



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

PEDRO ANDRÉ NEVES PESSOA

***Fisiopatologia, Apresentação Clínica e Tratamento dos Hemangiomas Infantis:
revisão da literatura***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. LEONOR ISABEL CASTENDO RAMOS

PROF. DOUTOR AMÉRICO MANUEL DA COSTA FIGUEIREDO

ABRIL/2020

Fisiopatologia, Apresentação Clínica e Tratamento dos Hemangiomas Infantis: revisão da literatura

Pedro André Neves Pessoa

Aluno do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Dra. Leonor Isabel Castendo Ramos

Assistente Hospitalar de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Correio eletrónico: 7506@chuc.min-saude.pt

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

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Abreviaturas/Acrónimos	5
1- Introdução.....	7
2- Materiais e Métodos.....	9
3- Fisiopatologia.....	10
4- Clínica.....	18
5- Tratamento.....	22
5.1- Beta-Bloqueantes	23
5.1.1- Propranolol.....	23
5.1.2- Timolol	27
5.1.3- Atenolol	29
5.2- Corticosteróides.....	29
5.3- Interferão	31
5.4- Vincristina.....	32
5.5- Bleomicina/Pingiamicina	32
5.6- Imiquimod.....	33
5.7- Rapamicina.....	33
5.8- Laser	34
5.9- Cirurgia.....	35
5.10- Outras Modalidades Terapêuticas	37
6- Conclusão.....	38
7- Agradecimentos	40
8- Referências Bibliográficas.....	41

Resumo

Os Hemangiomas Infantis (HIs) são os tumores vasculares benignos mais comuns da infância. Caracterizam-se por uma fase proliferativa inicial que ocorre nos primeiros meses de vida, seguida por uma fase de estabilização e finalizam o seu ciclo com uma fase espontânea de involução que pode durar anos. Do ponto de vista epidemiológico afetam mais frequentemente o sexo feminino e doentes de raça caucasiana. Esta patologia está associada a alguns fatores de risco, dos quais se destacam: baixo peso à nascença, biópsia de vilosidades coriônicas, placenta prévia e pré-eclâmpsia. A imunohistoquímica é útil na distinção entre o HI e outras anomalias vasculares, na medida em que o marcador GLUT-1 é altamente seletivo das diferentes fases do HI. O GLUT-1 é um sensor de hipóxia, sugerindo que esta ativa o desenvolvimento do HI. A patogénese do HI não está totalmente compreendida, mas baseia-se na neovascularização. Aparenta ter uma origem multifatorial, na qual se correlacionam diversos aspetos, desde uma origem proliferativa de células endoteliais progenitoras, uma origem em tecido placentário e até uma origem do tipo metastático. O estudo ao longo dos anos das várias vias de sinalização implicadas permitiu perceber melhor os seus mecanismos e mesmo descobrir novas armas terapêuticas. A maioria dos casos de HI requer apenas vigilância clínica, visto que se apresentam como lesões bem localizadas e circunscritas que regredem sem compromisso estético ou funcional. Apesar desta resolução espontânea, o impacto psicossocial a curto e longo prazo não deve ser desvalorizado. Por outro lado, lesões de grandes dimensões e localizações específicas podem originar marcas significativas e dano funcional, com maior probabilidade de complicações. Nestas situações deve ser instituída terapia farmacológica numa fase proliferativa precoce. No caso de lesões segmentares difusas, a associação a síndromes polimalformativas, como a síndrome PHACES, deve fazer parte do raciocínio clínico. No passado, a terapêutica primordial consistia na utilização de corticosteróides sistémicos. A descoberta acidental da eficácia terapêutica do propranolol revolucionou a abordagem do HI, sendo atualmente a 1ª linha de tratamento. Este fármaco demonstrou grande eficácia na redução do volume tumoral, com melhoria a longo prazo do resultado estético e funcional, além de ser considerado seguro e eficaz. O timolol tópico pode também ser uma boa abordagem em HIs superficiais. Quando o uso de β -bloqueantes é, por algum motivo, inviável, abordagens com corticosteróides, vincristina, imiquimod, interferão e escleroterapia são alternativas a ter em conta. Em determinados casos, uma abordagem não farmacológica com laser ou cirurgia é necessária.

Palavras-chave: Hemangioma infantil, modalidades terapêuticas, propranolol, β -bloqueantes, patogénese, manifestações clínicas

Abstract

Infantile Hemangiomas (IHs) are the most common benign vascular tumors of childhood. They display an initial proliferative phase in the first months of life, followed by a stabilization phase and end their cycle with a spontaneous involution phase that can last for years. From an epidemiological viewpoint, girls and caucasian patients are more frequently affected. This pathology is associated with some risk factors, the main ones being: low birth weight, chorionic villus biopsy, placenta previa and pre-eclampsia. Immunohistochemistry is useful to distinguish between IH and other vascular anomalies, as the GLUT-1 marker is highly selective for the different IH phases. GLUT-1 is an hypoxia sensor, which suggests that hypoxia activates IH development. IH pathogenesis is not completely understood, but it is based on neovascularization. Its origins appear to be multifactorial, in which several aspects are correlated, from a proliferative origin of progenitor endothelial cells, a placental tissue origin, to a metastatic type origin. The study over the years on the different signaling pathways involved allowed a better understanding of its mechanisms and even the discovery of novel therapeutic weapons. Most IH cases only require clinical surveillance, since they physically manifest as well located and circumscribed lesions that regress without aesthetic or functional compromise. Despite the spontaneous resolution, both short and long term psychosocial impact should not be underestimated. On the other hand, large and specific located lesions can originate both significant marks and functional damage, with a higher probability of complications. In these situations pharmacological therapy should be introduced in an early proliferative phase. Regarding cases of diffuse segmental lesions, medical reasoning should take into account the association to polymalformative syndromes, such as PHACES. In the past, the main therapy was the use of systemic corticosteroids. The accidental discovery of propranolol's therapeutic efficacy revolutionized how IH treatment is approached, and it is currently the first line of treatment. This drug has shown great efficacy in reducing tumor volume, with long term improvement of aesthetic and functional results, besides being considered safe and effective. Topical timolol can also be a good approach in superficial IHs. When the use of β -blockers is impracticable for any reason, approaches with corticosteroids, vincristine, imiquimod, interferon and sclerotherapy are alternatives to be considered. In certain cases, a non-pharmacological approach using laser or surgery is necessary.

Keywords: Infantile hemangioma, therapeutic modalities, propranolol, β -blockers, pathogenesis, clinical manifestations

Abreviaturas/Acrónimos

α -SMA – Actina do Músculo Liso α

ANGPT – Angiopoietina

ATII – Angiotensina II

bFGF – Fator de Crescimento de Fibroblastos Tipo Básico

BHE – Barreira Hemato-Encefálica

ECA – Enzima Conversora de Angiotensina

eNOS – Sintetase de Óxido Nítrico Endotelial

ERK 1/2 – Quinase Regulada por Sinal Extracelular 1/2

FVW – Fator Von Willebrand

GLUT-1 – Proteína Transportadora de Glicose Tipo 1

GWAS – Estudos de Associação Ampla do Genoma

HAS – *Score* de Atividade do Hemangioma

hCG – Gonadotrofina Coriônica Humana

HemEC – Célula Endotelial Derivada de Hemangioma

HemEPC – Célula Progenitora Endotelial Derivada de Hemangioma

HemMSC – Célula Estaminal Mesenquimal Derivada de Hemangioma

HemSC – Célula Estaminal Derivada de Hemangioma

HI – Hemangioma Infantil

HIF-1 α – Fator Induzível por Hipóxia 1 α

hPL – Lactogénio Placentário Humano

ICAM-1 – Molécula de Adesão Intercelular 1

IGF – Fator de Crescimento Insulina-Like

INF – Interferão

LUMBAR – *Lower body hemangioma/other cutaneous anomalies, Urogenital anomalies/ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformations/arterial anomalies, Renal anomalies*

LYVE1 – Recetor 1 de Ácido Hialurónico Endotelial do Vaso Linfático

MMP-9 – Metalopeptidase 9 da Matriz

mTOR – Proteína Alvo da Rapamicina em Mamíferos

NICD – Domínio Intracelular do Recetor Notch

NG2 – Antígeno Neuro-Glial 2

PDGFR- β – Recetor β do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

PDL – *Pulsed-Dye Laser*

PELVIS – *Perineal hemangioma, External genitalia malformation, Lipomyelomeningocele, Vesicorenal abnormalities, Imperforate anus, Skin tag*

PHACES – *Posterior fossa brain anomalies, Hemangioma, Arterial lesions, Cardiac abnormalities, Eye abnormalities, Sternal malformations*

PI3K/Akt – Fosfoinositina Quinase 3/Proteína Quinase B

SACRAL – *Spinal dysraphism, Anogenital, Cutaneous, Renal and urologic anomalies, associated with an Angioma of Lumbosacral localization*

SDF-1 α – Fator 1 α Derivado de Células Estromais

VAS-C – Escala Visual Analógica para a Cor

VAS-SEV – Escala Visual Analógica para o Tamanho, Extensão e Volume

VE-caderina – Caderina de Endotélio Vascular

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

1- Introdução

O Hemangioma Infantil (HI) é uma patologia interessante do ponto de vista epidemiológico que merece atenção especial, dado ser o tumor vascular benigno mais frequente da faixa etária infantil. ⁽¹⁾

Ao longo das últimas décadas temos observado um acelerado ritmo de pesquisa sobre o HI e, conseqüentemente, adquirido um conhecimento mais profundo sobre este tema. No início do ano de 2000 descobriu-se que o HI apresentava o marcador GLUT-1, o que o diferenciou das outras patologias vasculares e sugeriu que tinha um fenótipo vascular particular. ⁽²⁾ Atualmente, sabe-se que resulta de processos angiogénicos e vasculogénicos que são fundamentais e que tem uma semelhança com vasos placentários. ^(2,3) No entanto, apesar de diversas teorias estabelecidas, incluindo uma origem sugerida em células progenitoras/estaminais endoteliais, a patogénese do HI permanece não totalmente compreendida, podendo a hipóxia ser um fator desencadeante. ⁽³⁾

Estima-se que tenha uma incidência de 4-10%, com um risco aumentado na raça caucasiana e no género feminino. ^(1,4) Outros fatores de risco associados incluem prematuridade, baixo peso ao nascimento (< 1500g), gemelaridade, idade materna avançada, biópsias das vilosidades coriônicas, pré-eclâmpsia e placenta prévia. ^(1,3)

O HI pode surgir em qualquer localização a nível cutâneo, sendo mais frequente na cabeça e pescoço, e, mais raramente, ser interno, nomeadamente a nível do fígado e trato gastrointestinal. ⁽⁴⁾ A sua apresentação clínica é heterogénea e, atualmente, é classificado, de acordo com a sua morfologia, em focal, segmentar, indeterminado ou multifocal, e, de acordo com a sua profundidade, em superficial, profundo, misto ou reticular/ abortivo/ minimamente proliferativo. ⁽⁴⁾ Por outro lado, é preciso estar ciente da possibilidade de associação a síndromes clínicas (PHACES, LUMBAR), sobretudo quando surgem grandes lesões segmentares, nos quais a probabilidade de complicações e necessidade de tratamento está aumentada. ^(2,4)

O seu período de maior crescimento verifica-se até aos 4-6 meses de idade, o qual pertence à fase de proliferação cuja duração se pode estender até ao 1 ano de idade. ⁽¹⁾ O HI surge, maioritariamente, nas primeiras semanas de vida como uma lesão superficial eritematosa viva, com crescimento rápido nos primeiros meses, mas que se pode prolongar até aos 9-12 meses, podendo iniciar a sua regressão após o ano de vida. ^(1,4) Apesar de involuir de forma natural, este processo pode não ser completo, deixando alterações residuais. ⁽¹⁾

Historicamente, entre 1930 e 1950, a radioterapia foi largamente usada como tratamento para casos de hemangiomas, mas, na década de 50, esta modalidade, bem como abordagens cirúrgicas de prevenção, foram criticadas por médicos de renome. ⁽²⁾

Mais tarde, surgiu um dos grandes pilares do tratamento do HI que se manteve como terapia primordial durante décadas: os corticosteróides sistémicos. Desde 1968 foram usados como tratamento de 1^a linha para casos complicados, tais como HIs que condicionavam comprometimento funcional, incluindo ambliopia ou afeção respiratória. ^(2,5) Foi demonstrado que o alvo dos corticosteróides são as HemSCs, bloqueando a sua secreção de VEGF-A, que é um regulador importante da angiogénese e vasculogénese. ⁽¹⁾ Por outro lado, foi demonstrada a sua ação antagonista em relação aos estrogénios, tendo sido sugerido o seu papel no HI, já que os estrogénios são fundamentais na vascularização do sistema reprodutor. ⁽¹⁾

Já em 1989 começou a ser utilizado o laser pulsado de contraste (PDL- *pulsed-dye laser*) e, passados 2 anos, foi a vez do interferão- α ser anunciado como potencial arma terapêutica. ⁽²⁾

Mais recentemente, em 2008, deu-se uma das maiores revoluções no tratamento do HI com a descoberta acidental da utilidade dos β -bloqueantes, nomeadamente o propranolol. ^(2,5)

Tendo em conta a história natural do HI, uma abordagem ativa observacional pode ser preconizada na maioria dos casos. ⁽⁶⁾ No entanto, apesar do curso benigno característico, podem existir casos que cursam com situações ameaçadoras de vida, desfiguração, hemorragia, ulceração, o que implica um diagnóstico e tratamento precoces de modo a evitar complicações. ^(3,6) Neste sentido, várias abordagens farmacológicas são tidas em conta ao longo do trabalho, como o propranolol (1^a linha de tratamento do HI atualmente). Modalidades terapêuticas com laser, cirurgia e radioterapia estão também disponíveis. ⁽⁶⁾

O facto de ser uma patologia com a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, bem como o intenso e crescente trabalho que se tem desenvolvido nesta área nos últimos tempos, torna fundamental a compilação e resumo da diversa literatura existente. É neste sentido que se insere o presente trabalho de revisão.

2- Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho foi inicialmente feita uma pesquisa de artigos publicados na base de dados *PubMed*, utilizando os seguintes termos em combinação: "infantile hemangioma", "treatment". Posteriormente, foi também adicionado o termo "propranolol".

O tipo de artigo pesquisado envolveu: "review", "systematic review", "randomized controlled trial", "journal article" e "case reports", tendo sido dada preferência a artigos em língua inglesa e espanhola publicados retrospectivamente a partir do ano de 2010, embora no decorrer do estudo se tenha dado maior ênfase aos mais recentemente publicados.

A seleção dos artigos usados baseou-se, numa primeira fase, na leitura do título e resumo respetivos, de modo a verificar se se enquadravam no contexto e objetivo pretendidos. Seguidamente, procedeu-se à leitura integral dos artigos, com maior foco nos materiais e métodos e na discussão, o que permitiu avaliar a natureza e qualidade do conteúdo e, assim, fazer a seleção final.

Sempre que necessário, foram também incluídos artigos que constavam da pesquisa feita inicialmente, com a finalidade de aprofundar determinado assunto.

3- Fisiopatologia

Embora seja o tumor vascular mais comum da infância, a patogénese do Hemangioma Infantil (HI) não é ainda totalmente compreendida, mas, na última década, vários mecanismos patogénicos têm sido propostos e acredita-se que tenha uma origem multifatorial.

Em primeiro lugar, para compreender tais mecanismos é necessário perceber os componentes celulares do HI.

No que se refere a células estaminais, a positividade do CD133 (glicoproteína da superfície membranar presente em muitos tipos de células estaminais humanas) em células isoladas de HI, levou à denominação atual de HemSC (célula estaminal derivada de hemangioma), que tem a capacidade de auto-renovação e diferenciação em diferentes tipos celulares distintos, incluindo endotélio, adipócitos, pericitos, células neuronais, osteócitos e condrócitos. ^(7,8) As HemSCs originam microvasos positivos a GLUT-1 (proteína transportadora de glicose tipo 1), que é um marcador específico de HI, e são positivas para VEGFR 1 e 2, estando presentes numa pequena percentagem na fase proliferativa do HI. ^(7,8) A expressão de CD133 no endotélio e zona perivascular permitiu concluir que HemSCs englobam HemEPCs (células progenitoras endoteliais derivadas de hemangioma) que derivaram de HemSCs com base na expressão de CD31, e HemMSCs (células estaminais mesenquimais derivadas de hemangioma) que não expressam CD31 ou CD34. ⁽⁸⁾

As células endoteliais (HemEC) expressam consistentemente GLUT-1 e estão associadas a angiogénese pela sua capacidade em proliferar e formar capilares. ⁽⁷⁾ Como molécula de adesão endotelial apresentam a CD31/PECAM-1 em membranas intracelulares (imatura) ou à superfície celular (madura). ⁽⁷⁾ No que toca a marcadores moleculares chave de células endoteliais, sobretudo da fase proliferativa do HI, estudos revelam a co-expressão de CD34 (marcador de célula endotelial) e CD133 (marcador de célula progenitora endotelial), bem como a expressão de LYVE1 (marcador de vaso linfático). ⁽⁹⁾ No entanto, a reduzida percentagem de células CD133+, sugere a transição de um fenótipo imaturo para maduro. ⁽⁷⁾ As células endoteliais são também positivas para Antigénio do FVW, E-seletina, Tie-2, VE-caderina e VEGFR-2. ^(7,8) Deste modo, destaca-se uma semelhança no imunofenótipo entre estas células e veias embrionárias, o que sugere que as células endoteliais do HI se associam a um estadio precoce da diferenciação vascular normal, facto este reforçado pelo facto do IGF-2, envolvido na angiogénese, ser altamente expresso durante a fase proliferativa e estar significativamente diminuído na fase de involução. ⁽⁹⁾

Relativamente aos pericitos, são células perivasculares abundantes na fase proliferativa do HI que rodeiam as HemEC. ⁽⁷⁾ Como características destacam-se a reduzida

contractilidade e a baixa capacidade de estabilização de vasos sanguíneos. ⁽⁸⁾ Expressam diferentes marcadores, a destacar α -SMA, NG2, PDGFR- β , Calponina, Cadeia Pesada de Miosina do Músculo Liso e Notch-3, pelo que estão intimamente ligados a células musculares lisas. ⁽⁷⁾ De uma forma geral, estudos revelaram a sua capacidade proangiogénica, através da produção aumentada de VEGF-A, associação a aumento da proliferação e formação de vasos *in vivo*, diminuição de ANGPT-1 e incapacidade em suprimir a proliferação e migração de células endoteliais. ⁽⁷⁾

As células mastocitárias, embora pouco se saiba sobre o seu papel, provavelmente estarão envolvidas na regressão do HI, uma vez que são identificadas sobretudo na fase de involução, com reduzidos números na fase proliferativa. ⁽⁷⁾

Histologicamente, ao longo do curso natural do HI existem marcadas alterações das suas características, não existindo uma linha bem definida entre as fases proliferativa e involutiva. ⁽¹⁰⁾

Numa fase proliferativa inicial prevalece uma massa bem definida, não encapsulada, de capilares dispostos em lóbulos composta por células endoteliais imaturas rodeadas por pericitos, incluídos numa membrana basal multilaminada, sem presença de células musculares lisas, podendo mais tarde também conter mastócitos e células dendríticas. ⁽¹⁰⁾ Durante esta fase, os vasos são desorganizados mas não sofrem disrupção talvez pela presença abundante de α -SMA. ⁽⁷⁾

Na fase involutiva existe declínio de figuras mitóticas, aumento de corpos apoptóticos e células mastocitárias e desaparecimento de capilares. A membrana basal torna-se espessa e hialinizada e o estroma fibro-adiposo. ⁽¹⁰⁾ Os vasos tornam-se maduros, largos e vão sendo substituídos por adipócitos, fibroblastos e tecido conjuntivo. ⁽⁷⁾

Apesar do HI se poder dever a vários mecanismos, a característica base comum da sua patogénese é a excessiva neovascularização. Angiogénese e vasculogénese têm sido mecanismos propostos para a neovascularização do HI. ^(7,10) A vasculogénese é a formação de novos vasos a partir de células estaminais/progenitoras, incluindo HemSC. A angiogénese, que se caracteriza pela formação de células endoteliais/vasos a partir de vasos já existentes, ^(7,10) está dependente de níveis aumentados de fatores angiogénicos, como bFGF, VEGF-A, IGF e MMP-9, identificados em HIs, e parece estar envolvida na fase proliferativa do HI. ⁽¹⁰⁾

No que diz respeito à fase de involução, além da apoptose de células endoteliais, verifica-se regulação negativa dos fatores angiogénicos e, pelo contrário, regulação positiva de inibidores da angiogénese (interferão- β , ICAM-1), com menor produção de NO (potenciador do VEGF). ⁽¹⁰⁾ Em relação ao processo associado ao VEGF, foi identificada uma mutação em VEGFR-1 expresso em células de HI que origina uma regulação positiva

de VEGFR-2, levando a exagerada proliferação vascular, mecanismo este explicado posteriormente ⁽³⁾

Posto isto, diversos estudos têm sido publicados para explicar a origem do HI. Uma hipótese sugere uma origem celular em células progenitoras endoteliais intrínsecas (EPC) ou angioblastos de origem placentária, não descartando a influência de fatores intrínsecos e extrínsecos na patogénese do HI. ⁽¹⁰⁾

Posto isto, níveis aumentados de EPC em amostras de sangue de crianças com HI e semelhanças de comportamento entre células estaminais multipotentes derivadas de hemangioma (HemSC) e EPCs de sangue do cordão umbilical, levaram à teoria de que os HIs derivavam de uma expansão clonal de EPCs que daria origem a vasculogénese - Teoria de EPC. ⁽¹⁰⁾ Esta teoria é reforçada pelo facto de HemSCs terem reproduzido HI humano em ratos imunodeficientes, além de apresentarem um potencial adipogénico que explicaria a presença de adipócitos na fase de involução. ⁽¹⁰⁾

No entanto, a teoria prévia não explicaria o curso natural que torna tão distinto o HI. ⁽³⁾ Apesar das EPCs terem sido associadas a várias comorbilidades maternas e fetais, o que explicaria características que os HIs compartilham com vasos sanguíneos placentários, existe evidência de que HIs podem surgir de tecido placentário ectópico. ^(3,10)

A Teoria de Origem Placentária baseou-se na presença de marcadores moleculares característicos de tecido placentário em HIs (GLUT-1, Antígeno Y de Lewis, Merosina, Fc-γ-receptor IIb, Indoleamina 2,3-dioxigenase e Iodotironina desidase tipo III), ^(3,9,10) como resultado provável de embolização de células mesenquimais placentárias ou diferenciação de fenótipo microvascular placentário na pele e tecido subcutâneo durante o crescimento mesenquimal fetal. ⁽⁹⁾ Estudos revelaram a expressão de hCG e hPL em células endoteliais em fase proliferativa do HI, sugerindo uma provável origem do HI em tecido viloso coriônico placentário, corroborando o aumento do risco de HI em grávidas submetidas a biópsia das vilosidades coriônicas. ⁽³⁾ O estabelecimento de uma correlação positiva entre a incidência de HI e a amostra de vilosidades coriônicas, placenta prévia e pré-eclâmpsia, sustenta esta teoria, na qual células progenitoras fetais surgem da rotura da placenta, para além do facto do curso natural da placenta ser semelhante ao do HI. ^(3,10)

O GLUT-1 é considerado um marcador altamente seletivo de todos os estadios do HI, sendo altamente expresso pelas células endoteliais, o que permite diferenciar esta patologia de outras anomalias e tumores vasculares. ^(9,10) Não sendo identificado na pele normal ou tecido subcutâneo, mas sim no cérebro humano não patológico e no tecido placentário, sugere-se que esteja associado à patogénese do HI. ⁽⁹⁾ É um importante sensor de hipóxia, sendo regulado positivamente em zonas hipoxémicas. ⁽¹⁰⁾ Assim, um dos mecanismos associados possíveis prende-se com a hipóxia, que se pensa ser um potencial

desencadeante do HI e que surge em muitas das condições que efetivamente predis põem ao HI (nascimento pré-termo, baixo peso à nascença, pré-eclâmpsia ou placenta prévia).^(3,9) Efetivamente, placentas de gestações de recém-nascidos que apresentaram HIs parecem ter uma maior predisposição para anomalias histopatológicas associadas a hipóxia.⁽³⁾

Relacionada com a origem placentária, na qual células precursoras de hemangioma proviriam da placenta como uma metástase benigna, surge a Teoria do Nicho Metastático, assim denominada pela semelhança existente para explicar as metástases de neoplasias malignas.^(3,11) Demonstrou-se também uma associação entre corangioma, um tumor benigno da placenta, e hemangiomatose, o que reforça a teoria, além da evidência de marcadores específicos mielóides nas células endoteliais de hemangioma, que sugere que as células progenitoras podem ter origem numa linhagem mielóide.⁽¹¹⁾ Assim, verifica-se que a produção de fatores humorais pela placenta ou corangioma preparam nichos nutritivos no feto, nos quais as células progenitoras proliferam.^(3,11) Estes locais têm características específicas: são cobertos por membranas e apresentam uma circulação de tipo terminal, o que facilita a concentração dos intervenientes e explica a maior preponderância para os HIs se formarem em locais de fusão facial.⁽³⁾ Também a hipóxia verificada nestes locais favorece a proliferação de HIs, tendo sido identificada, através de GWAS, uma elevada representação de polimorfismos de nucleótido único relacionada ao NOSTRIN (proteína indutora de tráfico envolvida na via eNOS/hipóxia).⁽³⁾

Como referido previamente, uma origem multifatorial estará na base mais provável da patogénese do HI. Deste modo, na Teoria Unificadora, baseada neste conceito de "nicho", é defendido que EPCs migram para locais cujas condições são favoráveis para o crescimento em tecidos *placenta-like*, como o fígado e a pele.⁽¹⁰⁾ Nesta teoria o HI surge de um endotélio hemogénico com fenótipo de crista neural que sofre exagerada proliferação, tendo capacidade de diferenciação endotelial, hematopoiética, mesenquimal e neuronal.⁽¹⁰⁾ A regulação do crescimento do HI seria da responsabilidade do VEGF, IGF e dos sistemas TRAIL-OPG e Renina-Angiotensina.⁽¹⁰⁾

Um dos aspetos a que se tem dado destaque nos últimos anos refere-se à base molecular do HI. Efetivamente, ambos os processos de base do HI, angiogénese e vasculogénese, têm sido associados a alterações em várias vias de sinalização celular, interessantes do ponto de vista terapêutico, mas bastante complexas pelas múltiplas interações entre elas.⁽⁸⁾

A via VEGF parece ser uma das mais importantes, com destaque para o VEGF-A, um regulador major da angiogénese e vasculogénese.⁽⁷⁾ A família VEGF é composta por VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C e VEGF-D, e as suas ações são determinadas pela especificidade aos seus recetores, VEGFR 1 e 2 (recetores tirosina quinase) e VEGFR 3,

apresentando também os co-recetores Neuropilina 1 e 2. ⁽⁸⁾ O funcionamento do VEGFR-2 é o mais bem compreendido e medeia a maioria dos efeitos do VEGF-A, tendo o VEGFR-1, apesar da sua grande afinidade para o VEGF, reduzida atividade quinase. ^(7,8) Assim, nas células endoteliais, a ativação de VEGFR-2 resulta na ativação de diversas vias de mensageiros secundários que promovem o desenvolvimento do HI (Fig.1). ⁽⁸⁾ As HemECs, ao expressarem reduzidas quantidades de VEGFR-1, originam uma elevada ativação de VEGFR-2 que reflete a maioria das respostas angiogénicas. ⁽⁷⁾ Isto é reforçado pelo facto de HemECs demonstrarem um fenótipo de interação autócrina VEGF-A/VEGFR-2 (Fig.1), o que torna as células mais sensíveis a uma estimulação parácrina de VEGF-A e torna possível a formação do tumor, já que se supõe que HemECs derivam de HemSCs produtoras de grandes quantidades de VEGF-A. ⁽⁸⁾ Por outro lado, VEGF-A apresenta uma ação anti-apoptótica de HemECs através da manutenção da expressão de Bcl-2, que impede a morte celular na ausência de estimulação externa de VEGF-A, e pela ativação de PI3K/Akt, que suprime a ativação da cascata de caspases. ⁽⁸⁾ Além disso, estudos recentes revelam o envolvimento autócrino e parácrino de pericitos neste mecanismo de supressão apoptótica de HemECs associado ao VEGF-A. ⁽⁸⁾ Também uma maior estabilização do HIF-1 α foi relatada na fase proliferativa, sugerindo que os altos níveis de VEGF-A nesta fase estejam associados a fenómenos hipoxémicos. ⁽⁷⁾ Já na fase de involução a expressão de VEGF diminui rapidamente e vários inibidores angiogénicos tornam-se proeminentes. Todos estes factos traduzem uma capacidade adaptativa das HemECs ao ambiente físico anormal do tumor. ⁽⁸⁾

No que diz respeito ao VEGFR-1, mais abundante em HemSCs, é de referir o facto de interagir com o VEGF-A produzido de forma autócrina ou parácrina e mediar a fosforilação ERK1/2 em HemSCs, promovendo a diferenciação em HemECs (Fig.1). ⁽⁸⁾ Este processo, aliado à ação parácrina do VEGF-B (ligando específico do VEGFR-1) produzido por HemECs, auxilia a vasculogénese em HIs. ⁽⁸⁾

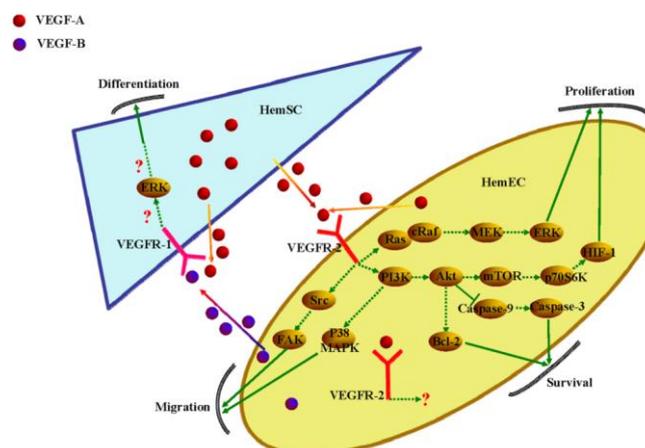


Figura 1- Vias de sinalização VEGF em HemECs e HemSCs. (retirado de: "Journal of Hematology & Oncology, 2014 - Signaling pathways in the development of infantile hemangioma") ⁽⁸⁾

Podendo interagir com a via VEGF, refere-se também a via Notch que regula o destino celular ao longo do curso do hemangioma, incluindo o da HemSC. ⁽⁷⁾ De uma forma geral, a diferenciação num fenótipo arterial ou venoso, capilar ou vaso de maior diâmetro, célula endotelial ou pericito/célula muscular lisa, resulta da interação de recetores Notch (1 a 4), presentes no sistema vascular, com os seus ligandos (Delta-like 1,3 e 4, e Jagged 1 e 2). ^(7,8) Desta interação resulta o NICD (domínio intracelular do recetor Notch) que migra para o núcleo e participa na transcrição de genes que originam vários efetores. ⁽⁸⁾ Dos ligandos destaca-se o Jagged 1, pela sua ação na diferenciação de HemSCs em pericitos, dada a sua elevada expressão no endotélio de HIs e pela forte expressão do seu recetor Notch-3 em HemSCs. ⁽⁷⁾ Por outro lado, o efector HEY-2, apesar de ser frequentemente identificado em HemECs, parece não estar uniformemente presente em todas as células endoteliais, sugerindo que apenas um subgrupo destas se associem à via Notch. ⁽⁸⁾

Embora ainda com um papel pouco claro, surge a sinalização por Angiopoietinas/Tie-2. Julga-se que os ligandos ANGPTs 1 e 2, através do recetor endotelial tirosina-quinase Tie-2, tenham um papel na angiogénese através da remodelação, maturação e inflamação vascular. ^(7,8) De facto, estudos revelam mRNA e proteína Tie-2 em tecidos de HI, mais especificamente em HemEC, além de níveis de mRNA de ANGPT-2 muito elevados no endotélio de hemangioma. ⁽⁷⁾ Foi também identificado recetor Tie-2 em macrófagos envolvidos em processos angiogénicos e revelado que a interação Tie-2/ANGPT-1 ativa, por exemplo, a via PI3K/Akt envolvida na sobrevivência de células endoteliais e na formação de NO. ⁽⁸⁾ A informação supracitada, associada à reduzida expressão de ANGPT-1 por pericitos de HIs, origina uma ação pro-angiogénica e dificulta a maturação vascular, tendo em conta o papel essencial da ANGPT-1 na estabilização de vasos sanguíneos. ^(7,8)

Adicionalmente, e associada diretamente a uma possível modalidade terapêutica, surge a via mTOR. Esta, por sua vez, baseia-se na transferência de sinais extracelulares para o interior da célula, envolvidos, por exemplo, na proliferação, síntese proteica e autofagia. ⁽⁷⁾ Já mencionada previamente, a interação PI3K/Akt vai regular a sinalização mTOR. Este mecanismo tem sido implicado na patogénese do HI. Quando excessivamente ativado (há evidência de que a via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K está ativada em HemECs) atua no crescimento e sobrevivência celular, o que faz dele um apetecível alvo terapêutico. ^(8,12) Uma das vias que o VEGF ativa é precisamente a via PI3K/Akt, sendo a Akt ativada por fosforilação através do complexo proteico mTORC2, que é resistente à rapamicina. ⁽¹²⁾ Por outro lado, o complexo mTORC1 é sensível à rapamicina e permite a fosforilação de p70 S6K, que, por sua vez, fosforila a proteína ribossomal S6. ⁽¹²⁾ O seu inibidor major, rapamicina, tem propriedades anti-vasculogénicas, através da inibição da proliferação, diferenciação vascular e capacidade de auto-renovação de HemSCs, e anti-angiogénicas, pela inibição da proliferação de HemECs e regressão de vasos já formados. ^(7,12) Além disso,

a rapamicina reduz os níveis de VEGF-A ao atenuar a expressão de HIF-1 α em HemECs. (7,12) Esta terapia será também abordada posteriormente.

Como já sugerido, a hipóxia parece contribuir para o crescimento explosivo de HIs, não deixando de se poder falar da via HIF- α . Neste processo, o GLUT-1 (marcador de HI) é um *downstream target* do HIF-1 α , juntamente com o VEGF-A e o IGF-2, (9) sendo que foi proposto que os fatores induzidos pela hipóxia produzidos por células endoteliais tenham um papel essencial na vasculogênese e na orientação de células progenitoras para tecidos isquêmicos. (9,10) Entre estes fatores, regulados positivamente na fase proliferativa, destacam-se: VEGF-A, IGF-2, MMP-9, SDF-1 α e HIF-1 α . (9,10) Em sintonia com o referido, estudos revelaram uma maior expressão de HIF-1 α em HemECs relativamente às ECs, que é o contribuidor major para a elevação de VEGF produzido nestas células. (8) No que diz respeito à MMP-9, a combinação de hipóxia e estradiol tem um efeito sinérgico na sua regulação em células endoteliais. (8) Por fim, embora ainda com fraca evidência, a hipóxia não prolongada poderá estar associada à sobrevivência de ECs através da indução de autofagia dependente de BNIP3/HIF- α . (8)

A via PDGF-B/PDGFR- β pode ter também implicação no curso do HI, dado haver uma diminuição da expressão de PDGFR- β durante a fase involutiva, para além do estabelecimento de uma provável associação genética a uma região do cromossoma 5q que contém genes relacionados com o crescimento de vasos sanguíneos, entre os quais o gene PDGFR- β . (8) Estando o PDGF-B associado ao recrutamento de células murais para os vasos sanguíneos, o bloqueio desta via resulta em deficiência de pericitos, com consequente escassez de matriz da membrana basal e alargamento dos vasos. (8) É sugerido que esta via funcione como um regulador negativo intrínseco da involução do HI, tendo-se verificado níveis elevados de PDGF na fase proliferativa que podem inibir a diferenciação adipocitária. (8)

Recentemente, o Sistema Renina-Angiotensina é outro dos mecanismos sugeridos na patogénese do HI, visto que os níveis de renina sérica apresentam um curso semelhante ao padrão de crescimento natural do HI, com níveis marcados nos 3 primeiros meses de vida. (9) Sugere-se que a ATII possa impulsionar a proliferação de células progenitoras endoteliais em células ativas mitoticamente características do HI. (7) A expressão de ECA e Recetor da ATII pelas células endoteliais na fase proliferativa, juntamente com estes altos níveis de renina, levam a uma elevada concentração de ATII, que, juntamente com o fenómeno VEGF, conduz a uma exagerada proliferação celular. (9) Foi também demonstrado que a ATII regula positivamente o mRNA do GLUT-1 nas células mesangiais. (9) Esta teoria pode ajudar a explicar o mecanismo de ação dos β -bloqueantes que bloqueiam a produção de renina no rim. A involução espontânea do HI ocorre pela queda da renina com a idade

e/ou pela depleção de células progenitoras endoteliais. ⁽⁹⁾ No entanto, a baixa atividade de renina e a reduzida eficácia de captopril (IECA) em doentes com HI, não apontam a favor desta teoria. ⁽⁷⁾

Considerando a grande mudança de paradigma com a descoberta da utilidade do propranolol no tratamento de HIs, não podemos excluir a sinalização β -adrenérgica. Este mecanismo baseia-se na ligação de agonistas a β -ARs, o que desencadeia a formação de cAMP. ⁽⁸⁾ Esta molécula, através dos seus efetores EPAC e PKA, está envolvida num conjunto de processos biológicos que estão na base do desenvolvimento de tumores, como a angiogénese. ⁽⁸⁾ Dada a identificação de todos os tipos de β -ARs em HIs, foi hipotetizado um papel desta via na sua patogénese e, desde logo, se descobriu que a exposição intrauterina a hexoprenalina (agonista seletivo β -2) se associa a um aumento de HIs. ⁽⁸⁾ Para além disso, um aumento da proliferação de HemECs foi verificado aquando da ativação de β -ARs, embora tanto o papel desta via no desenvolvimento do HI, como o mecanismo de ação do propranolol, não estejam completamente elucidados, sendo necessários mais estudos. ⁽⁸⁾

4- Clínica

O HI tem um curso de desenvolvimento bastante característico dividido em diferentes fases. Inicialmente ocorre uma fase proliferativa rápida, seguindo-se uma fase proliferativa mais lenta, alcança uma fase de estabilização e, por fim, sofre involução progressiva. ⁽⁴⁾ A fase proliferativa pode durar até 1 ano e é nesta fase que geralmente se verificam complicações como a ulceração e o compromisso funcional. ⁽¹⁰⁾

De acordo com um estudo, o crescimento, na maior parte dos casos, é finalizado por volta dos 5 meses, sendo a velocidade máxima de crescimento alcançada entre a 1ª e 8ª semanas, sobretudo das 5,5-7,5 semanas. ^(4,10) Na fase de estabilização, com duração de poucos meses, existe um equilíbrio provisório entre as células que estão em proliferação e aquelas que estão em processo involutivo/apoptótico. ^(10,13) Pelo contrário, a fase de regressão espontânea pode prolongar-se por vários anos, iniciando-se, na maioria dos casos, entre os 6 e 12 meses, mas por vezes um pouco mais tarde. ⁽¹⁰⁾ No entanto, esta pode não ser completa, deixando alterações residuais como telangiectasias, tecido fibroadiposo, cicatrizes, pele laxa ou atrófica e hipopigmentação. ^(10,13) Adicionalmente, o HI apresenta um curso temporal particular uma vez que geralmente não é aparente ao nascimento, desenvolvendo-se nas primeiras semanas de vida, tipicamente antes de 1 mês de idade. ^(9,10)

Esta patologia pode apresentar-se de diferentes formas clínicas, não sendo caracteristicamente homogénea. Este facto levou à necessidade de criar um instrumento de classificação com o intuito de orientar a sua abordagem. ⁽¹⁴⁾ Por outro lado, é de referir que em 30-50% dos casos surgem lesões cutâneas denominadas precursoras. ^(13,14) Estas são habitualmente máculas azuladas, róseas ou hipopigmentadas, ou telangiectasias circundadas por um halo pálido. ⁽¹³⁾

Os HIs são diferenciados em superficiais, profundos, mistos ou reticulares/ abortivos/ minimamente proliferativos. Os superficiais são os mais frequentes e caracterizam-se por placas, pápulas ou tumores eritematosos vivos, com uma superfície brilhante lisa ou lobulada (Fig.2). ^(4,13,14) À medida que envolvem vão modificando o tom brilhante avermelhado para uma tonalidade violácea, com a presença de áreas acinzentadas e nacaradas. ⁽⁴⁾ Os HIs profundos têm uma proliferação mais duradoura relativamente aos superficiais, apresentando-se como nódulos subcutâneos, com uma consistência mais suave, limites menos precisos, podendo adquirir uma tonalidade azulada e telangiectasias superficiais, embora possam não apresentar alterações de superfície (Fig.3). ^(9,13,14) Os HIs mistos têm ambos os componentes descritos previamente, envolvendo tanto a epiderme como tecido subcutâneo (Fig.3). ^(9,14) Já os HIs reticulares minimamente proliferativos são considerados um subtipo de HI superficial que podem originar lipoatrofia. ^(4,10)



Figura 2- Hemangioma infantil superficial focal (retirado de: "American Academy of Pediatrics, 2015 - Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma")⁽¹⁰⁾



Figura 3- Hemangioma infantil misto na região mamária esquerda (imagem à esquerda) e profundo na região malar direita (imagem à direita) (retirado de: "Arch Argent Pediatr, 2013 - Hemangiomas Infantiles")⁽¹³⁾

As diversas configurações anatómicas que apresentam permitem classificar os HIs em localizados, segmentares, indeterminados e multifocais. Os HIs localizados (focais) são caracteristicamente arredondados, surgem de um único ponto e têm um risco de complicações muito inferior aos segmentares.^(13,14) Estes últimos, por sua vez, emergem numa distribuição geográfica ou linear que tende a ser mais extensa e associada ao processo embrionário, sendo a necessidade de tratamento mais frequentemente requisitada dado o seu comportamento mais agressivo e prolongado (Fig.4).^(9,13) Os HIs indeterminados são uma forma intermédia das 2 configurações anteriormente referidas, enquanto os multifocais se apresentam em pápulas/nódulos múltiplos, não contíguos e distintos.⁽⁴⁾ Neste contexto, é importante referir que a presença de ≥ 5 lesões cutâneas deve levantar a suspeita de HI visceral, sendo um dos órgãos mais comumente afetados o fígado.^(9,14) Os HIs da metade inferior da face ("beard hemangiomas") merecem consideração particular pela sua associação a HIs subglóticos que podem evoluir para insuficiência respiratória, na sua fase proliferativa.⁽¹³⁾ Apesar de estas lesões serem frequentemente assintomáticas e

seguirem um curso benigno, sendo possível uma abordagem meramente observacional, há que estar atento a sinais clínicos que possam indiciar um possível HI interno, como sintomas e sinais de insuficiência cardíaca ou de hipotireoidismo nos HIs hepáticos, estridor, rouquidão e tosse nos HIs da via aérea, ou mesmo hemorragia gastrointestinal se afetar este sistema. ^(9,14) Assim, perante ≥ 5 HIs recomenda-se realizar ecografia abdominal para despistar hemangiomas viscerais e observação pela ORL em caso de HI da face inferior.

Em termos cutâneos, a grande maioria dos casos está localizado à região da cabeça e do pescoço, uma localização particularmente importante em termos psicossociais por ser uma área de grande exposição, podendo ser alvo de diversas complicações, entre as quais compromissos visual e estético importantes. ^(13,14) Consequentemente, pode refletir-se em receio dos pais e afetar posteriormente a autoestima da criança, com diminuição da qualidade de vida do agregado familiar. ^(13,14) A complicação mais comum de um HI é a ulceração, ocorrendo mais frequentemente em HIs mistos, de maiores dimensões, segmentares e em zonas de maior atrito ou humidade (lábio, columela nasal, pescoço e região perineal ou retro-auricular), sendo característica uma descoloração precoce central da lesão como sinal iminente de ulceração. ^(4,13,14)



Figura 4- Hemangioma infantil segmentar da região frontotemporal (retirado de: "An Bras Dermatol, 2018 - PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management") ⁽¹⁵⁾

Um outro aspeto do HI que não pode ser deixado de referir é a possibilidade de associação a síndromes diversos. Para tal, é útil a classificação previamente abordada, já que HIs segmentares podem estar associados a síndromes como PHACES ou LUMBAR, ^(4,9,15) sendo que os síndromes LUMBAR/PELVIS/SACRAL podem ser consideradas como fazendo parte de um único síndrome. ⁽⁴⁾

O síndrome PHACES, acrónimo para "**P**osterior fossa brain anomalies, **H**emangioma, **A**rterial lesions, **C**ardiac abnormalities, **E**ye abnormalities, **S**ternal malformations", é caracterizado pela associação de malformações da fossa posterior, HIs, anomalias arteriais (SNC, aorta), anomalias cardíacas, alterações oculares e deformidades esternais. ^(9,15) Apesar de muitas das suas possíveis anomalias não serem prontamente visíveis ao exame

objetivo, a presença característica de HIs cutâneos grandes (> 5cm) ou segmentares da cabeça e pescoço deve levantar a sua suspeita (Fig.4).⁽¹⁵⁾ Os HIs podem atingir localizações como o couro cabeludo, as regiões cervical e retro-auricular, mas a face é a localização mais frequente. As regiões afetadas estão associadas a diferentes complicações: frontotemporal e frontonasal (risco de afeção ocular e do SNC), mandibular (risco de afeção cardiovascular e da linha média) e maxilar.⁽¹⁵⁾ Por outro lado, as suas manifestações não-cutâneas de maior frequência são cerebrovasculares e cardiovasculares, tais como hipoplasia cerebral, quistos aracnóides, malformações da fossa posterior, defeitos septais cardíacos, coartação da aorta, origem e trajetos arteriais anormais da artéria carótida, formações aneurismáticas, estenoses de vasos cerebrais, entre outras.^(9,15) Posto isto, para uma avaliação mais completa está recomendada a realização de estudo imagiológico através de ressonância magnética, com avaliação angiográfica cerebral, cervical, arco aórtico e, eventualmente, cardíaca se o estudo ecocardiográfico revelar alterações.^(15,16) Estes procedimentos são úteis na avaliação da probabilidade de AVC (acidente vascular cerebral) - cuja frequência aumenta quando anomalias cerebrovasculares se associam a coartação da aorta -, para avaliar a segurança da introdução de β -bloqueantes e para ter em atenção o neurodesenvolvimento já que sequelas neurológicas podem levar a atrasos de linguagem ou motores.^(15,16)

O síndrome LUMBAR, acrónimo para "**L**ower body hemangioma/other cutaneous anomalies, **U**rogenital anomalies/ulceration, **M**yelopathy, **B**ony deformaties, **A**norectal malformations/arterial anomalies, **R**enal anomalies" tem semelhanças com o síndrome PHACES, mas afeta a região inferior do corpo, estando igualmente associado a uma distribuição segmentar do HI e a possíveis alterações vasculares, entre outras.⁽⁹⁾

Tendo em consideração a probabilidade elevada de atingimento arterial e cardíaco, o correto e eficaz diagnóstico do síndrome PHACES merece atenção especial, já que envolve o tratamento de HIs.⁽¹⁵⁾ Nestes casos, o uso de propranolol deve ser cuidadoso já que pode aumentar o risco de AVC isquémico.⁽¹⁵⁾ Deste modo, com o intuito de melhorar a capacidade diagnóstica deste síndrome, um estudo debruçou-se sobre o alargamento do cavum de Meckel, que demonstrou ser um promissor marcador para este síndrome.⁽¹⁶⁾ Foram avaliados, através de estudos neuroimagiológicos, doentes com suspeita clínica de síndrome PHACES. Verificou-se que 82% de doentes, nos quais se veio a fazer o diagnóstico definitivo deste síndrome, tinha um alargamento assimétrico do cavum de Meckel.⁽¹⁶⁾ De referir ainda que esta alteração tende a ser ipsilateral às lesões de HI e a não ocorrer como manifestação isolada intracraniana. Posto isto, embora seja um assunto relativamente pouco estudado, é sugerido que possa aumentar a sensibilidade diagnóstica desta patologia sindrómica.⁽¹⁶⁾

5- Tratamento

Dada a diversidade de apresentação do HI, atualmente não existe uma só opção terapêutica eficaz e universalmente aceita para tratar todos os HIs. Apesar da maioria dos casos proliferar numa fase inicial e depois involuir eficazmente por si só, não requerendo tratamento, existem doentes com necessidade de intervenção em até 20% dos casos, nomeadamente quando apresentam risco de desfiguração ou perda funcional de sistema/órgão, situações ameaçadoras de vida, formação de cicatriz, ulceração, hemorragia, entre outras. ⁽⁶⁾ É por isso prudente, independentemente do caso, manter vigilância da lesão e de possíveis fatores de risco, de modo a prevenir futuras complicações. ⁽¹⁰⁾

Uma das complicações mais comuns é a ulceração (mais frequente nos hemangiomas segmentares), sendo uma das indicações mais frequentes para a introdução de terapêutica farmacológica. ⁽¹⁰⁾ Posto isto, existem várias alternativas terapêuticas: vigilância, tratamento farmacológico, cirurgia, radioterapia e laser. ⁽⁶⁾

Historicamente, os corticosteróides orais foram a pedra basilar do tratamento desta patologia desde 1968, mas a descoberta em 2008 da utilidade de β -bloqueantes, nomeadamente do propranolol, veio dar origem a uma revolucionária e rápida mudança no paradigma do tratamento do HI. ⁽⁵⁾ Nessa altura, a demonstração da rápida eficácia e a facilidade de acesso levaram a uma ampla utilização deste fármaco em *off-label*, que, em 2014, viria a ser aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*). ^(4,5) Em 2010, também solução tópica de timolol veio a ser identificada como sendo eficaz no tratamento de HIs superficiais, começando também a ser usada como tratamento *off-label*. ⁽⁵⁾ A partir destas descobertas sobre β -bloqueantes, foram então realizados diversos estudos para demonstrar a eficácia e segurança destes fármacos.

Atualmente, o tratamento de 1ª linha é o propranolol, tendo-se demonstrado ser seguro e altamente eficaz. Por outro lado, o timolol tópico não foi deixado de parte e acredita-se ter utilidade para evitar possíveis efeitos adversos do propranolol sistémico, já que este não é totalmente isento de riscos. ⁽⁶⁾

No entanto, no caso de contra-indicação ou resistência aos β -bloqueantes ou em que vigilância não seja uma opção viável devem ser abordadas outras alternativas terapêuticas. ⁽⁶⁾ Nesta linha de pensamento surgem terapêuticas como vincristina, bleomicina/pingiamicina, interferão, laser, corticosteróides, captopril, ultrassom focado de alta intensidade (HIFU), azul de metileno, imiquimod, radioterapia, rapamicina, crioterapia e cirurgia. ^(6,17)

A primeira etapa na abordagem destes doentes é determinar quando é que intervenção é necessária. Certas indicações devem ser tomadas em consideração: ⁽¹⁰⁾

- 1) Situações emergentes ameaçadoras de vida, incluindo HIs obstrutivos da via aérea e HIs hepáticos associados a ICC e hipotireoidismo severo;
- 2) Lesões que condicionam defeito funcional (ocular, bucal ou labial com dificuldade alimentar, e reduzida mobilidade dos membros) ou dor/hemorragia (sequelas de ulceração);
- 3) Anomalias estruturais, como disrafismo espinhal associado a HIs lombosagrados e defeitos da síndrome PHACES ou outras síndromes de HIs;
- 4) Tratamento eletivo para minimizar probabilidade de desfiguração permanente ou de longa duração, sobretudo em locais específicos (pálpebra, nariz, lábio, mama, genitais) ou com ulceração severa. ⁽¹⁰⁾

Quando a intervenção médica é considerada necessária, a segunda etapa prende-se com a escolha da terapêutica mais apropriada. Efetivamente, a gestão do HI pode ser desafiante e cada opção terapêutica, além de vantagens, poderá ter desvantagens. ^(10,17) A idade, localização, tamanho, grau de crescimento e envolvimento cutâneo, risco e gravidade de complicações, urgência de tratamento, potencial de consequências psicossociais, preferência dos pais e experiência do médico devem ser fatores a ter em consideração nesta gestão. ^(10,17) Especificamente, no que diz respeito à fase proliferativa, parece haver uma unanimidade relativamente à iniciação do tratamento numa fase precoce, idealmente antes que distorções anatómicas ou sequelas permanentes se desenvolvam, em detrimento de uma fase mais avançada, a qual demonstra ser menos eficaz no controlo do crescimento e na prevenção de complicações. ^(4,10,18) A corroborar esta hipótese, estudos confirmaram que 80% do crescimento do HI é alcançado por volta dos 3 meses. ⁽⁴⁾

5.1- Beta-Bloqueantes

5.1.1- Propranolol

Em casos de HIs pequenos não complicados, a vigilância ativa é a atitude terapêutica mais usada e sensata, devido ao curso natural desta patologia, no qual a regressão espontânea poucas ou nenhuma marcas deixa visível. ⁽⁴⁾

No entanto, como não existe maneira de prever a evolução proliferativa do HI, e uma vez que em alguns casos pode afetar psicologicamente a criança e provocar ansiedade nos pais, uma reavaliação da tradicional vigilância ativa pode ser necessária. ⁽¹⁹⁾ Tendo em conta o referido, e quando a complexidade da lesão o exige, o β -bloqueante não seletivo propranolol (antagonista adrenérgico β_1 e 2) por via oral surge, geralmente, como uma excelente primeira abordagem, com evidência de regressão completa sem sequelas após 6 meses de tratamento em 60% dos casos. ⁽¹⁷⁾ O propranolol mostrou-se eficaz no tratamento

desta patologia, em especial em HIs subglóticos para os quais outros tratamentos anteriormente disponíveis apresentavam efeitos secundários graves. ⁽²⁰⁾

Outros estudos revelaram resultados muito positivos, sobretudo quando a terapia é instituída numa fase precoce numa maioria de HIs superficiais: a taxa de resposta ao propranolol oral foi de 98,1% para idades inferiores a 2 meses, 93,3% entre 2 a 8 meses e de 73,7% para idades superiores a 8 meses, o que sugere que a idade de início de tratamento é um fator crucial para a melhor resolução do problema. ⁽¹⁹⁾ Por outro lado, é preciso ter em conta que, sendo a duração preconizada de tratamento 6 meses, crianças com idade < 3 meses poderão ainda estar numa fase proliferativa no final de tratamento, ao invés de crianças mais velhas que já alcançaram a fase involutiva. ⁽²¹⁾ Pode haver, portanto, necessidade de uma maior duração de tratamento do que o pré-estabelecido. ⁽²¹⁾

O seu mecanismo de ação, embora não totalmente compreendido, estará associado a vasoconstrição por ação de pericitos de vasos de alto-fluxo, inibição da vasculogénese e angiogénese por supressão de VEGF e regulação negativa de citocinas pro-angiogénicas, indução da apoptose e inativação do sistema renina-angiotensina, mecanismos estes que podem ser concomitantes. ⁽²²⁻²⁴⁾

Apesar do propranolol ser atualmente utilizado para condições cardiovasculares numa dose até 4 mg/Kg/dia, o tratamento da maioria dos HIs requer doses mais baixas. ⁽²²⁾ No entanto, estudos realizados não demonstram consenso no que toca a este assunto, com um intervalo de doses que varia geralmente entre 1 a 3 mg/Kg/dia. ⁽²²⁾ Posto isto, é sugerido que a dose a usar seja individualizada. Deve ser iniciada numa baixa dose, sendo usualmente recomendado um aumento progressivo nas primeiras semanas de tratamento. ^(20,22) Efetivamente, foi demonstrada a sua eficácia e segurança, usando doses baixas de 1-2 mg/Kg/dia, objetivando-se alteração de coloração e diminuição do crescimento do tumor logo ao fim da 1ª semana de tratamento. ⁽²²⁾ Por vezes, após esta melhoria substancial, há uma regressão mais lenta e mesmo uma possível estagnação. ⁽²²⁾ A localização do tumor tem também interferência na resposta terapêutica, pelo que, de uma forma geral, lesões tronculares se associam a uma resposta menos eficaz e a maior duração de terapia, comparativamente a HIs da cabeça e do pescoço. ⁽²¹⁾ No que diz respeito a estes últimos, a região parotídea, periorbital, malar e cervical parecem demonstrar ser os locais de melhor resposta, ao contrário do lábio, região frontal e perinasal. ⁽²¹⁾ Neste sentido, caso exista uma resposta significativa ao propranolol oral numa dose baixa de 1-1,5 mg/Kg/dia, deverá privilegiar-se a manutenção desta dose até regressão. ⁽²²⁾ Se, pelo contrário, não surge uma resposta positiva numa fase inicial com baixas doses, há quem defenda que é pouco provável existir resposta a uma dose mais alta (3-4 mg/Kg/dia). ⁽²²⁾ É sugerido optar por outras modalidades terapêuticas para casos que não alcancem uma resposta adequada ao

fim de 1 mês de tratamento numa dose máxima. ⁽²²⁾ Atualmente, uma solução oral comercial (Hemangirol®) pode ser administrada com aumentos progressivos (1ª semana 1mg/Kg, 2ª semana 2mg/Kg, a partir da 3ª semana 3mg/Kg).

Tendo em conta a variada literatura sobre um regime TID e o facto de nem sempre ser possível um regime fixo (as crianças têm períodos de sono irregulares e horários de refeição aleatórios), um estudo comparou um regime BID fixo em termos de intervalo de tempo entre administrações, com um regime BID irregular e 2 outros regimes TID, já que uma nova solução oral de propranolol demonstrou eficácia e tolerabilidade numa dose de 3 mg/Kg/dia num regime BID. ⁽²⁴⁾ Os resultados demonstraram, através de um modelo farmacocinético que permite simular concentrações, e comparativamente ao regime BID regular, diferenças de C min mediana < 20% em todos os restantes regimes e diferenças de C máx mediana < 5% relativamente aos regimes TID e < 10% ao regime BID irregular, com uma exposição ao fármaco ao longo das 24h presente em todos os regimes. ⁽²⁴⁾ Sugere-se pois, dadas as reduzidas diferenças entre os vários regimes, a preferência por um regime BID, na medida em que efeitos cardiovasculares associados ao pico de concentração não serão amplificados, para além da possibilidade do regime BID irregular ser útil por permitir ajuste ao horário mais conveniente. ⁽²⁴⁾ O peso deve ser medido regularmente de modo a ajustar a dose à variação deste. ⁽¹⁹⁾

Um outro aspeto a ter em consideração prende-se com a duração de tratamento, já que a eficácia do propranolol não se demonstrou somente visível na fase de rápido crescimento, mas também na fase involutiva. ⁽¹⁹⁾ O tratamento deve ser mantido por, pelo menos, 6 meses, já que uma cessação mais precoce se associa a aumento de recorrência. ⁽²²⁾ A cessação antes de 1 ano de idade pode não cobrir a totalidade da fase proliferativa, sendo preferível, portanto, o uso de uma baixa dose durante um longo período de tempo, ao invés de uma alta dose num curto espaço de tempo. ^(22,25) Outros estudos referem mesmo que uma cessação antes dos 9 meses de idade se associa a uma recorrência mais elevada, enquanto que a suspensão entre os 12-18 meses está associado a menor risco. ^(23,26)

Adicionalmente, o componente profundo da lesão (HIs profundos ou mistos) interfere com a duração de tratamento e com a taxa de recorrência, uma vez que HIs profundos geralmente são maiores e têm um período de proliferação mais longo, o que requer um tratamento mais prolongado, sendo esta característica considerada o fator de risco mais importante para recorrência. ^(21,26) Como referido anteriormente, a possibilidade de recorrência deverá ser tida em conta no momento de descontinuação da terapêutica. ⁽²²⁾ De uma forma geral, estima-se uma taxa de recorrência de 10-30% após término da terapia com propranolol, estando esta intimamente associada ao grau de regressão que já adquiriu até este período, e com a agravante que a maioria destes casos, ao requererem um

tratamento mais prolongado, têm um maior impacto psicológico e económico familiar. ⁽²⁵⁾ Um método útil na avaliação desta regressão e que pode ajudar na decisão do término da terapêutica, já que muitos casos têm uma componente profunda difícil de avaliar somente pela observação clínica, é o Eco-Doppler a cores, dado ser um método rápido e não invasivo. ⁽²⁵⁾ Nesta linha de pensamento, o conhecimento de quais os fatores de risco associados a recorrência é importante para determinar quais as lesões que requerem um tratamento mais prolongado. ⁽²⁶⁾ Também o género é sugerido como tendo um papel na recorrência, já que o sexo feminino parece ser intrinsecamente mais predisposto ao desenvolvimento e crescimento de HIs, tendo maior risco de HIs segmentares. ⁽²⁶⁾ Estudos sugerem que o propranolol não deve ser cessado antes que a lesão involua, ou, pelo menos, antes da fase proliferativa terminar, ou até ao ano de vida. ⁽²⁵⁾

Embora o tempo ideal de cessação seja quando se alcança completa regressão, muitos HIs regridem apenas parcialmente, sugerindo-se nestes casos terminar o propranolol para além do ano de idade e quando a redução máxima dure mais de 3 meses. ⁽²⁵⁾ Para minimizar o risco de resposta à suspensão e de recorrência de crescimento, pode ser útil uma descontinuação progressiva da terapêutica, sugerindo-se, no último mês de terapia, reduzir a dose para metade nas primeiras 2 semanas e, caso não haja recidiva, fazer o referido novamente nas 2 semanas seguintes, antes de descontinuar por completo o propranolol. ^(19,23) Dado que a maior taxa de recorrência ocorre em HIs com regressão parcial, recomenda-se que a duração desta descontinuação seja de 4 semanas e, nos casos de regressão completa, seja de 2 semanas. ⁽²⁵⁾ Posto isto, e relativamente ao fim da terapêutica, deve ser garantido um equilíbrio entre assegurar os efeitos curativos sem recorrência e, simultaneamente, minimizar os potenciais efeitos adversos. ⁽²⁵⁾

Considerando o número crescente de publicações não reveladoras de quaisquer efeitos adversos ⁽²⁰⁾, a maioria dos doentes geralmente é tratada em ambulatório. ⁽²²⁾ Os possíveis efeitos adversos e os cuidados a ter devem ser explicados aos cuidadores. No entanto, é defendido internamento para casos de idade gestacional corrigida ≤ 8 semanas, suporte social inadequado, patologia cardiovascular ou respiratória (como o hemangioma sintomático da via aérea), ou hipoglicémias prévias, sendo recomendado, sobretudo em crianças de idade muito precoce, uma avaliação da glicémia, estudos ecográficos cardíacos e monitorização de FC e TA. ^(20,22) Numa avaliação pré-terapêutica em casos de bradicardia conhecida, historia familiar de anomalias cardíacas congénitas ou arritmias, é importante o estudo com ECG e ecocardiografia, não devendo este último ser um exame de rotina noutras situações. ⁽²⁰⁾ Em certos casos é verificada uma preponderância dos efeitos adversos após a primeira dose, embora estes sejam geralmente ligeiros. Não é necessária, numa situação de normalidade, uma hospitalização de 48 horas para controlo dos efeitos secundários, desde que sejam salvaguardadas as respetivas contra-indicações, tais como

malformações cardíacas, asma e bronquiolite, e seja feita uma monitorização adequada após a primeira administração. ⁽²⁰⁾ Apesar do referido, alguns efeitos adversos intoleráveis podem ocorrer aquando da toma de propranolol, a maioria parecendo surgir numa fase inicial de tratamento (primeiros 30 dias), sendo alguns devido à sua elevada lipossolubilidade que facilita a passagem pela BHE, afetando o SNC. ⁽²³⁾ As perturbações do sono severas foram relatadas como uma das razões mais comuns para a suspensão da terapêutica, bem como o broncospasmo/hiperreatividade brônquica. ⁽²³⁾ Para evitar hipoglicémia, é sugerido assegurar uma ingestão alimentar regular e evitar longos períodos de jejum, já que os doentes de maior risco, sobretudo prematuros, têm reservas de glicogénio diminuídas e um maior consumo de glicose. ^(22,23) É importante ter em conta que uma dose que exceda os 4 mg/Kg/dia pode colocar o doente em risco de desenvolver hipoglicémia. ⁽⁶⁾ Num estudo que comparou a dose de 1 e 3 mg/Kg/dia, sugeriu-se que a agitação é dose-independente já que se verificou ser mais comum no subgrupo de doentes tratados com 1 mg/Kg (18% vs 8%). ⁽²²⁾ Além dos efeitos secundários referidos, a hipotensão assintomática, a bradicardia e a hipercaliémia podem surgir como situações mais graves transversais ao uso de β -bloqueantes. ⁽²⁰⁾ Como efeitos menos frequentes referem-se insónia, sonolência, extremidades frias, diarreia e alopecia. ⁽²⁰⁾ Os fatores de risco independentes associados a maior incidência de efeitos intoleráveis são uma idade precoce (< 90 dias) e baixo peso, sendo que a descontinuação devido a tais efeitos leva a uma incidência de recorrência de crescimento aumentada. ⁽²³⁾

Em caso de HIs, não completamente involuídos, apresentando telangiectaisas e discromia após tratamento com propranolol oral, mas com taxas de resposta boas ou excelentes, demonstrou-se uma resposta positiva em 89,3% dos casos à solução de maleato de timolol 0,5% e, em caso de falência de resposta, a laser pulsado com comprimento de onda de 595nm. ⁽¹⁹⁾ Por outro lado, demonstrou-se também que, em caso de ausência ou fraca resposta ao propranolol, abordagens com prednisolona numa primeira fase, IFN- α e vincristina parecem ser boas alternativas, atendendo sempre aos seus potenciais efeitos adversos, essencialmente dos 2 últimos fármacos. ⁽¹⁹⁾

5.1.2- Timolol

Uma alternativa viável ao propranolol e defendida por alguns estudos diz respeito à aplicação tópica de maleato de timolol 0,5%, um β -bloqueante não seletivo, sobretudo em pequenos hemangiomas periorculares, superficiais e com espessura < 1mm, apesar do local corporal e tamanho pré-tratamento poderem não ser tão determinantes. ^(4,6,27,28) Estando aprovado para o tratamento de glaucoma ^(10,28) em crianças (< 6 anos), e podendo a biodisponibilidade sistémica de 1 gota intraocular a 0,5% alcançar os 80%, e o facto da potência de maleato de timolol ser 8 a 10 vezes superior à do propranolol, leva a uma

preocupação acrescida em relação à potencial toxicidade sistémica desta terapia tópica, sobretudo em mucosas, úlceras e locais ocluídos. ⁽²⁸⁾

Apesar disso, uma particularidade desta terapêutica é o facto de se ter demonstrado eficaz e segura na maioria dos HIs superficiais com diâmetro inferior a 1cm, o que sugere ser uma boa opção isolada inicial nestes casos, precavendo os possíveis efeitos da terapia sistémica com propranolol ^(6,10) e substituindo outras terapias tópicas como o imiquimod, que podem condicionar efeitos adversos indesejáveis. ⁽¹⁰⁾

No entanto, em lesões mais espessas e com componente profundo parece não haver grande utilidade na aplicação de timolol tópico, ^(6,28) já que estes HIs estão fortemente associados a uma acrescida necessidade de terapia β -bloqueante sistémica. ⁽²⁸⁾

Efetivamente, estudos levados a cabo com timolol tópico validaram a sua eficácia e segurança. Há relatos de resolução em 91% dos casos de HI com timolol tópico 0,5%, comparativamente a uma eficácia de 9% aquando do uso de placebo/observação. ⁽²⁷⁾

Um outro estudo com timolol tópico revelou que, clinicamente, houve uma diferença de pelo menos 13,3% a favor do VAS-C em relação ao VAS-SEV, tendo ambas as escalas uma relação linear com o tempo, sugerindo que uma duração mais longa de tratamento melhora a resposta terapêutica. ⁽²⁸⁾ Os resultados são positivos no que diz respeito a coloração e tamanho, numa população em que 70% dos doentes têm menos de 6 meses de idade, reforçando a eficácia do maleato de timolol tópico na interrupção da proliferação e na indução precoce da involução, já que melhorias não seriam expectáveis antes dos 12 meses de idade. ⁽²⁸⁾ De uma forma geral, é importante um seguimento baseado na idade, a cada 1 a 2 semanas para doentes mais novos, já que o momento de intervenção é crucial. ⁽²⁸⁾ A frequência e método de aplicação não é consensual entre estudos, uns defendem 1 aplicação diária com oclusão ou 2 aplicações sem oclusão, ⁽¹⁷⁾ outros apontam para 3 aplicações diárias, ⁽⁶⁾ sendo o mais aceite o uso de 1 a 2 gotas por aplicação durante 2 a 6 meses. ⁽¹⁷⁾ A aplicação de solução em forma de gel, dada a sua maior viscosidade, é de mais fácil aplicação e diminui potencialmente a absorção sistémica, levando a concentrações plasmáticas mais baixas e, assim, a um melhor perfil de segurança. ⁽²⁷⁾

Como efeitos secundários podem ocorrer bradicardia e broncospasmo (sobretudo em prematuros de alto risco), ⁽¹⁷⁾ irritação local, ⁽²⁸⁾ tendo também sido relatado perturbações no sono não totalmente atribuíveis a este fármaco. ⁽²⁷⁾ Deste modo, o bom perfil de segurança sugere não ser necessário uma monitorização específica diferente da usada para β -bloqueantes orais, ⁽²⁷⁾ apesar de ser sugerido cautela na aplicação em zonas ulceradas, mucosas, região da fralda, em crianças com idade inferior a 4 semanas de idade gestacional corrigida ou se existirem comorbilidades médicas como a apneia. ⁽²⁸⁾ Em caso de falência do

timolol ou se a dimensão do HI for superior a 1cm, preconiza-se a transposição para uma abordagem com propranolol oral. ⁽⁶⁾

O timolol tópico pode também ser usado como terapia de manutenção após descontinuação de propranolol, para prevenir recidivas e como alternativa à vigilância ativa quando pais preferem algum tipo de intervenção. ⁽⁴⁾

5.1.3- Atenolol

Para colmatar possíveis efeitos adversos causados pelo propranolol e como possível alternativa, estudos também verificaram a utilidade de um outro β -bloqueante cardioseletivo, o atenolol (antagonista adrenérgico β 1). ^(17,23) Ao contrário do propranolol, é uma grande molécula lipofóbica com reduzida capacidade de penetração na BHE, o que o torna mais seguro no que diz respeito a efeitos no SNC. ^(17,18,23)

Para além disso, a sua seletividade torna este fármaco mais apropriado para doentes asmáticos, já que a hiperreatividade brônquica resulta do efeito antagonista β 2. ^(4,18,23)

Um estudo efetuado para avaliar a utilidade do atenolol oral no HI revelou a sua eficácia, segurança e tolerabilidade quando administrado a doentes com HIs em fase proliferativa, com completa ou quase completa resolução da lesão em 56,5% dos casos e redução dramática no HAS após 1 semana de tratamento. ⁽¹⁸⁾ Adicionalmente, uma suspensão abrupta no crescimento da lesão verificou-se em 93,4% dos casos. Embora tenha sido demonstrada uma redução dos valores de FC e TA com atenolol, estes mantiveram-se dentro dos limites normais. ⁽¹⁸⁾ No entanto, casos de agitação, perturbações no sono e vômitos foram relatados, apesar de o efeito adverso mais relatado ter sido a diarreia. ⁽¹⁸⁾ A dose recomendada é de 1 mg/Kg/dia por via oral durante 3 a 6 meses, com ajustes consoante a resposta à terapêutica, a variação de peso ou a presença de efeitos adversos. ⁽¹⁷⁾ Interações farmacológicas com verapamil, clonidina e ibuprofeno estão descritas na literatura. ⁽¹⁷⁾ Ao contrário do propranolol, tem uma semi-vida mais longa (6 a 8 horas), o que permite apenas uma administração diária. ⁽²³⁾

Infelizmente, existe uma escassez de estudos referentes ao papel de β -bloqueantes seletivos no tratamento do HI, pelo que é necessária mais investigação para uma maior compreensão desta temática. ⁽¹⁸⁾

5.2- Corticosteróides

Embora ultrapassados pelo propranolol, os corticosteróides não foram abandonados por completo como modalidade terapêutica. ^(4,10,17) Existem várias vias de administração (intralesional, sistémica ou tópica), ⁽¹⁷⁾ sendo mais comum a via oral, sobretudo em casos de

contra-indicação a β -bloqueantes ou HIs complicados, com doses entre 1-5 mg/Kg/dia a demonstrarem boa eficácia. ⁽⁴⁾

A dosagem ótima para corticosteróides sistêmicos ainda mantém algum grau de controvérsia. ⁽¹⁰⁾ Dentro deste grupo farmacológico, a prednisolona é um dos mais utilizados (na dose de 2 mg/Kg/dia durante cerca de 6 meses, ⁽¹⁷⁾ sugerindo-se uma dose ótima de 2-3 mg/Kg/dia). ⁽¹⁰⁾ A duração do tratamento altera consoante a taxa de resposta, a idade do doente e a fase do crescimento do HI, variando de 4 a 12 semanas na dose estabelecida, às quais se segue um período posterior de meses para descontinuação. ⁽¹⁰⁾ No que diz respeito à via intralesional, esta é útil em lesões faciais de reduzidas dimensões, apesar de vários dermatologistas preferirem a via sistémica para localizações perioculares. ⁽¹⁷⁾ A injeção intralesional está mais aconselhada para lesões pequenas exofíticas e bem localizadas, já que em lesões planas ou superficiais se associa a um aumento do risco de complicações locais, como atrofia cutânea e hipopigmentação. ⁽¹⁰⁾ Nesta via de administração foram demonstrados resultados positivos com triamcinolona isolada ou associada a betametasona. ⁽¹⁰⁾

Considerando que o HI possa não ser completamente dissipado somente usando propranolol, a associação a outros agentes terapêuticos pode ser necessária. É o que sucede com a administração combinada de propranolol e injeção intralesional de betametasona que demonstrou ser um método sinérgico, eficaz e seguro, sobretudo para lesões de pequenas áreas. ⁽²⁹⁾ De uma forma geral, a betametasona é usada numa dose de 0,05mL/cm², não ultrapassando os 0,3mL, e deve ser instituída em vários pontos com diferentes direções considerando a profundidade da lesão, de modo a uma melhor distribuição do fármaco. ⁽²⁹⁾ O seu efeito pode ser mantido por períodos de 2-4 meses, já que a solução é composta por fosfato sódico de betametasona solúvel e de curta-ação, e por dipropionato de betametasona, composto absorvido lentamente que permite um armazenamento local e longa-ação. ⁽²⁹⁾

Corticosteróides potentes administrados topicamente estão reservados para lesões mais localizadas de reduzida espessura e superficiais, embora melhores respostas possam ocorrer com triamcinolona acetonida intralesional em relação a furoato de mometasona tópico, em casos de HIs superficiais com < 5cm de diâmetro. ⁽¹⁰⁾

Como efeitos secundários de corticosteróides sistêmicos estão relatados casos de sequelas do espectro cushingóide, atraso de crescimento, refluxo gastro-esofágico, hipertensão e maior suscetibilidade a infeção. ^(4,10,17) Para além dos efeitos referidos, também se pode verificar supressão do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, irritabilidade, insónia, agitação, mudanças de personalidade, sendo relevante, embora raro, a perda de visão por embolia da artéria central da retina em HIs perioculares submetidos a injeção

intralesional. ⁽¹⁰⁾ Tendo em conta os seus possíveis efeitos adversos e a melhor eficácia e segurança do propranolol, muitos clínicos têm evitado o uso de corticosteróides no tratamento de HIs. ⁽⁴⁾

5.3- Interferão

Em finais da década de 80 e inícios dos anos 90, com eficácia documentada em casos de HIs refratários ao corticósteróides, surgiu o INF- α , ⁽¹⁰⁾ especialmente em situações ameaçadores de vida. ⁽¹⁷⁾ Atualmente, tem sido útil em HIs complicados, sobretudo nos não responsivos a propranolol oral. Embora o seu efeito major seja o anti-viral, a sua ação também abrange uma inibição da angiogénese, o que justifica a sua utilidade em HIs. ⁽³⁰⁾ Posto isto, alguns estudos sobre esta modalidade terapêutica evidenciaram resultados semelhantes tanto com INF- α 2a, como com INF- α 2b, enquanto outros descobriram que o organismo poderá produzir anticorpos neutralizadores que reduzem a eficácia do INF- α 2a. ⁽¹⁷⁾

A dose inicial de INF- α deve ser de 1 milhão UI/m², com aumento durante o 1º mês para 3 milhões UI/m², administrada entre 5-7 dias por semana de forma subcutânea e durante 2-12 meses, mas podendo alcançar os 24 meses. ^(10,17) No entanto, um estudo realizado com INF- α 2a em casos de HIs da cabeça e do pescoço com contra-indicações ou resistentes às terapias referidas previamente, revelou que esta terapia seria uma alternativa rápida, eficaz e com reduzidos efeitos adversos quando administrada num curto espaço de tempo (< 4,5 meses), sem demonstração de recorrência após término da terapêutica. ⁽³⁰⁾ Dada a sua considerável toxicidade neurológica, não é útil como 1ª linha de tratamento, na medida em que até 20% dos casos podem desenvolver diplegia espástica que pode ser irreversível, além de epilepsia e distúrbios do desenvolvimento motor dos membros inferiores. ^(10,30) É, portanto, necessária uma adequada monitorização do estado neurológico. ⁽¹⁰⁾ É possível que uma duração de tratamento mais curta diminua o risco de desenvolvimento destes efeitos neurológicos. ⁽³⁰⁾ Sintomas típicos de síndrome gripal, como febre ou mal-estar, sintomas gastro-intestinais, como diarreia, obstipação ou anorexia, rash, sonolência, neutropenia transitória e elevação das transaminases estão também descritas na literatura. ^(10,17,30)

Dado o perfil de segurança estreito do IFN- α , é sugerido a preferência pelo uso de outras terapias, como propranolol, corticosteróides ou vincristina, antes de optar por este fármaco. ⁽¹⁰⁾

5.4- Vincristina

Apesar de classicamente ser usada no tratamento de linfomas e tumores sólidos, a vincristina tem eficácia, incluindo em baixas doses, em casos de HIs de alto-risco, com potencial comprometimento funcional ou ameaçadores de vida, nomeadamente quando ocorre falência terapêutica com fármacos como propranolol e corticosteróides. ^(4,6) Esta terapia demonstrou ser mais benéfica em casos de HIs de maiores dimensões (> 5cm de diâmetro), relativamente ao uso de pingiangmicina. ⁽⁶⁾

Estudos revelaram uma boa resposta quando administrada de forma intravenosa, numa dose de 1 mg/m² a cada 2 semanas e num total de 2 ciclos, cada um de 12 semanas. ⁽⁶⁾ Pode também ser instituída semanalmente e é sugerida a administração por catéter venoso central dado o seu potencial irritativo e vesicante. ⁽¹⁰⁾ O seu perfil de segurança, à semelhança do IFN- α , não é dos melhores de entre os fármacos usados no tratamento do HI. Estão relatados casos de anemia, leucopenia, imunossupressão, obstipação, dores abdominal e óssea, alopecia, neurotoxicidade, perda de reflexos tendinosos profundos, paralisia de nervos cranianos, neuropatia periférica e parestesias. ^(4,6,10) No entanto, estes efeitos adversos parecem estar mais associados quando a vincristina é usada como agente de quimioterapia e não tanto com as baixas doses referidas, embora, ainda assim, não seja usada como 1ª linha de tratamento no HI. ⁽⁶⁾

5.5- Bleomicina/Pingiangmicina

A bleomicina é um agente antineoplásico e esclerosante que atua através de vários mecanismos, destacando-se a clivagem do DNA por dano oxidativo devido a radicais livres, a redução da produção de células endoteliais vasculares, a indução da apoptose de células de crescimento acelerado e o efeito esclerosante no endotélio vascular, o que justifica a sua utilidade no tratamento de HIs em fases proliferativas. ^(17,31)

Tem sido preconizado um tratamento padrão de 0,3-0,6 mg/Kg de bleomicina por dose, embora também esteja descrita uma incorporação desta terapia numa mistura com lidocaína 2% e dexametasona. ⁽¹⁷⁾ Efetivamente estão descritos casos de lesões extensas, que afetam a região periocular, com resultados positivos após injeções mensais de bleomicina, nos quais tratamentos convencionais não demonstraram eficácia ou não foram passíveis de executar. ⁽³¹⁾ Dado o potencial risco de ambliopia nestas localizações, sugere-se que injeções intralesionais de bleomicina possam ser uma alternativa, já que o risco de desenvolvimento do seu efeito adverso dose-dependente mais importante, a fibrose pulmonar, parece ser menos provável por esta via comparativamente à via sistémica. ⁽³¹⁾ Outros fenómenos, como ulceração, edema, eritema, dor, hemorragia, celulite,

hipopigmentação, alopecia, sintomas gripais e formação de escara estão também relatados.^(17,31)

Com semelhanças à bleomicina, a pingiangmicina surgiu recentemente como agente de escleroterapia em anomalias vasculares, para além do seu já conhecido uso em quimioterapia.⁽⁶⁾ Foi demonstrado ser igualmente útil como alternativa a tratamentos primários, como o propranolol, especialmente para casos de HI com diâmetro ≤ 3 cm. De acordo com um estudo, a administração foi feita através de injeções intralesionais numa concentração de 1mg/mL a cada 3 semanas com uma dose máxima por injeção de 2mg e por um período de tempo médio de 2,5 meses.⁽⁶⁾ Havendo também o risco de fibrose pulmonar, recomenda-se que a dose cumulativa total não exceda os 160mg.⁽⁶⁾

5.6- Imiquimod

Em casos selecionados de HI, o imiquimod, um modificador de resposta imune tópico, demonstrou desempenhar um papel positivo, dadas as suas características pro-apoptóticas e antiangiogénicas, sendo sugerida a sua capacidade de indução da involução/regressão de HIs.^(10,17,32)

O imiquimod 5% em creme é eficaz e bem tolerado em HIs superficiais não complicados, com aplicações 3 a 7 dias por semana. O tratamento pode durar até sensivelmente 4 meses,^(10,17,32) tendo já sido reportado sucesso em lesões do couro cabeludo.⁽¹⁰⁾ As diferenças verificadas de doente para doente, em termos de frequência e duração de tratamento, sugerem a presença de uma componente genética que abrange elementos como os recetores *toll-like*,⁽³²⁾ cruciais para a ativação da resposta do sistema imune em células dendríticas.⁽¹⁷⁾ Por outro lado, além de não apresentar um papel que justifique a sua utilidade em casos de HIs com componente profunda, alguns efeitos adversos severos, como ulceração, podem impedir o seu uso.^(10,32) Outros efeitos adversos como eritema/irritação, dermatite de contacto e febre estão descritos.^(17,32) De uma forma geral, no seguimento destes casos após término da terapêutica não se verificou recorrência e, embora a aplicação tópica de imiquimod seja considerada uma alternativa eficaz, tolerável, minimamente invasiva e com um resultado cosmético excelente em HIs superficiais não complicados, é aconselhada uma associação a um tratamento convencional ou a laser para melhorar o seu prognóstico.⁽³²⁾

5.7- Rapamicina

A rapamicina (sirolimus), com atividades anti-proliferativas e anti-angiogénicas, tem vindo a ser testada como uma terapia eficaz no tratamento de tumores vasculares, incluindo

o HI. ⁽¹²⁾ Neste contexto, parece ter utilidade em casos de HIs resistente à terapia β -bloqueante, apesar dos efeitos da rapamicina não estarem completamente esclarecidos e do seu perfil de segurança ser duvidoso, sobretudo em idade pediátrica. ⁽⁸⁾ Efetivamente, e também associado à sua vertente imunossupressora, pode condicionar efeitos adversos importantes, principalmente quando administrada sistemicamente, ^(12,17) entre os quais toxicidade renal aguda, anemia, diminuição da tolerância à glucose e hiperlipidémia. ⁽¹⁷⁾

Uma forma de administração tópica em creme (0,1 e 0,2%) foi desenvolvida num modelo animal e parece ser uma alternativa bem tolerada em lesões vasculares cutâneas em crianças, como HIs localizados. ⁽¹²⁾ Noutro estudo foi verificado que, mesmo administrando uma baixa dose de rapamicina (1ng/mL), esta conseguiu inibir a fosforilação da proteína S6K em HemECs (potente inibidor de S6K), sendo também capaz de reduzir a fosforilação de Akt de forma dose-dependente (redução significativa com 25ng/mL) em HemECs, ao contrário de outros tipos de células tumorais, cujo o efeito da rapamicina induz a ativação de Akt. ⁽¹²⁾ Este último aspeto resulta, geralmente, numa limitada eficácia da rapamicina no tratamento de outras neoplasias, sobretudo quando usada isoladamente, devido, em parte, à inibição da fosforilação de S6K, a qual não estará ativa e não exercerá o seu efeito inibitório sobre a interação PI3K/Akt, com conseqüente aumento do crescimento celular. ⁽¹²⁾ A inibição da fosforilação de Akt depende então do tipo celular e da duração de tratamento, tendo sido demonstrado que é eficaz em células tumorais vasculares a longo-prazo. ⁽¹²⁾ Assim, esta terapia demonstrou a sua eficácia na redução de crescimento de HIs. ⁽¹²⁾ Para além disso, tem demonstrado sucesso no tratamento de doentes com síndrome PHACES. ⁽²³⁾

5.8- Laser

O tratamento com laser engloba diversos subtipos, tais como PDL (*pulsed-dye laser*), árgon, CO₂, Nd:YAG (*neodymium:yttrium-aluminum-garnet*), entre outros, sendo o PDL um dos mais utilizados nos últimos anos. ⁽¹⁷⁾ Previamente ao uso regular do propranolol no tratamento do HI, a terapia com laser tinha um papel consistente como componente de tratamento desta patologia. ⁽¹⁰⁾ Atualmente, é útil sobretudo como parte integrante de uma terapia multimodal ou em casos de ulceração que não respondem a outras terapias, já que favorece a reepitelização. ^(10,33)

A sua utilização deve ter em consideração a idade do doente, a localização da lesão, o tamanho do tumor, a largura de pulso do laser e o material de arrefecimento. ⁽¹⁷⁾ O desenvolvimento deste último aspeto permitiu assegurar uma maior segurança e atenuar a dor associada à técnica, embora, em certos casos de lesões com maiores dimensões, possa ser necessário recorrer a anestesia geral, sendo uma desvantagem dados os seus

potenciais riscos nesta faixa etária. ^(10,17) O seu mecanismo de ação implica a transformação da luz do laser em calor, com coagulação e oclusão dos vasos sanguíneos, ou seja, há fototermólise seletiva que permite um dano colateral minimizado. ^(10,17) A sua ação baseia-se num comprimento de onda adequado à absorção da energia luminosa preferencialmente pela hemoglobina (no caso de PDL) durante um período de tempo otimizado. ^(10,17,33)

No que diz respeito ao uso de PDL, embora seja algo controverso, é essencialmente adequado para lesões superficiais, já que a sua profundidade de penetração é inferior a 2mm. ^(4,10) Com o intuito de aumentar a sua ação em profundidade, o comprimento de onda usado tem sido aumentado para a ordem dos 585-595nm, bem como a duração de pulso que pode atingir os 1,5ms. ^(10,17) O aumento das fluências e do diâmetro dos *spots*, alcançando os 10mm, são também estratégias adotadas com a mesma finalidade. ⁽¹⁰⁾

Apesar de não ser considerado tão benéfico para HIs com componente profunda, ^(4,10) pode ser útil nos casos em que o tratamento da componente superficial seja desejado, particularmente na face, com destaque para a ponta nasal. ⁽¹⁰⁾ Para além dos casos de ulceração refratária já referidos, pode ser também indicado em telangiectasias ou HIs planos residuais persistentes após a involução. ⁽¹⁰⁾ Segundo alguns estudos uma abordagem precoce é vantajosa, ⁽¹⁰⁾ enquanto outros assumem o risco de complicações nesta fase, tendo também em conta a probabilidade de involução espontânea. ^(4,10) Neste sentido, alguns peritos apenas defendem o tratamento com PDL em HIs superficiais acompanhados de telangiectasia ou ulceração quando a fase involutiva já foi efetivamente iniciada. ⁽⁴⁾ De entre as complicações associadas ao laser, destacam-se sobretudo cicatrizes atróficas ou hipertróficas, hipo/hiperpigmentação, hemorragia e, embora raramente, ulceração. ^(4,10,17) Pode também ocorrer púrpura, edema e infeção. ⁽¹⁷⁾

Por fim, no contexto de terapia multimodal, pode ter interesse uma associação entre PDL e propranolol tópico 1%, uma vez que esta última terapia já tinha demonstrado a sua utilidade em HIs. ⁽³³⁾ Esta combinação revelou ser segura e mais eficaz relativamente a PDL isolado, visto que neste estudo foram obtidas respostas significativas (> 50% de melhoria) em 33% dos casos com PDL isolado, e em 100% dos casos tratados com a combinação terapêutica referida. ⁽³³⁾ Neste caso, o PDL foi aplicado com uma fluência de 12J/cm² e uma duração de pulso de 1,5ms, com um diâmetro de *spot* de 7mm, em 3 sessões (1 a cada 4 semanas), sendo feita a aplicação do β-bloqueante 2 vezes por dia, durante um mínimo de 12 semanas. ⁽³³⁾

5.9- Cirurgia

A excisão cirúrgica é uma modalidade terapêutica definitiva que tem indicação em casos selecionados de HIs.

Deve ser considerada em situações de incompleta resolução ou interferência funcional, se existir falência/contraindicação a terapia farmacológica, para melhorar o resultado cosmético final, em casos de HI ameaçador de vida ou com desfiguração maciça ou ulceração/hemorragia e em regiões anatómicas focais favoráveis a resseção (ex: periocular, nasal, perioral, auricular).^(4,10,17,34) Pode também usar-se em casos em que existe alta probabilidade de ser necessária resseção e os danos cicatriciais sejam semelhantes.⁽¹⁰⁾

Neste sentido, é proposto que a cirurgia possa desempenhar um papel importante na abordagem de determinados HIs, nomeadamente nas regiões do lábio, nariz, pálpebras, glabella/frontal, malar e couro cabeludo, fracamente responsivos aos β -bloqueantes durante a fase de proliferação.⁽³⁴⁾ Estas regiões são particularmente consideradas pelo potencial efeito de expansão tecidual. É de referir que lesões palpebrais que condicionem astigmatismo unilateral devem ser excisadas antes dos 9 meses, enquanto que em lesões labiais deve tentar prevenir-se microstomia significativa.⁽³⁴⁾ Por um lado, a resseção eletiva durante a fase proliferativa não é geralmente necessária, tendo em conta os riscos anestésicos, iatrogénicos e a perda hemorrágica, por ser uma lesão altamente vascularizada.⁽¹⁰⁾ O procedimento é facilitado e o resultado cosmético melhorado quando o crescimento da lesão já terminou, sendo que, quando é óbvia a necessidade cirúrgica, esta seja preferível antes dos 4 anos de idade (antes da criança adquirir consciência da lesão).⁽¹⁰⁾ No entanto, a cirurgia pode considerar o efeito de expansão tecidual, apenas verificável quando o HI está em fase crescimento e perdido com uma resposta parcial a tratamento médico, favorecendo uma intervenção cirúrgica ainda mais precoce.⁽³⁴⁾ Além disso, o diferimento da cirurgia a favor de observação/tratamento médico poder ter repercussões psicológicas e sequelas da medicação prolongada.⁽³⁴⁾ Assim, uma abordagem antes dos 4 anos deve ser considerada em lesões facilmente visíveis como a face, dado o seu maior potencial de afeção psicológica, ao invés de localizações mais resguardadas pela roupa que não incomodem o doente, nas quais é razoável aguardar por um maior grau de involução.⁽¹⁰⁾ Ao encontro desta atuação precoce, está o facto de existir menor produção de colagénio tipo II em crianças com idade inferior a 3 anos, o que reduz o grau de tecido fibrótico.⁽³⁴⁾ Apesar do referido, alguns peritos propõem o uso de propranolol previamente à cirurgia com o intuito de retrain a lesão.⁽⁴⁾ O efeito de expansão tecidual é útil ao cirurgião na medida em que permite um encerramento primário e linear da lesão sem provocar tensão e minimizar a deformidade estética/funcional.⁽³⁴⁾ Isto resulta do facto da lesão não ser infiltrativa e condicionar deslocamento dos tecidos circundantes, formando um plano de tecidos moles em seu redor que beneficia a disseção, com uma menor perda hemorrágica.⁽³⁴⁾

Em termos de técnicas cirúrgicas existem 2 a considerar: excisão lenticular e excisão circular com *purse-string closure*. Esta última tem a vantagem de formar cicatrizes de menores dimensões e reduzir a distorção de componentes subjacentes, enquanto que a

excisão lenticular é mais útil em lesões a nível do couro cabeludo já que daria um defeito cicatricial longo e linear. ⁽¹⁰⁾

Como já abordado, optar por terapêutica cirúrgica não só pode tratar a lesão em si, como permitir um alívio psicológico mais rápido à família e ao doente, favorecendo uma interação social que outrora poderia estar inibida. ⁽³⁴⁾

5.10- Outras Modalidades Terapêuticas

Para além das diversas terapêuticas supracitadas, outras podem desempenhar um papel mais ou menos relevante no tratamento do HI.

Neste contexto, recentemente surgem os IECAs, nomeadamente o captopril pelo seu efeito na redução da angiogénese e vasculogénese. Estão descritas doses orais de 0,1 a 1 mg/Kg/dia, as quais podem ter de ser reduzidas ou suspensas por alterações cardiovasculares. ⁽¹⁷⁾ No entanto, como já mencionado previamente, foi demonstrada reduzida eficácia de captopril em doentes com HI, ⁽⁷⁾ existindo limitada literatura referente à sua comparação com propranolol. ⁽²³⁾

O ultrassom focado de alta intensidade (HIFU) é outra opção, sendo uma terapêutica não invasiva e sobretudo usada para tumores sólidos. A sua ação não afeta os tecidos envolventes, baseando-se na penetração focal ultrassónica tecidual, com formação de necrose coagulativa, estando estabelecidas potências desde 2,6 a 4,5W. ⁽¹⁷⁾

Através da indução de trombose, reduzindo a irrigação sanguínea e promovendo a necrose da lesão, o azul de metileno pode ter ação no tratamento do HI, embora não tenha sido largamente estudado o seu papel nesta patologia. ⁽¹⁷⁾

Por sua vez, a radioterapia, mesmo considerando a potencial utilidade em casos de HIs ameaçadores de vida ou causadores de defeitos funcionais, ⁽¹⁷⁾ pode apresentar efeitos indesejáveis como a radionecrose, atraso do crescimento ósseo, neuropatia periférica, defeitos cicatriciais, risco de neoplasia cutânea, sendo uma opção terapêutica que caiu em desuso ^(17,20)

A crioterapia pode também ser útil em HIs planos de reduzidas dimensões, de modo a otimizar o processo de involução. ⁽¹⁷⁾

6- Conclusão

O HI é o tumor cutâneo mais frequente na idade pediátrica e apresenta um curso natural clinicamente bastante característico. O conhecimento das suas fases de evolução é importante já que, quando necessário, os doentes devem ser devidamente referenciados para um seguimento antes ou durante a fase de maior proliferação, de modo a evitar complicações que condicionem rebato físico e até mesmo psicológico.

Ao longo dos anos, múltiplas teorias têm sido propostas com o intuito de descodificar a patogénese do HI. Embora não totalmente compreendida, julga-se que tenha uma origem multifatorial, cujo pilar do seu desenvolvimento é a excessiva neovascularização, quer devido a fenómenos angiogénicos, quer vasculogénicos. Neste sentido, o conhecimento preciso das suas vias patogénicas é um objetivo a alcançar, de modo a descobrir novos alvos terapêuticos e, assim, terapias cada vez mais eficazes. Nesta área, outro objetivo a considerar seria a identificação de biomarcadores na fase proliferativa que preveriam quais os HIs a tratar e quais os que seriam seguros deixar seguir o seu curso natural.

Por outro lado, a sua apresentação clínica heterogénea orienta a sua abordagem. Embora a maioria necessite apenas de uma abordagem observacional, fruto da sua involução espontânea de comportamento benigno, o tamanho e a região afetada podem condicionar compromisso estético e funcional que requer intervenção terapêutica, a instituir idealmente o mais precocemente possível na fase proliferativa.

Lesões segmentares de HI devem fazer suspeitar de síndromes clínicas que merecem atenção especial pelas diversas anomalias que podem ter subjacentes.

Posto isto, a otimização de um tratamento eficaz e seguro é de grande importância nesta patologia.

Atualmente, a terapia considerada de 1ª linha é o propranolol, tendo os β -bloqueantes ultrapassado o uso de corticosteróides (que durante décadas se destacaram como a terapia padrão, embora não tenham sido totalmente abandonados). Os corticosteróides podem ter utilidade em casos mais complicados e um efeito sinérgico em combinação com o propranolol.

O propranolol deve ser iniciado de forma individual e em baixa dose, de preferência num regime BID e mantido por, pelo menos, 6 meses, de forma a prevenir recorrências. Não é isento de riscos, tendo como efeitos secundários possíveis perturbações no sono, broncospasmo, hipoglicémia, hipotensão, bradicardia e hipercaliémia. Outras modalidades terapêuticas devem ser consideradas caso uma resposta satisfatória não seja visível com 1 mês de tratamento em dose máxima ou caso haja contra-indicações.

Em certos casos, outros β -bloqueantes, como timolol e atenolol, podem ser considerados já que demonstraram eficácia e permitem atenuar efeitos secundários do propranolol.

No que diz respeito a terapias como o interferão e vincristina, apesar de poderem ser utilizados em HIs de alto risco, não são consideradas terapias de 1ª linha dado o seu perfil de segurança.

A escleroterapia, refletida em fármacos como a bleomicina e, mais recentemente, a pingiangmicina, é também útil como alternativa a tratamentos convencionais, sendo necessário ter sempre em atenção o seu risco de fibrose pulmonar.

A aplicação tópica de imiquimod é útil em lesões superficiais de baixo risco, com melhor prognóstico sobretudo se combinada a tratamento convencional ou laser.

Os recentes avanços no que diz respeito ao potencial efeito terapêutico da rapamicina indicam que esta terá o seu papel bem definido no tratamento do HI, devendo ser um importante objeto de mais estudos.

Em termos de terapia não farmacológica a oferecer no HI destacam-se o laser e a cirurgia. O laser engloba-se numa abordagem multimodal e o PDL é o subtipo mais usado, sobretudo em lesões superficiais. Tem utilidade em lesões ulceradas e alterações residuais. A cirurgia é uma abordagem individualizada que é útil a nível cosmético e funcional, na presença de complicações ou ausência de resolução com terapia farmacológica, para além de poder ter um papel primário em certas situações e um impacto positivo a nível psicológico.

Em suma, não existe um único tratamento que seja eficaz e universal para todos os HIs, devido, em grande parte, à sua diversidade de apresentação. O tratamento de sucesso baseia-se numa avaliação e seleção individuais da estratégia terapêutica mais apropriada, sendo fundamental a sua instituição precoce.

Embora o tratamento preferido atualmente sejam os β -bloqueantes não seletivos, existe ainda um razoável desconhecimento relativamente à patogénese do HI e mais estudos são necessários para encontrar terapias alternativas.

7- Agradecimentos

Agradeço à Dra. Leonor Isabel Castendo Ramos, minha orientadora e assistente hospitalar do serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, por toda a cooperação, disponibilidade e ensinamentos prestados ao longo da realização deste trabalho.

8- Referências Bibliográficas

1. Greenberger S, Bischoff J. Infantile hemangioma-mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1).
2. Frieden IJ. Infantile hemangioma research: Looking backward and forward. *J Invest Dermatol.* 2011;131(12):2345–8.
3. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: Incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):907–13.
4. Soliman YS, Khachemoune A. Infantile hemangiomas: Our current understanding and treatment options. *Dermatol Online J.* 2018;24(9).
5. Gomulka J, Siegel DH, Drolet BA. Dramatic shift in the infantile hemangioma treatment paradigm at a single institution. *Brief reports. Pediatr Dermatol.* 2013;30(6):751–2.
6. Zhang L, Yuan WE, Zheng JW. Pharmacological therapies for infantile hemangiomas: A clinical study in 853 consecutive patients using a standard treatment algorithm. *Sci Rep.* 2016;6:21670.
7. Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):12–9.
8. Ji Y, Chen S, Li K, Li L, Xu C, Xiang B. Signaling pathways in the development of infantile hemangioma. *J Hematol Oncol.* 2014;7:13.
9. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res. Wiley Periodicals, Inc.* 2017;109(11):809–15.
10. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ; Section on Dermatology, Section on Otolaryngology- Head and Neck Surgery, and Section on Plastic Surgery. Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics.* 2015;136(4):e1060–104.
11. Mihm MC Jr, Nelson JS. Hypothesis: The metastatic niche theory can elucidate infantile hemangioma development. *J Cutan Pathol.* 2010;37(SUPPL. 1):83–7.
12. Du W, Gerald D, Perruzzi CA, Rodriguez-Waitkus P, Enayati L, Krishnan B, et al. Vascular tumors have increased p70 S6-kinase activation and are inhibited by topical rapamycin. *Lab Investig.* 2013;93(10):1115–27.
13. Giachetti A, Sojo MM, García-Mónaco R. Infantile Hemangiomas (Hemangiomas Infantiles). *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(6):537–45.
14. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz Á, de Lucas Laguna R, et al. Spanish consensus on infantile

- haemangioma (Consenso español sobre el hemangioma infantil). *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(5):256–65.
15. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, Oliveira ZNP, Gontijo B. PHACE syndrome: Clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):405–11.
 16. Wright JN, Wycoco V. Asymmetric Meckel cave enlargement: A potential marker of PHACES syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(6):1223–7.
 17. Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD006545.
 18. Ji Y, Wang Q, Chen S, Xiang B, Xu Z, Li Y, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3908.
 19. Zhang L, Wu HW, Yuan W, Zheng JW. Propranolol therapy for infantile hemangioma: Our experience. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1401–8.
 20. El Ezzi O, Hohlfeld J, de Buys Roessingh A. Propranolol in infantile haemangioma: Simplifying pretreatment monitoring. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13943.
 21. Dong JY, Ning JX, Li K, Liu C, Wang XX, Li RH, et al. Analysis of factors affecting the therapeutic effect of propranolol for infantile haemangioma of the head and neck. *Sci Rep*. 2017;7(1):342.
 22. Prasad A, Sinha AK, Kumar B, Prasad A, Kumari M. Individualized dosing of oral propranolol for treatment of infantile hemangioma: a prospective study. *Pan Afr Med J*. 2019;32:155.
 23. Ji Y, Chen S, Wang Q, Xiang B, Xu Z, Zhong L, et al. Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: Frequency, risk factors and management. *Sci Rep*. 2018;8(1):4264.
 24. Del Frari L, Léauté-Labrèze C, Guibaud L, Barbarot S, Lacour JP, Chaumont C, et al. Propranolol pharmacokinetics in infants treated for Infantile Hemangiomas requiring systemic therapy: Modeling and dosing regimen recommendations. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(3):e00399.
 25. Chang L, Gu Y, Yu Z, Ying H, Qiu Y, Ma G, et al. When to stop propranolol for infantile hemangioma. *Sci Rep*. 2017;7:43292.
 26. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, Pope E, Coulie J, Boon LM, et al. Rebound growth of infantile hemangiomas after propranolol therapy. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20151754.
 27. Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, Svensson Å, Wedgeworth E, Flohr C. The role of

- topical timolol in the treatment of infantile hemangiomas: A systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1167–71.
28. Püttgen K, Lucky A, Adams D, Pope E, McCuaig C, Powell J, et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2016;138(3):e20160355.
 29. Shao RZ, Zhao DH, Li J. Treatment of infantile hemangioma by intralesional injection of propranolol combined with compound betamethasone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(4):751–5.
 30. Zhang L, Zheng JW, Yuan WE. Treatment of alarming head and neck infantile hemangiomas with interferon- α 2a: A clinical study in eleven consecutive patients. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:723–7.
 31. Smit DP, Meyer D. Intralesional bleomycin for the treatment of periorcular capillary hemangiomas. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(4):326–8.
 32. Mao XH, Wang JY, Yan JL. 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):745–50.
 33. Ehsani AH, Noormohammadpoor P, Abdolreza M, Balighi K, Arianian Z, Daklan S. Combination therapy of infantile hemangioma with pulsed dye laser with topical propranolol: A randomized clinical trial. *Arch Iran Med.* 2014;17(10):657–60.
 34. Brennan TE, Waner M, O TM. The tissue expander effect in early surgical management of select focal infantile hemangiomas. *JAMA Facial Plast Surg.* 2017;19(4):282–6.