindo alguma segurança na sua utilização no hemangioma infantil.<sup>6-7,26</sup> Ainda não existem estudos suficientes que permita estabelecer um protocolo com melhor eficácia e segurança.<sup>2,6,13,15,23,26-27</sup>

Após o consenso realizado em Dezembro de 2012, foi possível chegar às seguintes recomendações:

- Na primeira consulta deve ser realizado um exame cuidado com avaliação da tensão arterial, frequência cardíaca, glicemia capilar, auscultação cardíaca e pulmonar.<sup>2,6,7,13,15,23,26-27</sup>
- O rastreio de patologia cardíaca que contraindique o tratamento com propranolol, por ECG (eletrocardiograma), não se justifica em todas as crianças, devido à sua baixa incidência nesta população (1 em cada 20 000 crianças vivas<sup>26</sup>). Para tal, está preconizado em crianças com frequência cardíaca inferior ao esperado para a sua idade, alterações à auscultação cardíaca ou história pessoal de arritmia e se história familiar de cardiomiopatias congénitas, arritmias (bloqueio cardíaca, síndrome de QT longo ou morte súbita) ou história materna de doença do tecido conjuntivo (devido ao aumento do risco de patologia cardíaca nos filhos).<sup>7,13,26</sup>
- Realização de um ecocardiograma recomendado nas crianças com síndrome de PHACES, pelo elevado risco de alterações cardíacas e do arco aórtico.<sup>26</sup>
- A administração de propranolol, em solução oral, deve ser dividida em três doses ao longo do dia, iniciando uma dose diária baixa que será aumentada gradualmente, até atingir uma dose máxima de 1-3mg/kg/dia, sendo que a maioria dos autores prefere uma dose final de 2mg/Kg/dia.<sup>4-5,7,11,14,17,23,26-27</sup> Muitos dos autores defendem o aumento gradual da dose a cada 4 dias de tratamento.<sup>7,11,13,23</sup>
- Avaliação da frequência cardíaca e tensão arterial 2h após toma do propranolol, durante o aumento das doses de propranolol.<sup>7,26</sup> Quando se atinge uma dose fixa, deixa de ser necessária esta monitorização.<sup>26</sup>
- A introdução do tratamento é realizada em ambiente hospitalar e se bem tolerado o restante continua-se em ambulatório com alerta de sinais dos possíveis efeitos secundários.<sup>26</sup>

O seguimento deve ser realizado mensalmente ou a cada 3 meses.<sup>2,6</sup> O propranolol deve ser suspenso aquando a regressão completa do hemangioma<sup>2</sup> ou até aos 12 meses, acabada a fase proliferativa do hemangioma e diminuição da possibilidade do efeito “rebound” ou recorrência.<sup>11</sup> A duração média do tratamento é cerca de 6,4 meses.<sup>14</sup>

O Esquema terapêutico utilizado nos CHUC (Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra) opta por uma monitorização da frequência cardíaca, tensão arterial e glicémia capilar com internamento hospitalar nas primeiras 24h de tratamento com posologia de 1,5-2mg/Kg/dia dividido em três doses, de 8 em 8 horas.

O seguimento é feito inicialmente duas vezes por mês e consoante os resultados as consultas são espaçadas a cada dois meses.

Léauté-Labrèze em colaboração com Pierre Fabre Dermatology estão na vanguarda de um estudo que decorre desde Janeiro de 2010, com o intuito de demonstrar a eficácia e segurança da utilização do propranolol oral em crianças com hemangiomas infantis em fase proliferativa que necessitam de tratamento sistémico. Trata-se de um estudo randomizado, controlado, multicêntrico e duplamente cego, que tem como objetivo identificar a dose e duração mais apropriada do propranolol, comparando-o com uma solução placebo.<sup>26,43</sup>

Este estudo compara crianças tratadas com propranolol com doses de 1 ou 3 mg/kg/dia durante 3 ou 6 meses com uma solução placebo durante 6 meses.<sup>43</sup>

O critério de inclusão deste estudo foram crianças com hemangiomas infantis em fase proliferativa que necessitam de tratamento sistémico, em qualquer localização, exceto na região da fralda, com diâmetro máximo  $\geq 1,5$ cm.<sup>43</sup>

Foram excluídos deste estudo, crianças com as seguintes condições médicas: hemangiomas congénitos, síndrome de Kasabach-Merritt, asma, broncospasmo, hipoglicemias (<40mg/dl), feocromocitomas não tratados, hipotensão (<50/30mmHg), bloqueio cardíaco de grau II ou

III, choque cardiogénico, acidose metabólica, bradicardia (<80bpm), distúrbios severos da circulação arterial periférica, fenómeno de Raynaud, síndrome do nódulo sinusal, insuficiência cardíaca não controlada ou angina Prinzmetal ou síndrome de PHACES com envolvimento do sistema nervoso central documentado. As crianças sujeitas a tratamentos prévios (cirúrgico ou médico), com hipersensibilidade ao propranolol ou  $\beta$ -bloqueantes, prematuros que ainda não tinham atingido a sua idade de termo ou função sistólica do ventrículo esquerdo  $\leq 40\%$ , cardiomiopatia ou arritmias hereditárias também foram excluídos deste estudo. E por último, as que têm um dos seguintes tipos de hemangiomas infantis: ameaçam a vida da criança, colocam em risco funções vitais (exemplo: visão ou compromisso das vias aéreas) e ulcerados.<sup>43</sup> Aguarda-se a publicação dos resultados deste estudo, esperando uma aproximação na aprovação do tratamento do hemangioma infantil com propranolol.

O propranolol intralesional tem sido considerado eficaz nas lesões periorcárias, diminuindo o astigmatismo, erros esféricos, ptose ou para fins estéticos.<sup>10</sup>

Surgem estudos que propõem a associação do propranolol aos corticosteróides orais de modo a melhorar a eficácia terapêutica, contudo apesar de melhores resultados, estes não se mostraram estatisticamente significativos.<sup>23</sup>

## NADOLOL

Tal como o propranolol, trata-se de um  $\beta$ -bloqueante não seletivo, partilhando o mesmo mecanismo de acção.<sup>10,38</sup>

Estudos mostraram uma maior eficácia do nadolol na diminuição de volume do hemangioma relativamente ao propranolol oral.<sup>10</sup>

O nadolol apresenta menores efeitos secundários, incluindo acrocianose e manifestações gastrointestinais.<sup>10</sup>

Não há, contudo, ainda estudos suficientes com este fármaco, que parece bastante promissor.<sup>10</sup>

## ATENOLOL

É um  $\beta$ -bloqueante cardioseletivo, sem atividade simpaticomimética intrínseca, hidrossolúvel.<sup>19,38</sup>

Foi utilizado por Graff et al, no tratamento do hemangioma infantil que mostrou uma eficácia de 90%. O efeito prolongado do atenolol permite a utilização de uma dose única diária melhorando a adesão ao tratamento. Procede-se a uma monitorização prévia à terapêutica, tal como no tratamento com propranolol, com realização de um ECG e avaliação dos sinais vitais (tensão arterial, frequência cardíaca e glicémia capilar). A introdução do atenolol é realizada gradualmente, com uma dose inicial de 0,5mg/Kg/dia, aumentando-se gradualmente até uma dose máxima de 3mg/Kg/dia.<sup>19</sup>

Surge com reações adversas semelhantes ao propranolol, nomeadamente, distúrbios do sono, alterações dos hábitos intestinais (diarreia ou obstipação) e hipotensão, não se verificando casos de hipoglicémias ou broncospasmo.<sup>19</sup> A sua eficácia no tratamento do hemangioma infantil parece ter resultados semelhantes ao propranolol, estando associado a menores efeitos secundários. Devem contudo ser realizados mais estudos para confirmar a sua eficácia e segurança.<sup>19</sup>

## BETA-BLOQUEANTES TÓPICOS

Inicialmente foi utilizado apenas o propranolol oral, mas mais recentemente outros  $\beta$ -bloqueantes têm sido usados, alguns mesmo por via tópica. Os  $\beta$ -Bloqueantes tópicos não estão associados aos efeitos secundários dos  $\beta$ -bloqueantes sistémicos no tratamento do

hemangioma infantil. A recente utilização do timolol tópico tem demonstrado resultados promissores no tratamento dos hemangiomas cutâneos pequenos e superficiais.<sup>2,4,8-10,21,24</sup>

O timolol é um  $\beta$ -bloqueante não seletivo indicado no tratamento do glaucoma sob a forma de gel e tem ação semelhante ao propranolol.<sup>4,9,38</sup>

Este fármaco mostrou eficácia, não só na paragem da proliferação do hemangioma, mas também na diminuição do seu volume.<sup>9</sup> Verificou-se em 2 semanas a redução da área vermelha e da espessura do hemangioma, tendo alguns mostrado remissão completa. Nos hemangiomas mais espessos, verificou-se uma resposta menor do que nas lesões superficiais tratadas na fase proliferativa.<sup>2,9</sup>

Em estudos publicados, o tratamento com timolol a 0,5% durante 4,5 meses, em hemangiomas superficiais mostrou bons resultados em todas as crianças tratadas. O único efeito secundário registado, apenas numa das crianças, foi a perturbação do sono. A idade de início da terapêutica (antes ou depois dos 6 meses) não demonstrou influenciar a sua eficácia. Não foram observados efeitos “rebound” após a cessação terapêutica.<sup>2,9,24</sup>

Atualmente, a principal indicação para o uso de timolol tópico são o hemangioma superficial ou o hemangioma pequeno da pálpebra que não produza ptose ou astigmatismo suficiente para causar ambliopia.<sup>2,4</sup>

Os efeitos a longo prazo do timolol tópico são bem conhecidos da sua utilização em colírios, deixando os clínicos optimistas na sua utilização para os hemangiomas infantis superficiais. Os efeitos secundários registados pelo timolol como gotas oftálmicas incluem apneia, asma, bradicardia sintomática, tonturas transitórias e comportamento dissociativo temporário. Além destes efeitos sistémicos, de realçar os efeitos dermatológicos como alopecia, eritema psoriasiforme, alergia de contacto e angioedema.<sup>2,4,38</sup>

## 2. SIROLIMUS

Em 2011 surge um estudo em modelos *in vitro* do tratamento do hemangioma infantil com o Sirolimus, com mecanismo de ação cujo alvo será as células estaminais do hemangioma, atuando ao nível da auto-renovação celular e da diferenciação vascular, diferente dos corticosteróides, sugerindo uma posterior utilização concomitante. Curiosamente, este estudo não faz referência ao propranolol, que atinge o mesmo efeito e tornou-se a terapêutica de primeira linha.<sup>8,29</sup>

Esta atividade anti-vasculogénica do sirolimus, distinta do seu efeito anti-angiogénico já conhecido, constitui uma nova descoberta, com implicações para a via mTOR da vasculogénese, bem como, potencialmente, para novas estratégias para o tratamento dos hemangiomas infantis mais agressivos.<sup>29</sup>

O Sirolimus atua ao nível da via de sinalização da fosfoinositida-3 cinase (Pi3K), através da inibição da mTOR, que por sua vez, impede a fosforilação da p70S6K responsável pela tradução do mRNA (RNA mensageiro) que gera proteínas como HIF-1 (fator indutor da hipoxia-1) que irá aumentar os níveis de VEGF, induzindo a proliferação de células endoteliais do hemangioma. Atuando a este nível surge a possibilidade de um tratamento eficaz na cessação rápida da proliferação do hemangioma, através da diminuição da capacidade de auto-renovação celular das células estaminais do hemangioma, da diminuição da diferenciação celular e da inibição da vasculogénese.<sup>8,29,44</sup> Graças ao seu efeito anti-angiogénico, ocorre concomitantemente uma regressão dos vasos sanguíneos do hemangioma.<sup>29</sup>

### **Vantagens/Benefícios**

As terapêuticas utilizadas, corticoterapia e propranolol, não são desprovidas de riscos e deparam-se com ausência de resposta nalguns casos. Há, assim, a necessidade de tratamentos

adicionais de curta duração ou que previnam o desenvolvimento de hemangiomas complicados.<sup>29</sup>

Com base na suspeita que estes tumores tenham origem em células progenitoras imaturas que não completaram a sua diferenciação, o uso do sirolimus irá inibir o seu crescimento e impedir que as células estaminais do hemangioma formem novos vasos sanguíneos e aumentem a regressão dos vasos já formados. O que conseqüentemente vai induzir a sua involução precoce.<sup>29</sup>

Suspeita-se ainda que o sirolimus poderá prevenir a forma deposição de tecido fibroadiposo após a involução do hemangioma, responsável por alterações estéticas desfigurantes.<sup>29</sup>

### **Desvantagens**

Os efeitos secundários do sirolimus são, na maioria dos casos, dependentes dose<sup>29</sup> e incluem edema periférico, dor abdominal, diarreia, anemia, trombocitopenia, dislipidemia, artralgia, acne, infecções urinárias, hepatotoxicidade e, menos frequentes, tromboembolismo venoso, necrose óssea, estomatite e pielonefrite.<sup>38</sup>

Devido aos frequentes efeitos secundários, como o risco de imunossupressão e de desenvolvimento de linfomas ou outras alterações malignas a utilização do sirolimus sistémico não está recomendada, mesmo nos casos de hemangiomas severos. Deve evitar-se a sua associação a corticosteróides, devido ao efeito aditivo de imunossupressão.<sup>8,44</sup>

Têm sido realizados diversos estudos, com intuito de minimizar os efeitos sistémicos, criando formas tópicas, nomeadamente para tratamento de angiofibromas na esclerose tuberosa. Espera-se, futuramente, conseguir também utilizar o sirolimus tópico em hemangiomas infantis.<sup>8,44</sup>

### **c. TERAPÊUTICA COMBINADA**

Apesar do propranolol ter melhorado significativamente os resultados do tratamento do hemangioma infantil, há ainda casos em que a involução é gradual, prolongada e por vezes incompleta, estando também associada a riscos. Por esta razão, tem-se tentado estabelecer terapêuticas combinadas de modo a obter melhores resultados e com maior segurança.<sup>11</sup>

Uma das combinações mais exploradas tem sido a associação do propranolol ao tratamento cirúrgico com PDL.<sup>11</sup>

De acordo com Reddy et al, o tratamento do hemangioma infantil com utilização simultânea do propranolol e PDL, mostrou melhores resultados, com maior rapidez de cura e maior involução do que quando utilizado primeiro o propranolol e posteriormente o PDL. Tendo o propranolol quando utilizado isoladamente mostrado piores resultados, com respostas incompletas ou necessitando de mais tempo para uma regressão completa.<sup>11</sup>

Tal facto permite utilizar menores quantidades de propranolol, para atingir um mesmo resultado.<sup>11</sup>

### **d. TRATAMENTO DE SITUAÇÕES ESPECIAIS**

#### Síndrome de PHACES

O Propranolol tem sido utilizado no tratamento do hemangioma infantil da síndrome PHACES, com resultados muito satisfatórios (Figura 5), sem ter ocorrido redução da perfusão cerebral,<sup>2,4,17,26-27,30</sup> ainda que alguns clínicos receiem a sua utilização devido ao elevado risco de AVC nas crianças com agenesia ou alterações estruturais da circulação carotídea.<sup>2,4,17,26</sup>

Para tal opta-se por uma introdução do propranolol com aumento gradual das doses de modo a evitar variações bruscas da frequência cardíaca e da tensão arterial.<sup>2,4,26,30</sup>

Até ao momento foram descritos apenas dois casos de AVC em crianças com síndrome de PHACES sob tratamento com propranolol.<sup>26</sup> Contudo, ainda não existe aprovação da FDA

para utilização nestas situações, havendo grande preocupação sobretudo com os efeitos secundários deste fármaco.<sup>26,30</sup>



**Figura 5:** Imagem retirada de Solomon et al, Criança com síndrome de PHACES, antes do tratamento com propranolol (à esquerda) e após uma semana de tratamento (à direita).<sup>30</sup>

### Síndrome de LUMBAR

A síndrome LUMBAR está associada a alterações arteriais que restringem a utilização do propranolol. Devido ao seu elevado risco de hipotensão, a diminuição da perfusão em vasos já de si estenosados ou tortuosos poderá acarretar consequências graves.<sup>18</sup>

Sendo assim, esta síndrome não será uma contraindicação absoluta ao uso do propranolol, mas este necessita de maiores precauções e estudos imagiológicos das alterações vasculares antes do início do tratamento.<sup>18</sup>

### Síndrome de Kasabach-Merri

Neste caso é importante um tratamento de suporte com reposição de plaquetas, crioprecipitados ou plasma fresco congelado, utilização de anticoagulantes, anti-fibrinolíticos e antiplaquetários.<sup>31,33</sup>

Para o tratamento do hemangioma em si está indicado o uso de corticoterapia, vincristina e IFN- $\alpha$ .<sup>5,31-33</sup>

Na falha do tratamento médico recorre-se à cirurgia.<sup>31,33</sup>

## 8. Casos Clínicos

Com documentação da experiência do uso de propranolol na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Serviço de Dermatologia dos CHUC, em colaboração com o Hospital Pediátrico dos CHUC, apresentamos dois dos casos recentemente tratados.

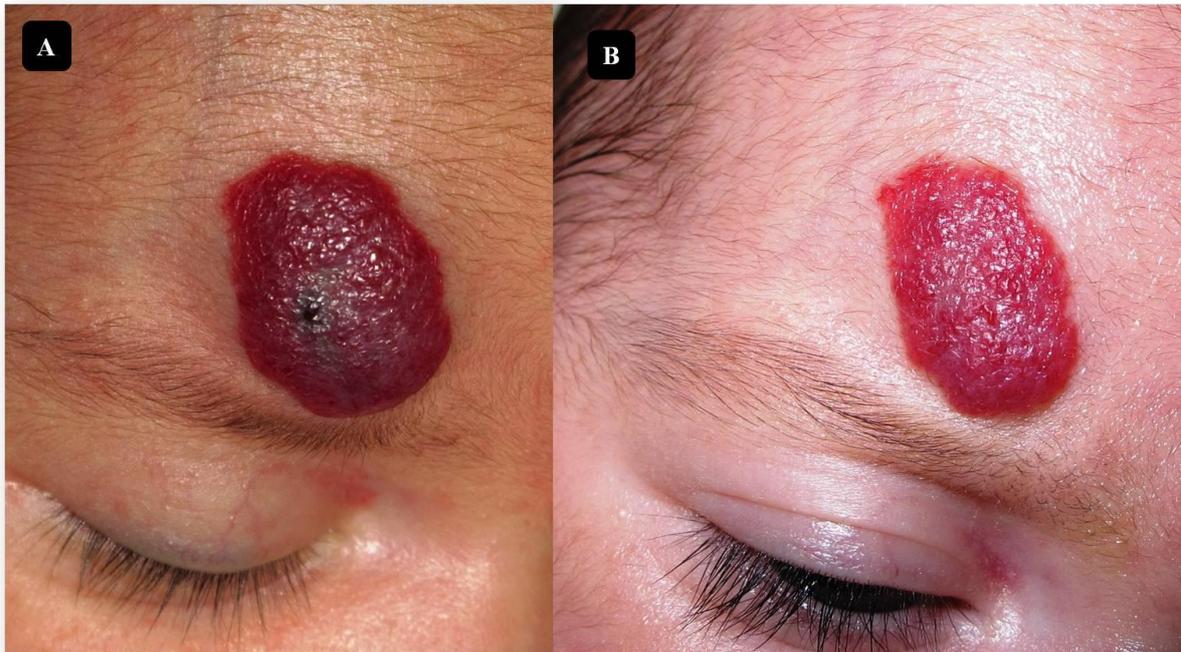
### Caso Clínico 1

Menina (F.G.F) que se dirige à consulta do Serviço de Dermatologia do CHUC pela primeira vez com 1 mês e 3 semanas por um hemangioma misto, com componente subcutâneo, de cerca de 2,5cm localizado na frente à direita e com deformação do supracílio direito, sem outras queixas. Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. É encaminhada ao Hospital Pediátrico (HP) para início de tratamento com propranolol, onde fica internada por 24h para monitorização dos sinais vitais, nomeadamente a frequência cardíaca, tensão arterial e glicémia capilar após a introdução da primeira dose de propranolol. Foi tratada com uma dose inicial de 1,5mg/Kg/dia em solução oral manipulada 5mg/ml, administrada em 3 doses. Com um peso de 3,985Kg, foi administrada uma dose de 0,4ml/dose a cada 8h. O restante seguimento foi realizado de acordo com a Tabela 6.

**Tabela 6:** Seguimento em consulta do Serviço de Dermatologia da F.G.F.

Consulta (data)	Idade (Meses e Dias)	Dose de Propranolol (mg/Kg/ml)	Nº Semanas com Propranolol	Evolução da Lesão	Intercorrências
<b>21/07/2011</b>	1M19D	1,5	0	Hemangioma misto com componente subcutânea localizada na frente à direita	-
<b>28/07/2011</b> (Figura 6A)	1M26D	1,5	1	A lesão reduziu de tamanho, área central mais escura com um alo periférico a clarear, ligeira depressão palpebral	-

Consulta (data)	Idade (Meses e Dias)	Dose de Propranolol (mg/Kg/ml)	Nº Semanas com Propranolol	Evolução da Lesão	Intercor-rências
<b>10/08/2011</b>	2M8D	1,6	3	Mantém regressão marcada da lesão, diâmetro 18x10mm	-
<b>25/08/2011</b> (Figura 6B)	2M23D	1,8	5	Lesão diminuiu significativamente o componente subcutâneo, diâmetro 15x10mm	-
<b>08/09/2011</b>	3M6D	1,8	7	Francamente melhorada, já sem componente subcutâneo, componente superficial a clarear diâmetro 15x7mm	-
<b>22/09/2011</b>	3M20D	1,7	9	Lesão estacionária, já sem componente subcutâneo	-
<b>19/10/2011</b>	4M17D	2	13	Lesão estacionária	-
<b>30/11/2011</b>	5M28D	2	19	Lesão mais pequena e nacarada	Episódio de Bronquiolite, medicada com Salbutamol em nebulização
<b>05/01/2012</b>	7M3D	1,9	24	Lesão estabilizada	-
<b>23/01/2012</b>	7M21D	-	26	-	Suspendeu Propranolol por diagnóstico de Asma, a conselho da Pediatria
<b>16/02/2012</b>	8M14D	-	-	Lesão estabilizada	Mantém tosse, não reintroduz Propranolol
<b>02/10/2012</b>	16 Meses	-	-	Lesão continua a nacarar	Manter apenas vigilância
<b>16/04/2013</b>	22 Meses	-	-	Lesão em regressão	Sem outras queixas



**Figura 6:** Caso Clínico 1, menina F.G.F, A, evolução de hemangioma infantil sob tratamento com propranolol A- F.G.F com 1 Mês e 26 dias, após uma semana de tratamento com Propranolol; B- F.G.F com 2 Meses e 23 dias, após cinco semanas de tratamento com Propranolol. Imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia do CHUC.

A monitorização do tratamento foi realizada nas consultas quinzenalmente, com ajuste da posologia, consoante a resposta ao tratamento e o peso da criança. Com a resposta positiva, ao fim da 9ª Semana de tratamento fez-se uma tentativa de redução da dose, mas pela estabilização da regressão, voltou-se a aumentar a dose. Ao longo do tratamento, foi diagnosticada Asma, tendo-se de imediato suspenso o tratamento de modo a evitar o seu agravamento. Por continuação da regressão da lesão, não se justificou a reintrodução do propranolol.

### Caso Clínico 2

Menina (A.M.A.B.) que se dirige à consulta do Serviço de Dermatologia do CHUC pela primeira vez com 3 meses e 3 semanas por um hemangioma pré-auricular direito com atingimento do canal auricular externo (CAE) e lóbulo da orelha, em fase de crescimento.

Sem outras queixas, sem antecedentes pessoais e familiares relevantes. É encaminhada ao Hospital Pediátrico (HP) para início de tratamento com Propranolol, onde fica internada por 24h para monitorização dos sinais vitais, após a primeira administração de propranolol a 2mg/Kg/dia, dividida em 3 doses, por solução oral manipulada 5mg/ml. Com um peso de 6,905Kg, foi administrada uma dose de 0,9ml/dose a cada 8h. O restante seguimento foi realizado de acordo com a Tabela 7.

**Tabela 7: Seguimento em consulta do Serviço de Dermatologia da A.M.A.B.**

Consulta (data)	Idade (Meses e Dias)	Dose de Propranolol (mg/Kg/ml)	Nº Semanas com Propranolol	Evolução da Lesão
<b>26/01/2012</b>	3M21D	2,0	0	Hemangioma pré-auricular direito com atingimento do CAE e lóbulo da orelha.
<b>09/02/2012</b> (Figura 7A)	4M2D	2,0	1	Lesão está ligeiramente diminuída. <i>Suspendeu ao fim de 8 dias por não ter medicação</i>
<b>08/03/2012</b> (Figura 7B)	5M1D	2,0	5	Lesão mais pequena e de tonalidade nacarada
<b>03/05/2012</b>	6M27D	2,0	13	Clinicamente estabilizada
<b>05/07/2012</b>	8M29D	2,0	22	Clinicamente muito bem
<b>20/09/2012</b>	11M13D	Suspende-se Propranolol	33	Clinicamente muito bem. A lesão está quase impercétivel.
<b>10/01/2013</b>	15M	-	-	Mantem-se clinicamente bem
<b>11/07/2013</b>	21M	-	-	Lesão mantém-se em regressão, clinicamente está muito bem



**Figura 7:** Caso Clínico 2, menina A.M.A.B., evolução de hemangioma infantil sob tratamento com propranolol. A- A.M.A.B. com 4 Meses e 2 dias, após uma semana de tratamento com Propranolol; B- A.M.A.B. com 5 Meses, após cinco semanas de tratamento com propranolol. Imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia do CHUC.

Neste caso, a A.M.A.B. realizou consultas de seguimento no Serviço de Dermatologia, aquando a introdução do propranolol, com intervalo de 15 dias, e posteriormente a cada dois meses. O tratamento ocorreu sem incidentes e foi suspenso às 33 semanas, quando a lesão era clinicamente impercétível. Após a suspensão do tratamento, as consultas passaram a ser a cada 3 meses, não se registando qualquer sinal de recidiva.

## 9. Conclusão

Sendo o hemangioma infantil a neoplasia vascular mais frequente, que apesar de na maioria dos casos ter um comportamento benigno com uma involução espontânea, encontra-se associado a co-morbilidades e complicações frequentes e por vezes graves, com grande rebate físico e até mesmo psicológico.

Como tal a otimização de um tratamento eficaz e seguro é de grande importância nestas situações.

Face à revisão bibliográfica realizada conclui-se que os corticosteróides sistémicos foram utilizados durante mais de 40 anos, como o tratamento de eleição dos hemangiomas infantis complicados, diminuindo ou estabilizando a proliferação dos hemangiomas, contudo a sua eficácia limita-se à fase proliferativa do hemangioma. A necessidade de terapêuticas de longa duração é responsável por efeitos secundários graves, nomeadamente alterações metabólicas e imunossupressão que exigem medidas profiláticas. Uma resposta incompleta ou, pontualmente quase nula, e os seus riscos levou à tentativa de encontrar melhores opções.

Em 2008, a descoberta acidental da eficácia dos  $\beta$ -bloqueantes no tratamento do hemangioma infantil, conduziu a uma queda gradual da utilização dos corticosteróides.

O propranolol surge atualmente como o tratamento de primeira linha do hemangioma infantil, com vantagem sobre as anteriores opções, pelo facto de poder ser utilizado mesmo quando ultrapassada a fase proliferativa e uma maior eficácia e rapidez na involução do hemangioma, abrindo-se novos horizontes e novos conceitos no tratamento do hemangioma infantil. Contudo, em situações em que já tenham ocorrido alterações cutâneas irreversíveis, este não é eficaz, alertando para a necessidade de um diagnóstico precoce e consequente início do tratamento, otimizando resultados.

O propranolol não é isento de riscos, sendo os mais preocupantes hipotensão, bradicardia, hipoglicemia e broncospasma. Para tal é realizada uma avaliação prévia da criança,

pesquisando fatores de risco que predisponham ao surgimento dos efeitos secundários e uma introdução gradual do propranolol, avaliando a resposta do organismo, tal como o que se verifica nos casos apresentados da experiência do uso de propranolol na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Serviço de Dermatologia dos CHUC.

Este fármaco já é utilizado há mais de 4 décadas na população pediátrica, traduzindo alguma segurança na sua utilização para o tratamento do hemangioma infantil, contudo ainda não existe aprovação por parte da FDA nos EUA e congéneres no Canadá e União Europeia.

Torna-se assim de grande importância a realização de estudos para se chegar a um consenso de qual a melhor abordagem, minimizando os riscos e otimizando os resultados.

A existência de normas de atuação perante um hemangioma infantil iria agilizar em muito a sua abordagem, evitando atrasos terapêuticos que podem ser cruciais no futuro destas crianças, tendo sempre em atenção que a medicina não é uma ciência exata e as normas devem ser adequadas a cada doente individualmente.

Além do propranolol, outros  $\beta$ -bloqueantes como o nadolol, atenolol e  $\beta$ -bloqueantes tópicos, têm mostrado igual eficácia e alguns até menores efeitos secundários, sendo igualmente opções bastante promissoras.

Outros fármacos utilizados são os imunossuppressores, associados a efeitos secundários graves, que comprometem a qualidade de vida das crianças, estando cada vez mais questionada a sua utilização.

O sirolimus surge também como tratamento possível do hemangioma infantil, com indução da involução precoce do hemangioma e prevenção da deposição de tecido fibroadiposo, responsável por alterações desfigurantes, contudo os efeitos secundários são frequentes e graves, não sendo recomendada a sua utilização generalizada. Aguarda-se a criação de formas tópicas.

O tratamento cirúrgico, tem diversas vantagens comprovadas associadas a poucas desvantagens e limitações que podem ser otimizadas se utilizada em terapêutica combinada. A mais explorada atualmente é a associação do propranolol ao tratamento cirúrgico com PDL. A sua utilização simultânea permite melhores resultados na involução dos hemangiomas permitindo a utilização de uma menor quantidade de propranolol e conseqüente redução dos efeitos secundários.

## **10. Agradecimentos**

À Exma. Senhora,

Dra. Margarida Gonçalo

o meu agradecimento pela cooperação, disponibilidade e ensinamentos prestados.

## 11.Referências Bibliográficas

1. Ryan E, Warren L. Birthmarks: Identification and management. Aust Fam Physician. 2012; Vol. 41, No.5:274-277
2. Lee K, Bercovitch L. Update on infantile haemangiomas. Semin Perinatol. 2013;37:49-58
3. Tollefson MM, Frieden IJ. Early Growth of Infantile Hemangiomas: What Parent's Photographs Tell Us. Pediatrics. 2012;130:e314-e320
4. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. Br J Dermatol. 2013;169:20-30
5. Szychta P, Stewart K, Anderson W. Treatment of infantile haemangiomas with propranolol – clinical guidelines. Plast Reconstr Surg. 2014
6. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. Pediatrics. 2009;124(3):e423-e431
7. McSwiney E, Murray D, Murphy M. Propranolol therapy for cutaneous infantile haemangiomas initiated safely as a day-case procedure. Eur J Pediatr. 2014;173(1):63-68
8. Frieden IJ. Infantile Hemangioma Research: Looking Backward and Forward. J Invest Dermatol. 2011;131:2345-2348
9. Weissenstein A, Straeter A, Villalon G, Bittmann S. Topical timolol for small infantile hemangioma: a new therapy option. Turk J Pediatr. 2012;54(2):156-158
10. Xu SQ, Jia RB, Zhang W, Zhu H, Ge SF, Fan XQ. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review. World J Pediatr. 2013;9(3):221-229

11. Reddy KK, Blei F, Brauer JA, Waner M, Anolik R, Bernstein L, et al. Retrospective Study of the Treatment of Infantile Hemangiomas Using a Combination of Propranolol and Pulsed Dye Laser. *Dermatol Surg.* 2013;39:923-933
12. Yadav P, De Castro DK, Waner M, Meyer L, Fay A. Vascular Anomalies of the Head and Neck: A Review of Genetics. *Semin Ophthalmol.* 2013;28(5-6):257-266
13. Bertrand J, Sammour R, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, et al. Propranolol in the Treatment of Problematic Infantile Hemangioma: Review of 35 Consecutive Patients from a Vascular Anomalies Clinic. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(5):317-323
14. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Years Later: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(2):182-191
15. Al Dosari S, Riad H. Ulcerated nasal infantile haemangioma treated by oral propranolol. *Dermatol Online J.* 2013;19(5):11
16. Martin K, Bleid F, Chamlin SL, Chiu YE, Frieden IJ, Frommlet PC, et al. Propranolol Treatment of Infantile Hemangiomas: Anticipatory Guidance for Parents and Caretakers. 2013;30(1):155-159
17. Phillips RJ, Penington AJ, Bekhor PS, Crock CM. Use of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an outpatient setting. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(10):902-906
18. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, et al. LUMBAR: Association between Cutaneous Infantile Hemangiomas of the Lower Body and Regional Congenital Anomalies. *J Pediatr.* 2010;157(5):795-801.e7

19. de Graaf M, Raphael MF, Breugem CC, Knol MJ, Bruijnzel-Koomen CAFM, Kon M, et al. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: Comparison with a historical propranolol group. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(12):1732-1740
20. Vredenburg AD, Janmohamed SR, Laat PJ, Madern GC, Oranje AP. Multiple cutaneous infantile haemangiomas and the risk of internal haemangioma. *Br J Dermatol.* 2013;169:188-191
21. Brusolino N, Bonan P, Cannarozzo G, Moretti S, Lotti T, Campolmi P. Laser use in infantile hemangiomas, when and how. *Dermatol Ther.* 2012;25:314-321
22. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics.* 2008;122:360-367
23. Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. Propranolol vs Corticosteroids for infantile hemangiomas. *JAMA.* 2011;147(12):1371-1376
24. Patel AM, Chou EL, Findeiss L, Kelly KM. The Horizon for Treating Cutaneous Vascular Lesions. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31(2):98-104
25. Hoeger PH, Colmero I. Vascular tumors in infants. Part I: benign vascular tumors other than infantile haemangioma. *Br J Dermatol.* 2014
26. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics* 2013;131(1):128-140
27. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(5):610-614
28. de Graaf M, Pasmans SGMA, Drooge AM, Nievelstein RAJ, Gooskens RHJ, Raphael MF, et al. Associated anomalies and diagnostic approach in lumbosacral and perineal

haemangiomas: Case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66:e26-e28

29. Greenberger S, Yuan S, Walsh LA, Boscolo E, Kang KT, Matthews B, et al. Rapamycin Suppresses Self-Renewal and Vasculogenic Potential of Stem Cells Isolated from Infantile Hemangioma. *J Invest Dermatol.* 2011;131(12):2467-2476

30. Solomon T, Ninnis J, Deming D, Merritt TA, Hopper A. Use of propranolol for treatment of hemangiomas in PHACE syndrome. *J Perinatol.* 2011;31:739-741

31. Mukai AO, Zanlochi AGS, Elias CPF, Rolim CH, Baida LL, Tutia PC, et al. Hemangioendotelioma Kaposiforme e Síndrome de Kasabach-Merritt. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(2):192-196

32. Serafim AP, Almeida Junior LCP, Silva MTN, Carvalho RB, Altemani AMAM. Hemangioendotelioma Kaposiforme associada à Síndrome de Kasabach-Merritt. *Jornal de Pediatria.* 1998;74(4):338-342

33. Ricketts RR, Hatley RM, Corden BJ, Sabio H, Howell CG. Interferon-Alpha-2a for the Treatment of Complex Hemangiomas of Infancy and Childhood. *Ann Surg.* 1994;219(6):605-611

34. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frekin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber Syndrome and Port-wine Stains Caused by Somatic Mutation in GNAQ. *N Engl J Med.* 2013;368:1971-1979

35. Chen L, Wu J, Xu M, Chen N, Yang Y. Sturge-Weber Syndrome. *Ann Dermatol.* 2011;23(4):551-553

36. Greinwald JH, Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJH. An Update on the Treatment of Hemangiomas in Children With Interferon Alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:21-27

37. Abate MV, Davanzo R, Bibalo C, Zennaro F, Berti I. RICH (Rapidly Involuting Congenital Hemangioma): Not Only a Definition of Wealth. *J Pediatr.* 2012;161:365
38. Carmona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, et al. *Prontuário terapêutico – 11* [e-book]; 2013; Ministério da Saúde, INFARMED.
39. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC. Infantile Hemangioma Clinical Resolution With 5% Imiquimod Cream. *JAMA.* 2002;138:881-884
40. Mascarenhas R, Guiote V, Agro J, Henrique M. Ulcerated infantile hemangioma treated with imiquimod. *Dermatol Online J.* 2011;17(9):13
41. Mao X, Wang J, Yan J. Topical imiquimod treatment of cutaneous vascular disorders in pediatric patients: clinical evaluation on the efficacy and safety. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2012;13(9):745-750
42. Léauté-Labrèze C, Roque ED, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taibed A. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *N Engl J Med.* 2008;358;24:2649-2651
43. The National Institutes of Health clinical trials. Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Propranolol Oral Solution in Infants With Proliferating Infantile Hemangiomas Requiring Systemic Therapy [document on the Internet]; 2010 [updated January 23, 2014; cited March 13,2014]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01056341>
44. Medici D, Olsen BR. Rapamycin Inhibits Proliferation of Hemangioma Endothelial Cells by Reducing HIF-1 Dependent Expression of VEGF. *PLoS One.* 2012;7(8);e42913