



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARIA NICOLE NUNES PESTANA**

***HEMANGIOMA INFANTIL: CLÍNICA, FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO***

**ARIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DOUTOR ÓSCAR EDUARDO TELLECHEA**

**[SETEMBRO/2013]**

## **Hemangioma Infantil: Clínica, Fisiopatologia e Tratamento**

Maria Nicole Nunes Pestana <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

### **Correspondência:**

Maria Nicole Nunes Pestana

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua Gago Coutinho, lote 26, 1º direito, 3030-326 Coimbra

E-mail: [nicole.pest@gmail.com](mailto:nicole.pest@gmail.com)

## RESUMO

O hemangioma infantil (HI) é o tumor cutâneo mais frequente nas crianças. Este resulta da proliferação de células endoteliais imaturas e ao contrário de outros tumores surge após o nascimento e involui espontaneamente na maioria dos casos.

O presente artigo de revisão foi feito com base numa pesquisa bibliográfica acerca de vários temas relacionados com esta patologia de modo a obter uma visão ampla da epidemiologia, fisiopatologia, histopatologia, clínica, complicações, diagnóstico e opções terapêuticas existentes.

Os factores de risco associados ao desenvolvimento deste tumor são a idade materna avançada, gestação múltipla, placenta prévia, pré-eclampsia, prematuridade e o baixo peso á nascença sendo este último o mais relevante.

Hoje pensa-se que a histogénese do HI proviria de angioblastos residentes ou circulantes, células de origem placentar embolizadas ou células stem hemangioblastoídes. Estudos recentes apontam ainda para uma possível regulação da proliferação celular endotelial progenitora e diferenciação pelo sistema renina angiotensina (SRA).

Na maioria dos casos, o HI apresenta-se clinicamente sob a forma superficial e localizada. As áreas mais afectadas são a cabeça e o pescoço. Este tumor vascular pode ainda surgir associado a síndrome PHACE, síndrome PELVIS, síndrome SACRAL e hemangiomatose. O diagnóstico baseia-se essencialmente na clínica e no exame físico. Os exames de imagem estão reservados para casos duvidosos ou atípicos.

Dado a involução espontânea característica, muitas vezes a opção terapêutica passa pela abordagem “*wait and see*”. No entanto, alguns hemangiomas podem levar a morbidades cosméticas e funcionais e nestes casos é necessário proceder a uma intervenção terapêutica activa

e precoce. Existe um leque variado de opções terapêuticas. O tratamento médico é considerado 1ª linha nomeadamente a corticoterapia e o propranolol. Outras modalidades médicas como a imiquimod, ciclofosfamida, interferão, vincristina, bleomicina e escleroterapia ficam reservados para casos seleccionados ou resistentes á terapêutica de 1ª linha. A terapêutica cirúrgica normalmente é mais dirigida ao tratamento de hemangiomas superficiais (laser) ou remoção de tecido involutivo (excisão cirúrgica).

**Palavras-chave:**

Anomalias vasculares da infância, tumores vasculares, hemangioma infantil

**ABSTRACT**

Infantile hemangioma (IH) is the most common skin cancer in children. It results of immature endothelial cellular proliferation and unlike other tumors it appears after birth and involutes spontaneously in most cases.

This revision article was elaborated based on a research of the current scientific literature about several aspects related to this abnormality to achieve wide information about epidemiology, pathophysiology, histopathology, clinical features, complications, diagnosis and several options of available treatment.

The risk factors associated to the development of this tumor are advanced maternal age, multiple pregnancy, placenta praevia, pre-eclampsia, pre-term birth and low birth weight this last one being the most important factor.

It is believed that the histogenesis of IH would come from resident or circulating angioblasts, embolized cells originating from placenta or hemangioblast stem cells. Recent studies point to a possible regulation of progenitor cellular endothelial proliferation and differentiation by renin-angiotensin system (RAS).

In the majority of cases, its most common clinical form is superficial and localized. The areas most commonly involved are the head and neck. This vascular tumor can appear associated to PHACE syndrome, PELVIS syndrome, SACRAL syndrome and hemangiomatosis. The diagnosis is based essentially in clinical and physical examination. The imaging tests are reserved for doubtful or atypical cases.

Due to the spontaneous involution characteristic, usually the therapeutic option is the approach “wait and see”. However, some hemangiomas can lead to cosmetic and

functional morbidities and in these cases it's necessary to proceed to an active and early therapeutic intervention. There is an array of therapeutic options. The medical treatment is considered first line, namely the corticotherapy and propranolol. Other medical modalities such as imiquimod, cyclophosphamide, interferon, vincristine, bleomicin and sclerotherapy are reserved to selected cases or when first line treatment fails. Surgical treatment is usually indicated to superficial hemangiomas (laser) or removal of involuted tissue (surgical excision).

**Keywords:**

Vascular anomalies of childhood, vascular tumors, infantile hemangioma

**LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS**

**bFGF**- do inglês *basic fibroblast growth factor*

**ECA**- enzima conversora de angiotensina

**GLUT-1** – transportador glucose proteína tipo 1

**HI**- Hemangioma infantil

**IDO**- indoleamina 2-3 dioxigenase

**IFN**- interferão

**Nd:YAG** - laser neodmium:yttrium-aluminum-garnet

**PDL**- laser de corante pulsado

**PCP**- pneumonia *Pneumocystis carinii*

**SRA**- sistema renina angiotensina

**TIMP**- inibidores tecidulares das metaloproteinases

**VEGF**- do inglês *vascular endothelial growth factor*

**ÍNDICE**

<b>I. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>II. OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>III. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>11</b>
<b>IV. HEMANGIOMA INFANTIL.....</b>	<b>12</b>
A. EPIDEMIOLOGIA.....	12
B. FISIOPATOLOGIA.....	14
C. HISTOPATOLOGIA.....	23
D. CLÍNICA.....	24
a. Classificação clínica.....	24
b. Classificação morfológica.....	25
c. História natural.....	27
d. Complicações.....	29
1. Ulceração.....	29
2. Compromisso respiratório.....	30
3. Compromisso visual.....	31
4. Efeitos disfigurativos.....	31
E. SÍNDROMES ASSOCIADOS.....	32
a. Síndrome PHACE.....	32
b. Síndrome PELVIS.....	32
c. Síndrome SACRAL.....	33
d. Hemangiomatose.....	33
F. DIAGNÓSTICO.....	35
G. TRATAMENTO.....	37
a. Tratamento Cirúrgico.....	38
1. Excisão cirúrgica.....	38
2. Laser.....	39



b. Tratamento Médico.....	41
1. Corticoterapia.....	41
2. Beta bloqueantes.....	44
3. Captopril.....	50
4. Imiquimod.....	51
5. Alfa interferão.....	51
6. Vincristina.....	52
7. Ciclosfosfamida.....	53
8. Bleomicina.....	53
9. Inibidores da calcineurina.....	54
10. Escleroterapia.....	55
11. Radioterapia.....	55
<b>V. CONCLUSÃO E DISCUSSÃO.....</b>	<b>56</b>
<b>VI. AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>58</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>59</b>

## I. INTRODUÇÃO

O hemangioma infantil (HI) é considerado o tumor de tecidos moles mais comum na infância, sendo estimado que uma em dez crianças desenvolve esta patologia, mais frequentemente a nível do pescoço e da cabeça. O HI corresponde a uma proliferação circunscrita de células imaturas endoteliais após o nascimento. Em aproximadamente 50% dos recém nascidos observa-se uma lesão precursora que pode ser traduzida por telangiectasia macular rodeada por halo hipocrômico ou por mácula pálida ou eritematosa.<sup>1</sup>

A evolução e o crescimento do HI difere da maioria dos restantes tumores que não têm tendência para regredir espontaneamente e que podem aparecer em qualquer fase da vida. As neoplasias benignas são frequentemente uma causa de preocupação dos pais e podem ter um impacto psicológico negativo na criança. A vigilância deverá ser apertada durante os primeiros trimestres de vida de modo a detectar precocemente os hemangiomas que necessitam de tratamento.

Apesar de a maioria dos hemangiomas involuírem sem intervenção terapêutica e estarem situados em áreas anatómicas benignas estes podem levar a morbilidade cosmética e a situações ameaçadoras de vida. Além disso, dada a sua incidência significativa na população infantil é importante compreender os tratamentos disponíveis e quando é que estes devem ser utilizados.

## **II. OBJECTIVOS**

O presente artigo de revisão tem como objectivo rever e analisar a informação existente na literatura científica, acerca dos pontos-chave desta patologia, incluindo epidemiologia, fisiopatologia, histopatologia, clínica, diagnóstico e tratamento de modo a estabelecer uma visão ampla desta doença e tornar mais fácil a prática clínica.

### **III. MATERIAIS E MÉTODOS**

Para a realização deste trabalho, foi feita uma pesquisa de artigos na base de dados PubMed, utilizando os seguintes termos em combinação: “infantile hemangioma”, “epidemiology”, “clinical features”, “histopathology”, “treatments”, “propranolol”, “corticosteroid”, “captopril” incluindo artigos publicados desde 2003 até 2013. Foi utilizada iconografia disponibilizada pelo Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

## IV. HEMANGIOMA INFANTIL

### A. EPIDEMIOLOGIA

Entre a população caucasiana, os HIs estão presentes em 1,1% a 2,6% dos recém-nascidos e em 10 a 12% das crianças por volta dos 12 meses de idade.<sup>2,3</sup> Aproximadamente 55% dos tumores estão presentes á nascença e 45% desenvolvem-se nas primeiras semanas de vida.<sup>1</sup> Há uma menor incidência nos descendentes afro-americanos ou asiáticos em comparação com os caucasianos.<sup>2</sup> Crianças do sexo feminino tem 3 vezes maior probabilidade de desenvolver hemangiomas. 80% das lesões situam-se na cabeça e no pescoço, sendo as regiões mais envolvidas a região malar, região frontal e área pré-auricular. As membranas mucosas estão envolvidas em cerca de 10% dos casos.<sup>4</sup>

Existem vários factores de risco associados ao HI, incluindo a idade materna avançada, prematuridade, gestações múltiplas, placenta prévia e pré-eclampsia mas o factor de risco mais significativo é o baixo peso á nascença. Este facto é comprovado por Drolet et al. que reportou que para cada diminuição de 500 gramas, o risco aumentava para 40%.<sup>4</sup> Outros autores referem ainda que o risco de desenvolvimento de hemangioma está aumentado para cerca de 22,9% para prematuros com peso á nascença inferior a 1 quilograma.<sup>5</sup> A incidência de gestação múltipla numa população portadora de hemangioma foi três vezes maior em comparação com a população geral.<sup>6</sup> Crianças sujeitas a biópsias das vilosidades coriônicas desenvolvem HI em 21% dos casos.<sup>2</sup> Alguns estudos indicam que uma história familiar positiva pode duplicar o risco de formação de HI.<sup>4</sup> Um estudo recente reportou a ocorrência de um parente em primeiro grau com uma anomalia vascular em cerca de 32% dos pacientes com HI.<sup>6</sup>

Apesar da maioria dos casos se manifestar como uma lesão única, até 20% dos HIs podem ocorrer sob a forma de lesões múltiplas.<sup>3</sup> Esta é uma condição rara, designada por hemangiomatose e está presente ao nascimento em cerca de 61% e durante o 1º mês de vida em 86% dos casos.<sup>7</sup>

## **B. FISIOPATOLOGIA**

A patogénese do HI é ainda obscura e acredita-se que a sua origem seja multifactorial.

Os dados dos estudos histológicos nos estádios iniciais do HI, mostram proliferação multilobular de células endoteliais epitelioides acompanhadas de pericitos assentes em membrana basal multilamelar. Tipicamente nesta fase o índice mitótico é elevado, testemunhando a divisão e expansão dos elementos celulares (pericitos, células endoteliais, células dendríticas do estroma). Na fase involutiva a actividade mitótica cessa, o endotélio achata-se, observando-se aumento da apoptose celular e do número de mastócitos e diminuição das estruturas capilares. Na fase involutiva final, a proliferação vascular é substituída por tecido fibroadiposo e vasos “fantasma” residuais .

A complexidade celular do HI na fase proliferativa pode fazer questionar a natureza da célula primária do tumor: célula endotelial com recrutamento de outras populações (pericitos, dendrócitos, mastócitos) ou progenitor comum a partir do qual as diferentes populações seriam originadas?

A presença de diferentes populações celulares no HI é confirmada tanto sob o ponto de vista imunohistoquímico como ultraestrutural, verificando-se características fenotípicas próprias do endotélio normal nas células endoteliais do HI. Todavia à ultraestrutura verifica-se aspectos de imaturidade (similares ao endotélio fetal) nas células endoteliais do HI e imunohistoquimicamente as divergências com o endotélio normal são profundas. Com efeito, verifica-se partilha de caracteres imunofenotípicos entre esta população celular do HI e células endoteliais da placenta (GLUT1+)/células hematopoiética e vasculogénicas primitivas

(CD31,CD34, GLUT 1, Antigenio Lewis Y, IDO, CD15, FcγRII s, LYVE-1), com células maduras de linhagem mielomonocítica e com células *stem* (AC133/KDR/CD34). Refira-se a propósito deste último ponto que na fase proliferativa o HI cursa com níveis aumentados de células progenitoras endógenas circulantes e com hiperexpressão *in situ* de CD90 (Thy-1) (marcador *stem* mesenquimatoso).<sup>4,6</sup> Adicionalmente, células com fenótipo *stem* mesenquimatoso (CD90) derivadas de HI em fase proliferativa mostram actividade adipogénica aumentada em relação aos hemangiomas involuídos, suportando a ideia da presença de células *stem* mesenquimatosas residentes no HI . A implantação de células *stem* CD90 derivadas do HI sem suporte mesenquimatoso resulta da formação de vasos com fenótipo HI (GLUT 1 +) e diferenciação adipocitária.<sup>4</sup>

Um outro aspecto relevante para a histogénese do HI prende-se com o carácter clonal (implicando proliferação tumoral a partir de precursor único) documentado no HI.

Os dados expostos, de interpretação complexa no seu conjunto (e que podem ser adicionalmente modulados por factores extrínsecos ao “tecido HI” : participação da epiderme supraleisional na fase proliferativa do HI, mas não da epiderme normal ou da epiderme supraleisional na fase involutiva na expressão de factores reguladores da angiogénese), deram lugar a hipóteses alternativas relativamente á histogénese do HI que proviria de:

1- Precursores vasculares (angioblastos) residentes ou circulantes nos locais de desenvolvimento do HI podem parar a sua maturação num estadio fenotípico semelhante ao fenótipo placentar sob a influência de factores indutivos locais ou por mutação somática.

2- Células de origem placentar, que adquiram já o fenótipo vascular especializado, embolizadas para tecidos fetais receptivos durante a gestação ou á nascença. Estas células poderiam



representar células precursoras, em diferenciação, provenientes de locais de hematopoiese placentar, ou células mais diferenciadas, descamadas para a circulação fetal a partir das vilosidades coriônicas. Estas células poderiam adquirir potencial hemangiogénico através de alteração genética somática. Esta hipótese explicaria o risco aumentado de HI associado a biópsia das vilosidades coriônicas <sup>2,4,7</sup> bem como aumento de incidência de HIs em recém nascidos pré-termo. <sup>4,7</sup>

3- Células stem hemangioblastóides (AC133+/KDR+/CD34+/CD90+) o que explicaria a imaturidade e multiplicidade/plasticidade dos tipos celulares identificados no HI.

Assim e embora a histogénese do HI permaneça por desvendar o perfil imunohistoquímico deste tumor vascular da infância, partilhado por células de linhagem aparentemente heterogénea, é testemunho da íntima correlação ontológica entre os compartimentos vascular e hematopoiético que se inicia no saco vitelino e na região aorto-gonado-mesonéfrica do embrião (“endotélio hemogénico”) e que se prolonga na medula óssea na vida pós-natal.

Independentemente da relevância histogénica, os estudos microscópicos e imunohistoquímicos do HI resultaram em corolários de ordem prática e com alcance terapêutico. Com efeito, identificou-se o sistema renina-angiotensina (RAS) e a enzima de conversão da angiotensina (ECA) como marcadores electivos e reguladores da diferenciação do “endotélio hemogénico” documentando-se, paralelamente, moléculas do RAS no HI permitindo abordar, de modo preditivo o tratamento de HI com inibidores do ECA (captopril) <sup>8</sup> e compreender o mecanismo de acção de outros tipos de tratamento farmacológico do HI usados com sucesso mas de forma empírica (propranolol).

Para além destes aspectos fulcrais da patogenia e histogénese do HI dispõe-se de numerosos trabalhos que focam a regulação do desenvolvimento, proliferação e da involução deste tumor vascular.

Assim Mulliken e Glowacki demonstraram que a característica definidora do crescimento do HI era a proliferação endotelial celular.<sup>5</sup> A rápida proliferação de células endoteliais-like do hemangioma levou a clarificação de fenómenos como a angiogénese e a vasculogénese. O processo inicial de neovascularização denomina-se por vasculogénese, onde células progenitoras endoteliais diferenciam-se em células endoteliais e formam um plexo vascular primitivo durante o período embrionário. Existe evidência de que os HIs poderão se desenvolver através deste processo, pressupondo-se que devido a uma situação de hipóxia tecidual dá-se o recrutamento de células progenitoras endoteliais para a formação de novos vasos.<sup>6</sup> No entanto, a maioria define a angiogénese excessiva como a característica definidora do HI.<sup>5</sup> Nesta, os neovasos formam-se a partir de vasos primitivos já existentes através de um recrutamento de pericitos ou células musculares lisas. O crescimento do hemangioma tem sido assim descrito como exemplo de uma doença angiogénica onde ocorre um desequilíbrio no turnover de tecido vascular e aumento da proliferação endotelial possivelmente atribuída a níveis anormais de estimulantes ou inibidores angiogénicos.<sup>5</sup> Alterações a este nível relacionam-se com níveis aumentados de certos factores como antigénio nuclear de células proliferativas, E-selectina, insulina-like growth factor 2 e collagenase tipo IV durante a fase proliferativa.<sup>2</sup> Como atrás se referiu, as células endoteliais do HI exibem clonalidade pressupondo-se que o desenvolvimento deste seja possivelmente causado por uma activação intrínseca anormal de células endoteliais que levam a uma expansão clonal local em detrimento de uma resposta a factores externos.<sup>4</sup>

O VEGF (vascular endothelial growth factor) e o BFGF (basic fibroblastic growth factor) desempenham um papel essencial na angiogénese. O VEGF é um potente factor angiogénico capaz de estimular as células endoteliais progenitoras a proliferar e migrar de modo a formar novos vasos sanguíneos. A sua importância na patogénese está demonstrada nos elevados níveis plasmáticos em HI proliferativos em comparação com hemangiomas involuídos, pacientes com malformações vasculares e pacientes saudáveis.<sup>9,10</sup> Foi ainda reportado em células endoteliais do HI níveis significativamente diminuídos de Flt-1, um receptor do VEGF.<sup>4</sup> Recentemente descreveram que a via de sinalização de VEGF poderá ter um papel importante no desenvolvimento de HIs e estudos recentes sugerem que a proliferação endotelial resulta de um desequilíbrio entre VEGF e o receptor VEGF.<sup>6</sup>

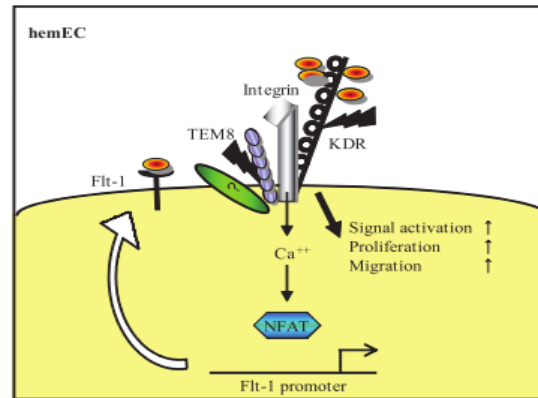
O VEGF tem 5 isoformas e todas elas se ligam a dois receptores major estimulando o processo de angiogénese. O VEGF receptor 1 (VEGF ou Flt-1) liga-se ao VEGF com alta afinidade e impede que este se ligue ao receptor-2 (VEGF-2 ou KDR), actuando assim como um receptor “decoy”, reduzindo a sinalização através do KDR que é responsável pela promoção da proliferação, sobrevivência, adesão e migração endotelial. Assim sendo, níveis diminuídos de KDR vão levar a um defeito na via de sinalização enquanto que níveis baixos de Flt-1, aumentam a disponibilidade do VEGF para activar o KDR. A fosforilação do KDR na ausência de VEGF exógena em células endoteliais do HI leva a um aumento da sinalização a jusante através de ERK (extracellular signal regulated kinase) e Akt e por fim a activação endotelial resultando em proliferação e migração endotelial aumentada.<sup>4</sup>



**Figura 1\_** Diagrama demonstrando que níveis diminuídos de KDR levam a um defeito de sinalização enquanto que níveis aumentados de Flt-1 levam a um aumento da disponibilidade de VEGF vascular para activar o KDR, resultando num excesso de transdução do sinal.

Figura retirada de M. Jinnin et al (2010)

Na região promotora de Flt-1 foi ainda documentada expressão de NFAT que é activado por  $Ca^{++}$ /calmodulina dependente de fosfatase calcineurina. As células endoteliais do HI apresentam baixa activação do NFATc2 e baixos níveis citoplasmáticos basais de  $Ca^{++}$ . Para além disso, beta 1 integrina etitopo (HUTS-21) demonstrou ter menor reactividade em células endoteliais do HI. Tem sido estabelecido uma relação entre as integrinas e via de sinalização do  $Ca^{++}$  sendo provável que a inactivação do beta1 integrina possa causar uma supressão na via  $Ca^{++}$ -NFAT-FLT-1 em células endoteliais do HI. Nestas, a activação de beta1 integrina-induced NFAT está inibida por uma anormal interacção entre KDR e TEM8 (marcador endotelial tumoral), resultando numa menor expressão de Flt-1 e elevados níveis de VEGF mediated signaling através da activação da KDR tirosina-cinase com conseqüente excesso de proliferação e migração endotelial. As mutações no TEM8 e KDR vão portanto aumentar a afinidade da interacção com a integrina. Devido ao facto das células endoteliais do HI exibirem clonalidade, as mutações no TEM8 e KDR devem estar associadas a um evento somático secundário que leva á expansão destas. <sup>4</sup>



**Figura 2**\_Diagrama descrevendo as vias de sinalização afectadas no HI  
 Figura retirada de M. Jinnin et al (2010)

Pensa-se também que o sistema angiopoietina/Tie possa desempenhar um papel na patogénese. As células endoteliais do HI expressam factores angiogénicos e receptores que incluem VEGF-A, receptores VEGF, TIE-2 e angiopoietina 2.<sup>4</sup> Alterações a este nível e que são específicas destes tumores são o aumento dos receptores TIE 2, aumento da resposta celular á angiopoietina 1 e alteração da regulação da angiopoietina 2.<sup>2,7</sup>

Existem diversos mediadores celulares e moleculares implicados na fase proliferativa e involutiva dos HIs como VEGF, BFGF, factor-2 growth insulin-like, tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) type 1, type 4 collagenase, tiroquinase e hypoxia-inducible factor-alfa (HIF-alfa) e mastócitos.<sup>6</sup> Num estudo, verificou-se que a VEGF e as metaloproteinases de elevado peso molecular envolvidas na degradação de componentes da matriz extracelular no processo angiogénico apresentavam-se elevadas na urina de pacientes com HIs proliferativos estando ambos diminuídos para níveis normais aquando a regressão do HI.<sup>5</sup> No inicio da fase involutiva, TIMP, interferão (IFN) e transforming growth factor-beta (TGF-beta) produzidos pelos mastócitos podem acelerar a involução ao inibirem a proliferação celular.<sup>4</sup> O monocyte

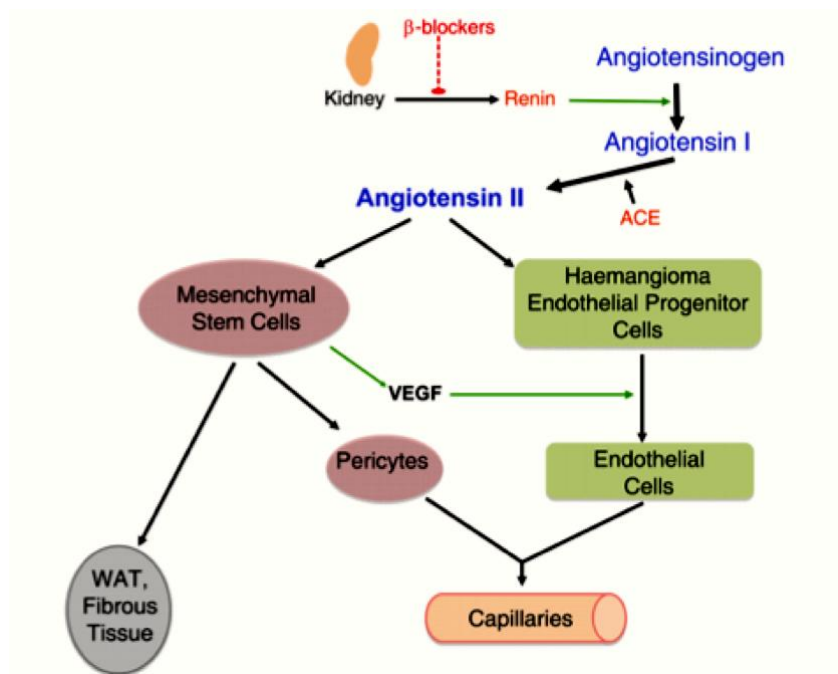
chemoattractant protein-1 (MCP-1) poderá também desempenhar um papel na fase proliferativa do HI, uma vez que a sua expressão se encontra aumentada nesta fase.<sup>4</sup>

A identificação de níveis elevados de indoleamina 2-3 dioxigenase (IDO) em HIs proliferativos levantou ainda a possibilidade do envolvimento do sistema imunitário na progressão destes tumores. A IDO é uma enzima que cataboliza triptofano, cuja privação leva á sensibilização de células T para morte celular por apoptose. Este achado sugere que a inibição de células T poderá desempenhar um papel na regressão lenta de HIs. Estudos com imiquimod, (um modulador imune que estimula a actividade das células T, dos macrófagos e células natural killer) que demonstram a aceleração da regressão de HI em fase proliferativa suportam esta possibilidade.<sup>2</sup>

Eventos mutacionais foram reportados numa pequena porção de casos, provavelmente devidos a erros de desenvolvimento que ocorrem entre a 4<sup>a</sup> e a 10<sup>a</sup> semana de gestação. Seis casos raros de famílias expressado hemangiomas e/ou malformações vasculares apresentavam um traço autossómico dominante com elevada penetrância e 3 destas mostraram um linkage para o cromossoma 5q31-33.<sup>7</sup> A perda de heterozigotia em locus específicos do cromossoma 5 está associado ao desenvolvimento de HIs, sendo os genes associados a este locus o fibroblast growth factor receptor-4, platelet derived growth factor receptor-beta e fms-related tyrosine kinase-4.<sup>2</sup>

Como atrás se referiu foi recentemente postulada a génese do HI a partir de proliferação e diferenciação aberrante do endotélio hemogénico derivado da mesoderme primitiva regulado pelo sistema renina-angiotensina.<sup>8</sup> Esta hipótese, é suportada pela involução acelerada do HI com propanolol ou inibidores do ECA (captopril) que actuam através da inibição da actividade da renina e diminuição da produção de angiotensina II.<sup>8</sup> As células endoteliais progenitoras

presentes no hemangioma proliferativo (CD13+, CD34 + KDR (VEGF-2)+)<sup>6,11</sup> exprimem receptor 2 angiotensina II e ECA, respondendo á angiotensina II, com formação de blastos.<sup>11</sup> Células stem mesenquimatosas presentes no HI secretam VEGF quando estimuladas pela angiotensina II. Por outro lado, níveis elevados de VEGF em conjunto com angiotensina II conduzem á proliferação e diferenciação das células endoteliais progenitoras em células endoteliais activas.<sup>11</sup> Desta forma, o propranolol ao reduzir a actividade da renina levaria á diminuição da angiotensina II e consequentemente á diminuição da produção de VEGF, conduzindo á involução do tumor.<sup>11</sup> Uma possível explicação para a involução seria uma combinação entre a depleção de células estaminais/células progenitoras e/ou declínio rápido da actividade da renina que ocorre no final da infância. Na fase tardia, as células mesenquimatosas diferenciam-se em adipócitos e tecido fibroso.<sup>11</sup>



**Figura 3\_** Modelo da regulação da proliferação celular endotelial progenitora e diferenciação pelo SRA

Figura retirada de T. Itinteang et al (2010)

### **C. HISTOPATOLOGIA**

Os HIs são compostos por células endoteliais com taxas mitóticas elevadas e células estromais como fibroblastos, mastócitos e pericitos. A fase proliferativa é marcada por células endoteliais e pericitos acompanhantes. Estas células formam pequenos aglomerados sem lúmen aparente. Durante esta fase, torna-se cada vez mais evidente a formação capilar mas com diminuição progressiva de células epitelioides. Os pericitos que estão situados periféricamente, envolvem os tubos endoteliais e são incluídos em membrana basal multilaminada, sem associação com células musculares lisas. A trombose intravascular, deposição de hemossiderina e necrose são raras a não ser em casos de ulceração ou embolização pré-cirúrgica.<sup>7</sup>

Na fase involutiva a actividade mitótica diminui. Os canais vasculares desorganizados são constituídos por endotélio achatado e pericitos. Posteriormente, dá-se apoptose das células tumorais enquanto que os canais vasculares remanescentes se tornam cada vez maiores constituindo vasos organizados. O número destes é gradualmente reduzido e membranas multilaminadas e vasos de drenagem tornam-se evidentes. Hemangiomas completamente involuídos contêm fantasmas vasculares, veias de drenagem com endotélio achatado e tecido fibroso ou fibroadiposo que é depositado dando ao hemangioma uma arquitectura lobular.<sup>1</sup>



## D. CLÍNICA

A maioria das lesões são pequenas (tamanho médio 8.6 cm<sup>2</sup>), esporádicas, solitárias, localizadas á pele e sem grande repercussão clínica.<sup>4</sup> Apesar da maioria estar presente sob a forma de uma lesão solitária cutânea e/ou subcutânea uma percentagem significativa de crianças (cerca de 15%) apresenta múltiplas lesões e em casos raros são acompanhadas de hemangiomas viscerais múltiplos.<sup>7</sup> As classificações são úteis para prever o risco de complicações e a necessidade de tratamento. O tamanho, localização e subtipo são factores major para avaliação do risco na criança.

### a. Classificação clínica

De acordo com o grau de envolvimento dos tecidos moles o HI pode ser classificado em superficial, profundo e misto.<sup>1,5,6</sup> Num estudo verificou-se que 62% das lesões correspondiam a hemangiomas superficiais e 15 e 22% a hemangiomas do tipo profundo e misto respetivamente.<sup>3</sup> O tipo superficial apresenta-se sob a forma de uma lesão avermelhada brilhante com aparência acidentada enquanto que o tipo profundo pode apresentar-se sob a forma de pele normal a azulada.<sup>4</sup> Outros autores referem ainda que estes subtipos podem-se apresentar sob a forma de nódulos da mesma cor que a pele<sup>6</sup>. O tipo misto tem características de ambas as componentes.



**Figura 4\_** Hemangioma superficial. Figura retirada de Holland and Drolet (2010)



**Figura 5\_** Hemangioma profundo. Figura retirada de Holland and Drolet (2010)



**Figura 6\_** Hemangioma misto. Figura retirada de Holland and Drolet (2010)

### **b. Classificação morfológica**

Chiller et al reportou que 72% dos hemangiomas são localizados, 18% são segmentares, 8% são indeterminados e 3% são multifocais.<sup>4</sup> Hemangiomas localizados são discretos e usualmente redondos ou ovais enquanto que os segmentares apresentam distribuição geográfica e envolvem uma região anatômica extensa estando frequentemente associados a complicações. Em termos clínicos as lesões segmentares são maiores, tem forma irregular e plaquelike.<sup>3</sup> Crianças de ascendência hispânica tem maior probabilidade de desenvolver um hemangioma segmentar em comparação com crianças caucasianas.<sup>2</sup> Os hemangiomas segmentares estão associados a uma incidência aumentada de anomalias sistêmicas como síndrome de PHACE, anormalidades urogenitais e espinhais. Adicionalmente, quando localizados no região central do pescoço estão associadas a um maior risco de obstrução aérea.<sup>4</sup> Lesões segmentares tem 11 vezes

maior probabilidade de experienciar complicações e 8 vezes maior probabilidade de receber tratamento em comparação com hemangiomas localizados.<sup>12</sup> As lesões multifocais por sua vez são definidas pela presença de 5 ou mais hemangiomas não contíguos. Estes são mais comuns em gestações múltiplas e podem estar associados a hemangiomas viscerais.<sup>13</sup> Hemangiomas indeterminados são lesões que não são claramente localizados ou segmentares.



**Figura 7**\_Hemangioma localizado (fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)



**Figura 8**\_Hemangioma segmentar (fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)



**Figura 9**\_Hemangiomas multifocais. Figura retirada de T. Miller and I.J. Frieden (2005)

<u>HI</u>	<u>Complicações</u>	<u>Tratamento</u>	<u>Anormalidades associadas</u>
<b>Localizado</b>	↓	↓	↓
<b>Segmentar</b>	↑ ↑	↑	↑
<b>Multifocais</b>	↑	↓ excepto se envolvimento visceral	↑

**Tabela 1**\_ Correlação entre diferentes tipos morfológicos de HI e a probabilidade de complicações, tratamento e anormalidades associadas

**c. História natural**

A maioria dos HIs surgem tipicamente nas primeiras semanas de vida. Finn et al. verificou que cerca de 60% dos hemangiomas ocorriam na cabeça e pescoço, 25% no tronco e 15% nas extremidades.<sup>1</sup> Em termos evolutivos pode-se distinguir 3 fases: a fase proliferativa, a fase de estabilização e a regressão/apoptose. A fase proliferativa é caracterizada por um crescimento rápido que consiste num aumento do diâmetro da lesão, crescimento exofítico, proliferação endofítica subcutânea ou uma combinação destes padrões. Na última e terceira fase

há regressão da lesão com possibilidade de sequelas residuais. Os hemangiomas pequenos normalmente envolvem sem sequelas. O tumor cresce rapidamente durante cerca de 6 a 10 meses na fase proliferativa e regride lentamente ao longo de 7 a 10 anos. Nessa altura apenas 50% dos pacientes apresentam reparação cutânea normal completa.<sup>14</sup> Tipicamente o HI atinge o seu tamanho máximo por volta dos 9 meses. Na fase proliferativa, os hemangiomas tendem a ser firmes e não compressíveis tornando-se mais moles e compressíveis à medida que começam a involuir.

Existe uma grande heterogeneidade em termos do comportamento do crescimento o que torna difícil as decisões terapêuticas. Alguns hemangiomas mal proliferam após o seu aparecimento tendo uma fase de crescimento mínima ou mesmo ausente sendo designados como hemangiomas com crescimento mínimo, hemangioma com paragem de crescimento ou hemangiomas abortivos. Estes têm uma aparência clínica distinta com manchas telangiectásicas grosseiras ou finas e uma predileção pela metade inferior do tegumento.<sup>15,16</sup> Por outro lado, hemangiomas maiores e com componente profunda tendem a crescer durante períodos mais longos.

Estima-se que a involução completa ocorra no ritmo de 10% ao ano de modo que 30% dos HIs involuiriam até aos 3 anos de idade, 50% até os 5 anos, 70% até aos 7 anos e mais de 90% entre os 9 e 10 anos de idade. A alteração da cor, de vermelho vivo para violáceo a cinzento significa frequentemente a transição para a fase involutiva. Na maioria dos casos, os elementos mais superficiais e centrais são os primeiros a mostrar sinais de involução. Os hemangiomas profundos tendem a perder a coloração à medida que a fase involutiva progride. Hemangiomas superficiais normalmente resolvem com atrofia mínima enquanto que hemangiomas mistos e profundos frequentemente demonstram uma involução incompleta com pele rugosa,

telangiectásica, redundante e com atrofia residual.<sup>1</sup> Cerca de 40 a 80%, levam a cicatriz permanente após a involução que pode ter consequências cosméticas nas crianças principalmente quando as lesões são faciais.<sup>4</sup> Algumas áreas encerram maior propensão a cicatriz como o nariz, área perioral, região malar e pavilhão auricular. Hemangiomas segmentares ou muito espessos do couro cabeludo podem ainda resultar em alopecia significativa. Hemangiomas localizados na ponta do nariz, lábio e área da parótida normalmente têm uma involução mais lenta.<sup>1</sup>

No capítulo dedicado à fisiopatologia explicam-se os mecanismos orquestradores desta evolução regressiva característica do HI e que contrasta com a generalidade dos tumores da infância.

#### **d. Complicações**

O HI está associado a complicações em cerca de 40% dos casos.<sup>1,4</sup> Para cada incremento de 10 cm<sup>2</sup>, há um aumento de 5% na probabilidade de desenvolver complicações e 4% na necessidade de tratamento.<sup>6</sup> Maior dimensão, localização facial e/ou morfologia segmentar são os preditores mais importantes de prognóstico mais desfavorável medido por complicações e necessidade de tratamento.<sup>12</sup>

##### **1. Ulceração**

A ulceração é a complicação mais comum e pode resultar em dor e cicatriz indelével. Outras consequências como infecção e hemorragia também podem ocorrer embora mais raramente. Uma incidência de cerca de 12,4% foi observada em 379 HIs presentes em 317 crianças num centro de referência de dermatologia pediátrica.<sup>2</sup> As lesões de maior dimensão e do subtipo segmentar tem maior probabilidade de sofrer ulceração sendo as localizações mais

frequentes a região anogenital (50%), lábio inferior (30%) e pescoço (25%).<sup>6</sup> Crianças com HI do subtipo misto ou superficial devem ser vigiadas, especialmente nos primeiros 9 meses de vida, onde é maior a probabilidade da ulceração ocorrer.<sup>2</sup>

O tratamento tópico com emolientes barreira associados a apósitos não aderentes como os hidrocoloides ou gaze gorda são terapias de 1ª linha. As compressas utilizadas no desbridamento da úlcera podem ser utilizadas com agentes tópicos como bacitracina e mupirocina. Gel de becaplermina (0.01%), um factor de crescimento derivado das plaquetas, que foi aprovado para tratamento de úlceras neuropáticas diabéticas das extremidades inferiores, pode ser eficaz no tratamento de HIs. Os laser de corante pulsado podem acelerar a cicatrização e reduzir a dor. Outra das alternativas é o propranolol que pode levar a cicatrização total em 2 meses.<sup>2</sup> O paracetamol, paracetamol com codeína per os ou lidocaina tópica são opções seguras para o manuseio da dor que acompanha a ulceração.<sup>3</sup> A excisão cirúrgica em HIs ulcerados dolorosos cuja cicatrização é inevitável pode também ser considerada.

## **2. Compromisso respiratório**

È uma complicação rara mas ameaçadora de vida apresentando-se clinicamente sob a forma de estridor ou roncos. HIs com localização a nível das áreas periauriculares, mento, pescoço anterior e lábio inferior podem estar associados a hemangiomas das vias aéreas e devem ser vigiadas.<sup>6</sup> Hemangiomas subglóticos não tratados acarretam uma taxa de mortalidade de cerca de 50% devido a obstrução aérea secundária.<sup>1</sup> A laringoscopia endoscópica pode ser útil na identificação destas lesões e tem uma componente interventiva na medida em que pode ser utilizado ablação por laser.

### **3. Compromisso visual**

Os hemangiomas são o tumor orbital mais comum na infância e pode por em causa o desenvolvimento do eixo visual. As complicações dos hemangiomas periorbitais incluem a obstrução axial, erro refractivo (miopia ou astigmatismo), envolvimento retrobulbar, ambliopia e obstrução do ducto lacrimal. 43 a 60% destes pacientes desenvolvem ambliopia.<sup>3</sup> Lesões segmentares que envolvem as pálpebras, com localização retrorbital, com tamanho superior a 1 cm de diâmetro e aquelas localizadas na pálpebra superior tem um risco aumentado de complicações.<sup>17</sup> Dado o compromisso visual destas lesões as crianças nos primeiros meses de vida devem ser submetidas a uma vigilância regular oftalmológica.

### **4. Efeitos disfigurativos**

Quando se trata de um recém-nascido com crescimento progressivo do tumor a ansiedade dos pais é significativa. A maioria dos clínicos defende que a intervenção deverá ser iniciada antes da idade escolar de modo a evitar efeitos psicológicos negativos, principalmente em áreas que poderão levar a morbilidade cosmética como a face e cabeça.



## E. SÍNDROMES ASSOCIADOS

### a. Síndrome PHACE

È uma síndrome neurocutânea que reúne malformações da fossa posterior, hemangioma, anormalidades arteriais, coarctação da aorta e anormalidades oculares. È considerada uma complicação grave e extremamente rara observada em crianças com HI facial segmentar. A definição baseada num consenso recente *Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE syndrome* exige a presença de um hemangioma facial de grande diâmetro (> 5cm) e um critério major (de um conjunto de anomalias cerebrovasculares, cerebrais estruturais, oculares ou anomalias ventrais).<sup>18</sup> 70% dos casos com síndrome PHACE apresentam apenas uma anomalia para além do HI.<sup>3</sup> Aproximadamente 90% dos casos de síndrome PHACE são do sexo feminino.<sup>6</sup> Ao contrário do HI isolado, a síndrome PHACE ocorre predominantemente em nascidos a termo, com peso á nascença normal sugerindo assim uma diferente patogénese. Defeitos cardíacos e malformações aórticas como coarctação estão presentes em um terço destes pacientes.<sup>19</sup> Anomalias do arco aórtico são o achado mais frequente ao contrário das anomalias do desenvolvimento ocular e ventral que ocorrem menos frequentemente, verificando-se apenas em cerca de 7 a 17% e 5 a 25% dos pacientes respectivamente.<sup>6</sup> Muito raramente são encontradas anomalias endocrinológicas, anomalias hipofisárias estruturais e endocrinopatias como hipotiroidismo, hipopituitarismo, défice de hormona de crescimento e diabetes insípida.

### b. Síndrome PELVIS

È outra das síndromes sistémicas associadas e foi proposto por Giard et al. para casos com hemangioma perianal, malformações genitais, lipomieleningocelo, anomalias vesico-renais,

anôs imperfurado e lesões cutâneas.<sup>4</sup>

### c. Síndrome SACRAL

Foi proposto por Stockman et al. para casos com disrafismo espinhal, anormalidades anogenitais e cutâneas e anomalias renais e urológicas associado a angioma lombosagrado.<sup>4</sup>



**Figura 10\_** Hemangioma lombosagrado. Figura retirada de Holland and Drolet (2010)

### d. Hemangiomatose

HIs múltiplos podem ser benignos ou disseminados. Hemangiomatose benigna tem apenas envolvimento cutâneo ou visceral assintomático e está normalmente associada a resolução completa por volta dos 3 anos de idade.<sup>14</sup> Por outro lado, a hemangiomatose disseminada apresenta envolvimento visceral sintomático e leva a complicações como insuficiência cardíaca congestiva, hemorragia de origem gastrointestinal e respiratória, coagulopatias de consumo ou hidrocefalo obstrutivo. As lesões cutâneas são o primeiro achado em 87% das crianças com hemangiomatose disseminada.<sup>3</sup> A mortalidade desta patologia não tratada é cerca de 77%.<sup>2,3</sup>

O fígado é o órgão mais acometido. Num estudo realizado recentemente foi reportado que cerca de 16% das crianças com mais de 5 hemangiomas cutâneos apresentavam hemangiomas hepáticos, sendo recomendado a realização de ultrassonografia nestes pacientes.<sup>6</sup> O envolvimento

hepático poderá ser assintomático ou ter consequências como a hepatomegália ou insuficiência cardíaca congestiva.<sup>2</sup> Alterações tiroideias em associação com hemangiomas hepáticos têm sido reportadas como o hipotireoidismo que se pensa ser causado por níveis elevados de iodotironina tipo 3 desidrodinase (enzima que inactiva a hormona tiroideia) encontrados no tecido do hemangioma.<sup>2</sup> Os hemangiomas hepáticos complicados com insuficiência cardíaca requerem tratamento. Nestas circunstâncias, um tratamento precoce e agressivo diminui a mortalidade de 80 % para 20%.<sup>5</sup> O tratamento inicial passa classicamente por corticoterapia sistémica.<sup>2</sup> O recurso a este tratamento bem como ao interferão alfa, vincristina, ciclofosfamida, embolização, ressecção hepática, ligação arterial hepática e transplantação hepática, está associado a uma taxa de sucesso baixa e a um risco significativo de efeitos adversos. Kassarian et al reportou falência terapêutica farmacológica em cerca de um terço dos pacientes e uma taxa de mortalidade para estes pacientes de cerca de 11%.<sup>20</sup>

## F. DIAGNÓSTICO

A *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) propôs uma classificação que divide as anomalias vasculares em apenas duas categorias: os tumores vasculares e as malformações vasculares (**Tabela 2**).

Classificação ISSVA	
Vascular tumors	Vascular Malformation
Hemangioma of infancy GLUT + -superficial - deep - mixed	Simple malformation - Capillary - Venous - Lymphatic -macrocyt -microcyt
Congenital Hemangioma - Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) - Noninvoluting congenital hemangioma (NICH)	Combined Malformation - Capillary lymphatic venous (includes most cases of Klippel-Trenaunay) - Capillary Venous ( includes mild cases of Klippel- Trenaunay) - Capillary venous with arteriovenous shunting and/or fistulae (Parkes-Weber Syndrome) - Cutis marmorata telangiectatic congenital
Kaposiform Hemangioendothelioma	
Tufted angioma	
Pyogenic granuloma	
Hemangiopericytoma	

O diagnóstico do HI baseia-se essencialmente na história clínica e exame físico. Os HIs são definidos pela sua apresentação clínica e positividade imunohistoquímica com GLUT-1 (transportador glucose proteína tipo 1). Exames de imagem podem ser utilizados em casos específicos para confirmar a natureza vascular e identificar as componentes venosa, arterial ou linfática bem como a afecção de outros órgãos e estruturas. A ultrassonografia Doppler é o exame de imagem menos invasivo e com uma boa relação custo-eficácia para o estudo dos

hemangiomas.<sup>1</sup> Um elevado grau de vascularização é uma indicação forte de que o hemangioma está na fase proliferativa.<sup>21</sup> A ultrassonografia também é útil no planeamento de procedimentos cirúrgicos ou na terapia laser. No entanto, este exame não tem a capacidade de mostrar a relação do tumor com outras estruturas e a exactidão dos resultados são dependentes do operador. Na tomografia computadorizada (TC), o IH aparece sob a forma de uma lesão bem circunscrita, com realce homogéneo sem calcificação ou *fat stranding*.<sup>4</sup> A ressonância magnética (RM) por sua vez, permite uma localização precisa e eventual detecção de anomalias associadas. Nesta, o hemangioma apresenta-se sob a forma de massas lobulares densas com isointensidade em T1 e hiperintensidade em T2 com vasos centrais e periféricos de alto fluxo.<sup>4</sup> Estudos invasivos como arteriografia estão reservados para pacientes que requerem embolização.<sup>1</sup> A angiografia por sua vez mostra uma massa bem circunscrita demonstrando coloração tecidual intensa, normalmente organizado num padrão lobular.<sup>4</sup> Níveis urinários de bFGF e concentrações plasmáticas de VEGF são marcadores da proliferação de hemangiomas e podem pontualmente ser úteis para o diagnóstico.<sup>1,4</sup> A biopsia cutânea, apesar do risco elevado de hemorragia, pode ser usada para fazer o diagnóstico diferencial entre HIs atípicos e outros tumores dos tecidos moles como hemangioendotelioma kaposiforme, miofibromatose e rhabdomiosarcoma.<sup>14</sup>

## G. TRATAMENTO

Segundo as *guidelines of care for hemangiomas of infancy da American Academy of Dermatology*, os objetivos principais no tratamento do HI são: a prevenção de complicações ameaçadoras de vida ou que interfiram com as funções fisiológicas do indivíduo, a prevenção da desfiguração, minimização de stress psicológico, prevenção da recorrência a procedimentos potencialmente agressivos e a minimização de cicatrizes, dor ou infecção. A conduta expectante é aceitável nos casos de menor gravidade dada a natureza benigna destes tumores e a sua tendência para resolver espontaneamente. No entanto, quando há comprometimento estético ou funcional significativo é necessária uma intervenção terapêutica activa. A dificuldade em prever a duração da involução e o resultado final desta pode justificar uma abordagem terapêutica mais precoce, sendo a decisão de intervenção baseada na localização anatómica, tamanho da lesão bem como a idade do paciente. Num estudo de 30 casos de HIs foi demonstrado que o crescimento acelerado ocorria antes das oito semanas com pico máximo entre as 5,5 e 7,5 semanas, sendo recomendado para crianças com HI de elevado risco a referenciação a especialistas ou início do tratamento por volta das 4 semanas de vida.<sup>22</sup> Hemangiomas de maior dimensão ou numerosos envolvidos na síndrome de PHACE requerem normalmente uma intervenção mais precoce.

O tratamento deve portanto ser considerado em casos de lesões de elevada dimensão que causam desfiguração, ulceração ou que comprometem a alimentação, a respiração e a visão.<sup>4</sup>

Historicamente a corticoterapia é considerada a terapêutica de referência. No entanto, cerca de 30% dos HIs não respondem a esta terapia. Hoje em dia, opções como o propranolol ocupam um papel mais central na conduta do HI devido aos seus resultados rápidos e ausência de efeitos

adversos graves. Mais recentemente o captopril, inibidor da ECA, suscitou interesse devido á sua eficácia que vai de encontro com uma nova perspectiva patogénica. Existem outras opções de tratamento que tem se mostrado adequadas em vários casos embora muitas destas tem a potencialidade de efeitos adversos graves. A falta de estudos alargados constituem um entrave ao uso de muitas destas modalidades.

## **a. Tratamento cirúrgico**

### **1. Excisão cirúrgica**

O papel principal da excisão cirúrgica no HI é na remoção de tecido fibroadiposo e resolução de cicatrizes após a involução do hemangioma, apesar de também ser uma opção terapêutica alternativa em hemangiomas ameaçadores de vida cuja terapêutica médica falhou ou não foi bem tolerada.<sup>6</sup> No entanto, hoje em dia esta modalidade não é frequentemente utilizada dado o risco associado de hemorragia maciça. As principais indicações da intervenção cirúrgica incluem cicatrização anormal ou excesso de tecido após involução, neoplasias ulceradas que sangram excessivamente ou aquelas que interferem com o desenvolvimento e/ou actividades da criança como tumores do globo ocular, do ouvido ou laringe.<sup>1</sup>

As técnicas cirúrgicas são escolhidas consoante a localização anatómica, a forma, a espessura, o volume e fase vascular do tumor. Existem duas técnicas cirúrgicas propostas: a excisão lenticular tradicional utilizada em lesões com diâmetro superior a 3,5 cm e a excisão circular com purse string closure utilizada em lesões mais pequenas entre 10 a 35 mm.<sup>23</sup> Em termos de minimização da cicatrização, a excisão circular com purse-string closure que utiliza um fio de sutura 4-0 ou 5-0 demonstrou resultar numa diminuição de cerca de 15% em termos de área e 72% em extensão da cicatriz quando comparado com a excisão elíptica standard.<sup>2</sup> Em

reforço do que se disse demonstrou-se num outro estudo que a excisão circular com purse string closure resultava numa cicatriz 50% mais pequena em relação ao seu eixo longitudinal quando comparada com a excisão lenticular.<sup>23</sup>

Vittoria et al realizou um estudo no qual 50 pacientes foram submetidos a excisão cirúrgica precoce com resultados cosméticos satisfatórios. Neste estudo houve registo de transfusão sanguínea em 2 pacientes e infecção e atraso na cicatrização em 3 pacientes.<sup>23</sup> Alguns autores recomendam ainda a excisão cirúrgica precoce (aproveitando a vantagem dada pela elasticidade cutânea típica das crianças até os 4 meses de idade) nos hemangiomas de grande dimensão do couro cabeludo de modo a prevenir complicações como alopecia, distorção permanente da orla frontal ou deformação auricular.<sup>24</sup>

## **2.Laser**

O princípio básico da terapêutica com laser é a absorção preferencial de luz laser pela hemoglobina e a posterior conversão da luz absorvida em energia térmica que leva á coagulação de vasos sanguíneos. O objectivo principal é maximizar o dano vascular minimizando a afecção dos tecidos epidérmicos e dérmicos envolventes. De um modo geral, o tratamento com laser é normalmente utilizado em lesões superficiais, hemangiomas ulcerados, telangiectasias e eritema residual. O tratamento recomendado para hemangiomas superficiais ou ulcerados é o PDL (laser de corante pulsado), 585 a 595 nm com fluências de 5 a 7.5J/cm<sup>2</sup>, pulsos entre 300 e 450 us, diâmetro dos spots de 5 a 7 mm e arrefecimento concomitante.<sup>25</sup> O tratamento é espaçado com intervalos de 2 a 3 semanas para aqueles que se encontram na fase proliferativa e 4 a 6 semanas para os não proliferativos. A existência de efeitos adversos descritos como a própria ulceração e cicatrizes no tratamento de HI proliferativo torna o recurso a esta terapêutica ainda muito



controverso.<sup>6</sup>

Inicialmente resultados promissores foram reportados com o laser de árgon e posteriormente com o laser neodmium:yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG), mas a maioria dos autores defende que estes acarretam um maior risco de cicatrização distrófica em relação ao PDL.<sup>14,26</sup> A utilização de PDL evita o dano não específico térmico causado por lasers anteriores.

Devido ao facto da profundidade da penetração ser apenas de 1,2 mm, o PDL não é muito eficaz na resolução de hemangiomas profundos ou mais espessos. Num estudo realizado a 23 pacientes asiáticos (10 com HI superficial e 13 com HI misto) tratados com 595 nm PDL utilizando diferentes pulsos, foi necessário um maior número de tratamentos (4 a 5 tratamentos mais) para alcançar a resolução dos hemangiomas mistos em comparação com os superficiais.<sup>27</sup> O *intralesional bare fiber KTP* (potassium titanyl phosphate) laser pode ser considerado uma opção terapêutica para hemangiomas profundos devido á sua melhor penetração em relação ao PDL e menor risco de cicatrização que o ND:YAG laser apesar de ser um tratamento operador dependente, que não se guia pelo principio da fototermolise e que apresenta um risco de ulceração.<sup>25</sup> Um outro estudo realizado recentemente em 2009 verificou que o laser de brometo de cobre foi eficaz no tratamento de um HI profundo com um número mínimo de tratamentos e sem complicações.<sup>28</sup> Ainda assim, é importante referir que esta descoberta é pouco significativa dada a amostra extremamente pequena sendo necessários estudos futuros que sustentem esta conclusão.

Um estudo que comparou o PDL sem arrefecimento epidérmico e abordagem de “*wait*

*and see*” reportou maior atrofia cutânea e hipopigmentação em pacientes PDL semelhante á cicatrização residual observada em lesões naturalmente resolvidas. Este estudo demonstrou ainda que um tratamento mais precoce tem maior probabilidade de levar a uma resolução completa do HI a um ano de idade.<sup>27</sup> Por outro lado, um estudo mais recente que envolveu 90 pacientes tratados com 595 nm long pulsed dye laser mas com arrefecimento concomitante não apresentou complicações como cicatrizes ou atrofia, apresentando apenas um paciente com ulceração (que resolveu ainda durante o tratamento), hiperpigmentação em 4% e hipopigmentação em 14% dos pacientes. Neste mesmo estudo foi atingido uma resolução completa ou quase completa em termos de coloração e espessura de cerca de 81% e 64% respectivamente.<sup>29</sup> O uso de arrefecimento associado ao PDL fornece protecção epidérmica permitindo fluências mais eficazes que conseguem penetrar mais profundamente bem como alívio anestésico levando a uma diminuição geral das complicações incluindo a ulceração, cicatrização distrófica, atrofia cutânea e alterações de pigmentação.

O PDL tem ainda um papel significativo no tratamento de hemangiomas complicados com ulceração. Esta afirmação é suportada por um estudo realizado a 78 pacientes com hemangiomas ulcerados na qual foi reportado uma taxa de resposta de cerca de 91% com uma média de 2 tratamentos laser e sem complicações a longo termo.<sup>30</sup>

## **b. Tratamento Médico**

### **1. Corticoterapia**

Os HIs complicados são tratados clássica e inicialmente com corticóides sistémicos,

tópicos ou intralesionais. De um modo geral, esta opção terapêutica resulta na regressão do hemangioma em cerca de um terço dos pacientes.<sup>5</sup> Relativamente ao seu mecanismo de acção pensa-se que está subjacente um aumento da expressão de genes codificadores de glicoproteínas como clusterina/apolipoproteína (marcadores de apoptose) e também um aumento da vasoconstrição e inibição da angiogénese.<sup>1</sup> Os corticóides devem ser administrados durante a fase proliferativa, altura em que são mais eficazes. A sua acção sobre o hemangioma passa principalmente pela cessação do crescimento mas a redução do seu tamanho apenas ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes.<sup>31</sup>

Apesar de não existir um consenso, a corticoterapia sistémica permanece classicamente como terapêutica de primeira linha para o tratamento do HI complicado.<sup>3,5,14,26</sup> A eficácia da corticoterapia foi inicialmente observada por Zarem e Edgerton, que verificaram que o tamanho dos hemangiomas diminuía quando utilizada em pacientes com trombocitopenia.<sup>5</sup> Apesar da corticoterapia ser considerada uma terapêutica de 1ª linha as recomendações em relação á dose e duração do tratamento variam muito na literatura. O fármaco mais utilizado é a prednisona. Na maioria dos casos, as crianças são tratadas com uma dose de 3 a 4mg/kg/dia durante 4 a 12 semanas seguido de uma diminuição gradual ao longo de vários meses.<sup>32</sup> A corticoterapia sistémica é eficaz e segura desde que seja utilizada uma dose adequada e com uma duração suficiente de modo a evitar efeitos de recaída.<sup>32,33</sup> Um estudo realizado em 20 crianças com prednisona na dose média de 3.1 mg/kg/dia durante 9.2 semanas revelou uma resposta parcial a excelente em termos de branqueamento e diminuição da consistência. Neste estudo houve um aplanamento da lesão em 90% dos pacientes sem registos de recaída e com apenas um paciente manifestando hipertensão.<sup>32</sup> Os corticóides sistémicos devem ser continuados até os 9 meses de idade. Se houver retoma de crescimento após cessação de medicação, deverão ser realizados

novos ciclos de corticoterapia.

A corticoterapia sistêmica pode levar a complicações como fácies cushingoide, hipertensão, atraso no crescimento e ganho de peso e alguns destes sintomas podem regredir após a cessação do tratamento.<sup>5</sup> Distúrbios de comportamento são os mais frequentes. Outros autores referem ainda irritabilidade, desconforto gastrointestinal, distúrbios do sono, supressão suprarrenal, imunossupressão, desmineralização óssea e cardiomiopatias.<sup>6</sup> Aproximadamente 35% dos pacientes irão desenvolver complicações que incluem irritabilidade, fácies cushingoide e supressão suprarrenal.<sup>2</sup> George et al reportou que cerca de 36% de uma amostra de 22 pacientes necessitou de hidroclorotiazida para hipertensão.<sup>34</sup> Estas reacções adversas estão directamente relacionados com a menor idade, doses mais elevadas e tratamento prolongado.

A infecção sistêmica é um efeito adverso potencial raro. Foi reportado um caso de uma criança que desenvolveu pneumonia *Pneumocystis carinii* (PCP) enquanto recebia o tratamento para HI.<sup>26</sup> A profilaxia com trimetoprim-sulfametazole deverá ser considerada em crianças para protecção contra PCP.<sup>6</sup> Vacinas com vírus vivo devem ser evitadas durante o tratamento.<sup>26</sup>

A corticoterapia intralesional e tópica são mais eficazes em hemangiomas pequenos e localizados.<sup>6</sup> O uso de triamcinolona intralesional está limitado no tratamento de hemangiomas periorbitários devido á ocorrência de oclusão da artéria central da retina que leva a cegueira. Outros efeitos adversos de corticoterapia intralesional incluem atrofia cutânea, despigmentação, necrose palpebral, choque anafiláctico, embolismo da artéria da retina e hemorragia retrobulbar.<sup>1</sup> Não obstante, o uso de esteróides intralesionais em outros locais pode ser eficaz particularmente em HIs superficiais e durante a fase proliferativa.

Para o tratamento de casos de HI periorbitários tem sido utilizado o propionato de clobetasol tópico.<sup>1</sup> Em duas pequenas séries o uso deste fármaco nos hemangiomas orbitários resultou numa melhoria do status visual com redução do hemangioma apesar da anisometropia ter permanecido.<sup>35</sup> Outro estudo realizado a 34 crianças com HI proliferativo tratadas com corticóides tópicos ultrapotentes reportou uma resposta boa a parcial em 74% das crianças com registo de hipopigmentação em 1 doente, tendo os HI superficiais resultados cosméticos superiores em relação a lesões mais espessas.<sup>35</sup> Deste modo, estes autores consideram que os hemangiomas superficiais e pequenos com tendência futura a ulceração e/ou desfiguração bem como lesões perioculares pequenas são os melhores candidatos para o uso de corticóides tópicos ultrapotentes. Como efeitos adversos conhecidos temos uma possível absorção sistémica, atrofia local, acne, dermatite perioral, hipopigmentação, hipertricose, sobreinfecção e muito raramente supressão do eixo hipotalamico-pituitario-suprarenal. O dipropionato de Betametasona 0.05% clobetasol a 0.05% é eficaz em HIs superficiais e poder ser usado de uma forma segura em HI de baixo risco.<sup>2</sup>

## **2. Beta bloqueantes**

### ***Propranolol***

O propranolol é um beta bloqueante não selectivo utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares como insuficiência cardíaca e hipertensão. O seu mecanismo de acção passa por um efeito rápido e sustentado na fase proliferativa de hemangiomas complexos, muito provavelmente devido á expressão reduzida de VEGF e bFGF através da downregulation da proteína cinase Raf mitogen activated bem como pela indução de vasoconstrição e apoptose de células endoteliais.<sup>26</sup>

Os seus resultados excelentes bem como a escassa existência de efeitos adversos em comparação com a corticoterapia levanta a hipótese de que o propranolol possa ser considerado no futuro uma terapêutica de 1ª linha.<sup>5</sup> Este tem a vantagem de levar a uma rápida redução tumoral dentro de dias e consequentemente a uma melhoria rápida dos sintomas do doente. Uma vez que não existem estudos randomizados e controlados que definem a dose ideal e a duração de tratamento a utilizar na criança, a sua segurança e eficácia ainda não foi estabelecida pelo FDA para o uso em hemangiomas.

A sua eficácia foi primariamente descrita em 2008 por Leauté-Labrezé quando acidentalmente verificou paragem de crescimento de um hemangioma nasal persistente ao iniciar tratamento com propranolol numa criança com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva.<sup>6</sup> Estudos posteriores foram realizados incluindo um estudo com 32 pacientes com excelentes resultados e sem registo de efeitos adversos.<sup>5</sup> Doses entre 1 a 3 mg/kg 2 a 3 vezes ao dia são tipicamente usadas apesar de ainda não existirem protocolos específicos.<sup>6</sup> O propranolol administrado por via oral 2-3 mg/kg diariamente produz dentro de 24 horas uma alteração da cor de vermelho intenso a roxo com amolecimento á palpação.<sup>2</sup> Uma das vantagens em relação aos corticóides é a sua aparente eficácia para além da fase proliferativa como foi demonstrado num estudo realizado por Zvulunov et al em 42 pacientes com idades superiores a 12 meses ou com cessação do crescimento do hemangioma documentado.<sup>36</sup>

Apesar da sua eficácia no tratamento do HI, os seus efeitos adversos bem como a possibilidade de recorrência devem ser considerados. Apesar da taxa e causas ainda não terem sido estabelecidas, muitos autores reportaram a recorrência de vários hemangiomas após a cessação de tratamento. Num estudo realizado a 26 pacientes tratados eficazmente com

propranolol houve uma taxa de recorrência de 19%, principalmente na componente profunda. Neste foi ainda apontado como possíveis causas de recorrência o abandono precoce do tratamento e a existência de uma fase proliferativa longa.<sup>37</sup> Dado o pequeno número de pacientes, este estudo não permite retirar conclusões definitivas mas apenas possíveis hipóteses. Desta forma, são necessários no futuro mais estudos para identificar preditores de recorrência. Ainda assim, há um estudo que avança com um possível preditor nomeadamente, hemangioma com tamanho superior a 5 cm, levando a pensar que provavelmente hemangiomas maiores necessitam de períodos de tratamento mais longos.<sup>38</sup>

Os efeitos adversos mais comuns são bradicardia e hipotensão. A hipoglicémia e outros efeitos como broncoespasmo, insuficiência cardíaca congestiva, depressão, náuseas, vômitos, cólicas abdominais e distúrbios do sono podem também ser observados.<sup>6</sup> Num estudo realizado em 44 pacientes utilizando propranolol a média de casos que reportaram melhoria foi de 78% tendo sido reportado em 32% dos casos efeitos adversos mínimos que não impediram a continuação do tratamento (dispneia ligeira, alterações comportamentais, distúrbios do sono, sintomas gastrointestinais e arrefecimento das mãos e pés).<sup>38</sup> A reacção adversa que mais preocupa é a hipercaliémia. Esta foi descrita recentemente numa criança com 17 semanas de idade que apresentava um hemangioma de grande dimensão e ulcerado, localizado na parede torácica lateral direita. O aumento dos níveis plasmáticos de potássio foi atribuído neste caso à lise de células tumorais e à diminuição de captação celular de potássio causado pelo efeito beta bloqueante.<sup>39</sup>

Estudos defendem que o propranolol oral administrado a uma dose fixa de 2 mg/kg/dia apresenta uma boa eficácia e segurança relativamente ao tratamento de hemangiomas

complicados.<sup>31,40,41</sup>

Alguns autores defendem a utilização do propranolol como agente de 1º linha no tratamento de hemangiomas hepáticos infantis que podem ocorrer no contexto de hemangiomatose neonatal disseminada.<sup>20,42</sup> Num estudo relatado em 8 pacientes com hemangiomas hepáticos infantis houve uma resposta satisfatória em todos esses tanto em hemangiomas hepáticos difusos como multifocais, com ou sem insuficiência cardíaca ou associada ou não a outros tratamentos alternativos. Os tumores desapareceram completamente e a insuficiência cardíaca e hipotireoidismo associados também. O grau de resposta variou desde uma melhoria significativa a uma completa resolução sendo esta diferença possivelmente atribuída ao tamanho dos hemangiomas hepáticos visto que 3 dos pacientes que apresentaram resolução completa tinham hemangioma com tamanho inferior a 1 cm.<sup>42</sup> No entanto, é necessário ter em consideração que o uso de propranolol em pacientes com hemangioma hepático com insuficiência cardíaca secundária pode resultar em descompensação cardíaca devido á diminuição da frequência/contratidade cardíaca.<sup>6</sup> È por isso importante estabelecer a longo prazo protocolos de segurança para estes casos mais específicos.

O uso do propranolol em hemangiomas ulcerados tem sido eficaz apesar de nem todos estes responderem e alguns até agravarem. Num estudo com 30 crianças com hemangiomas ulcerados, 10 pacientes com pequenas lesões responderam bem ao tratamento enquanto que aqueles que apresentavam ulcerações mais profundas não.<sup>19</sup> Num outro estudo com 33 crianças com hemangiomas ulcerados foi necessária uma média de 4,3 semanas para a resolução em 30 pacientes.<sup>43</sup>

Em pacientes com síndrome PHACE e anomalias cerebrovasculares ou do arco aórtico



o uso de propranolol é ainda muito controverso uma vez que teoricamente há a possibilidade de este levar a uma situação de hipoperfusão cerebral (quando vasos cerebrovasculares estão envolvidos) ou hipoperfusão do hemicorpo inferior (quando está presente coarctação da aorta).<sup>6</sup> No entanto, nenhuma destas complicações estão descritas na literatura e é prudente que perante um hemangioma facial de grandes dimensões a criança seja avaliada sob a existência de síndrome de PHACE antes de iniciar a terapêutica com propranolol. É de salientar o caso de uma criança que respondeu bem ao propranolol apesar de apresentar síndrome de PHACE com coarctação da aorta e ausência da artéria vertebral direita.<sup>19</sup> A resposta ao propranolol foi também eficaz num caso reportado de uma criança de 29 semanas com síndrome de PHACE com obstrução aérea associada cujo tratamento anterior com vincristina e corticóides falhou. Só após a introdução do propranolol é que houve uma clara regressão dos hemangiomas sem ocorrência de efeitos adversos cardiovasculares.<sup>18</sup>

O uso de propranolol 1% por via tópica pode ser uma forma segura e eficaz no tratamento de HI superficial principalmente na fase proliferativa. Num estudo com 45 crianças com 65 hemangiomas respectivamente o tratamento precoce na fase proliferativa nos primeiros 6 meses de vida induziu uma regressão ou cessação de crescimento em 85% dos casos tendo sido também observada uma melhoria para além da fase proliferativa em cerca de 6 pacientes com idades superiores a 7 meses após 2 a 3 meses de tratamento.<sup>44</sup> Num outro estudo a eficácia atingiu os 93% tendo os únicos 2 doentes que não responderam ao tratamento na altura cerca de 10 meses de idade (fase de maturação).<sup>45</sup>

Propranolol é também uma boa alternativa para o tratamento de hemangiomas periorbitários, sendo considerado uma forma rápida de tratamento com marcada redução tumoral.

Num estudo com 17 pacientes com HI periorbital, o tumor reduziu em apenas um mês de tratamento em 82% dos casos.<sup>19</sup>

Apesar de estar descrito a literatura casos isolados de resistência ao tratamento, o propranolol pode ainda ser eficaz no tratamento de hemangiomas das vias aéreas superiores. Foi observado num estudo realizado por Leboulanger et al com 14 pacientes, que a obstrução aérea era evidente em apenas 22% dos pacientes após 2 semanas de tratamento e em 12% dos casos após 4 semanas.<sup>19</sup>

### ***Atenolol***

Foi ainda reportado em 2011, o tratamento eficaz e seguro de HIs com atenolol em dois pacientes que apresentaram hiperactividade brônquica e hipotensão e o outros distúrbios do sono com propranolol. Ainda assim, foi notória uma resposta mais lenta em relação ao propranolol devido a uma possível bloqueio beta-2 limitado, sendo importante no futuro estudos subsequentes de modo a compreender a eficácia e a tolerância do atenolol quando comparado com o propranolol.<sup>46</sup> Ao contrário deste último, o atenolol é um agente hidrossolúvel que penetra em menor grau no tecido cerebral causando menos distúrbios do sono para além ter a vantagem de ser administrado sob dose única diária.

### ***Acebutolol***

È um receptor beta bloqueante adrenérgico selectivo. Foi reportado como eficaz e seguro numa dose de 10 mg/kg/dia num estudo demonstrado por Bigorre et al em 4 pacientes

tendo um deles um hemangioma de grandes dimensões na área da parótida.<sup>47</sup>

### ***Timolol***

O timolol é um beta bloqueante não selectivo utilizado tradicionalmente no tratamento de glaucoma tanto em crianças como adultos. O timolol 0.5% maleate gel é uma forma eficaz de tratamento do HI superficial.<sup>48-50</sup> Um estudo realizado a 73 pacientes reportou apenas como reacção adversa um distúrbio severo do sono após utilização de timolol GFS numa criança de 4 meses com um hemangioma 1,5X1,5cm.<sup>49</sup> A aplicação de timolol maleato foi ainda reportada como sendo uma forma terapêutica eficaz e segura para o tratamento de hemangiomas perioculares.<sup>44</sup>

### **3. Captopril**

O captopril é um fármaco utilizado na insuficiência cardíaca em crianças, cujo mecanismo de acção passa pela inibição da ECA. As suas reacções adversas incluem hipotensão, insuficiência renal e oligúria apesar destas serem na maioria dos casos reversíveis. Num estudo recente, realizado em 8 crianças com hemangiomas problemáticos todos responderam á terapêutica numa dose de 1,5 mg/kg/dia tendo apenas um paciente desenvolvido alterações renais ligeiras transitórias com resolução espontânea.<sup>8</sup> Este estudo suporta o papel do SRA na patogènese do HI e no futuro este fármaco poderá ser considerado uma alternativa para pacientes com contra-indicações aos beta bloqueantes como doença respiratória reactiva ou hipoglicémia.

#### **4. Imiquimod**

A utilização de imiquimod no HI foi inicialmente reportada em 2002 por Martinez et al. que tratou com sucesso 2 crianças com lesões frontais do couro cabeludo.<sup>51</sup> Estudos subsequentes revelaram que o imiquimod é uma forma terapêutica eficaz e segura especialmente em hemangiomas superficiais sendo as reacções adversas mínimas como o eritema e o aparecimento de crostas.<sup>51-55</sup> Ainda assim, um estudo realizado em 5 crianças reportou a ocorrência de febre transitória em duas delas.<sup>53</sup>

Pensa-se que o imiquimod inibe a angiogénese através da modulação de citocinas. O seu mecanismo de acção primário passa pela indução da síntese de citocinas como interferon alfa, factor alfa de necrose tumoral e interleucinas 1, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-18.

Como já vimos no capítulo de fisiopatologia, a expressão da metaloproteinase, envolvida na angiogénese é maior durante a fase proliferativa e o TIMP é o factor mais expresso durante a fase involutiva. Sidbury et al. estudou os efeitos do imiquimod num modelo murino de hemangioendotelioma e verificou que a expressão do inibidor da metaloproteinase 1 em ratos tratados com imiquimod estava aumentada ao mesmo tempo que crescimento do hemangioendotelioma estava inibido.<sup>51</sup>

#### **5. Interferão**

Hemangiomas ameaçadores de vida que não respondem á corticoterapia têm sido tratados com IFN. A sua eficácia tem sido atribuída á sua actividade antiangiogénica. Apesar do IFN apresentar uma taxa de sucesso de cerca de 80 a 90%, o facto de apresentar como efeito adverso grave a diplegia espástica, impede o seu uso como terapêutica de rotina.<sup>5</sup> A diplegia espástica foi inicialmente reportada em 20% das crianças tratadas com interferão alfa-2a no

tratamento de HI. A paralisia foi permanente em 3 dos 5 pacientes.<sup>47</sup> Uma série reportou toxicidade em grau variável em 100% dos casos.<sup>14</sup> Outros efeitos adversos incluem síndrome gripal com febre, irritabilidade e mal-estar.<sup>6</sup> A toxicidade parece diminuir com o aumento da idade sendo raramente reportada em idades superiores a 1 ano. O IFN pode por isso ser útil no tratamento de crianças com idade superior a 1 ano, particularmente em HIs em fase proliferativa prolongada com morbilidade significativa.<sup>17</sup>

## **6. Vincristina**

A vincristina é um alcalóide utilizado na quimioterapia de neoplasias que leva ao desagregação de microtúbulos e á paragem das células em metáfase comprometendo a mitose e provocando apoptose celular. Num determinado estudo, a vincristina demonstrou ter uma acção inibitória no crescimento de células endoteliais e migração e formação de tubos capilares in vitro bem como uma acção de indução de apoptose em células endoteliais.<sup>5</sup>

O fármaco está classicamente reservado para HI resistentes á corticoterapia<sup>6</sup> e tem sido utilizado em detrimento do interferão em pacientes com HI ameaçadores de vida que não respondem a corticoterapia.<sup>2</sup>

Um estudo reportou um caso de uma criança de 12 dias com hemagiomatose disseminada que afectava a superfície corporal bem como o fígado, pulmão e o cerebelo que não respondia á corticoterapia. Esta criança foi tratada eficazmente com vincristina demonstrando apenas efeitos adversos mínimos como ligeira irritabilidade e anorexia.<sup>56</sup> A vincristina pode assim ser uma alternativa eficaz á corticoterapia no tratamento de hemagiomatose disseminada ameaçadora de vida mas para isso mais estudos clínicos são necessários.

Doses entre 1 a 1,5mg/m<sup>2</sup> resultaram na melhoria de 9 pacientes num estudo reportado por Enjolras.<sup>6</sup> A obstipação é o efeito adverso mais comum e a neuromiopia um efeito adverso potencial grave.<sup>6</sup> A colocação de uma linha central venosa é frequentemente necessária na administração desta medicação devido á natureza cáustica do produto em veias periféricas.<sup>1</sup>

## **7. Ciclofosfamida**

A ciclofosfamida é um agente utilizado na quimioterapia de determinadas doenças auto-imunes e em combinação com outros agentes para o tratamento de linfomas, determinados tipos de leucemia e tumores sólidos. Esta tem sido utilizada em hemangiomas ameaçadores de vida que são refractários ao tratamento convencional.<sup>1</sup>

O mecanismo de acção é ainda desconhecido sendo o seu efeito no hemangioma parcialmente atribuído á sua acção antiangiogénico. Uma dose baixa e continua de ciclofosfamida está associada a um efeito antiangiogénico, que por sua vez torna-se mais eficaz se associado a ginsenoside Rg3, um agente antiangiogénico. Foi descrito com sucesso a administração de ciclofosfamida em associação com o interferão no tratamento de um hemangioma orbitário.<sup>5</sup>

## **8. Bleomicina**

A bleomicina é um antibiótico antineoplásico particularmente eficaz no tratamento de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço. A indução de apoptose de células endoteliais e a sua acção inibitória na angiogénese estão subjacentes ao seu efeito terapêutico no HI.<sup>5</sup>

São vários os estudos reportados relativamente ao uso de bleomicina. Num estudo realizado pela Pretoria Vascular Malformation Study Group, a bleomicina intralesional

apresentou em efeito curativo no HI mas com complicações incluindo dor local e síndrome gripal transitório.<sup>5</sup> Outro estudo reportado pelo Red Cross Childrens Hospital demonstrou eficácia em cerca de 70% dos 30 pacientes tratados com um único tipo de efeito adverso reportado, a hiperpigmentação.<sup>5</sup> Num estudo com 21 pacientes tratados com uma combinação de dexametasona e bleomicina, foi relatado uma redução de mais de 90% do tamanho do tumor em mais de 80% dos doentes.<sup>5</sup> A injeção de bleomicina intralesional é uma forma eficaz de tratamento para o hemangioma, evitando a necessidade de recorrência a cirurgia invasiva ou tratamento sistémico em 80% dos casos. No entanto, apresenta efeitos adversos que incluem a ulceração superficial e celulite.<sup>1</sup> Relativamente ao seu uso em hemangiomas complicados foi reportado um estudo realizado a 32 pacientes com HIs complicados onde após um follow up de 6 anos pode-se verificar regressão de 70 a 100% em 18 pacientes, 50 a 70% em 7 casos e menos de 50% em 7 pacientes.<sup>57</sup>

### **9. Inibidores da calcineurina**

Os inibidores da calcineurina (como o tacrolimus ou pimecrolimus) restringem a activação de células T, um mecanismo que tem sido sugerido para a contribuição da regressão de lesões. Desta maneira podem ter uma acção potencial na inibição da proliferação de células endoteliais. Foi realizado um estudo com inibidores de calcineurina tópicos em 6 crianças com HI superficial cujo tratamento anterior com corticoterapia tópica ultrapotente tinha falhado. Este reportou uma boa resposta em 2 pacientes, resposta parcial em 3 pacientes e ausência de resposta em um paciente não tendo sido registados quaisquer efeitos adversos.<sup>58</sup> Estudos como este podem ser um ponto de partida para aplicações futuras mas mais estudos alargados são necessários para colocar esta hipótese.

## **10. Escleroterapia**

Num estudo realizado numa criança com HI na raiz nasal com involução tardia a escleroterapia com oleato de monoetanolamina demonstrou ter a capacidade de achatar a lesão permitindo uma boa preparação para excisão cirúrgica posterior, diminuindo ainda o risco de trauma psicossocial e o período de espera da involução. Na literatura estão descritas reacções adversas graves como insuficiência renal e embolismo pulmonar intimamente relacionados com a utilização de doses altas de esclerosante bem como ulceração seguida de necrose quando injectado em tecido estromal superficial.<sup>59</sup>

No tratamento de hemangiomas hepáticos infantis poderá estar associada a complicações como cirrose, sépsis e enfarte hepático. Raramente é utilizada.

## **11. Radioterapia**

Hoje em dia, a radioterapia é uma técnica terapêutica praticamente abandonada devido às suas sequelas a longo prazo. Um estudo relativo á utilização de radioterapia no tratamento do HI sugere um risco aumentado de mortalidade associada ao cancro, especialmente com ra (226).<sup>60</sup>



## CONCLUSÃO E DISCUSSÃO

O HI é o tumor cutâneo mais comum na população infantil sendo estimada uma incidência de aproximadamente 10 a 12% na raça caucasiana. A sua apresentação clínica mais comum é a forma localizada e superficial podendo no entanto exibir características clínicas diversas. O diagnóstico destas lesões encontra-se facilitado pela sua clínica e história natural típica constituída por uma fase proliferativa, fase de estabilização e regressão total ao longo de 7 a 10 anos.

O tratamento é realizado num pequeno número de casos, uma vez que se trata de um tumor benigno e com tendência a involuir espontaneamente. Todavia, em casos em que estão comprometidas as funções fisiológicas da criança ou mesmo quando há risco de morbidade cosmética é necessário intervir prontamente. Dada a elevada eficácia por parte do propranolol, o ideal seria tratar todos os HIs com esta modalidade. No entanto, ainda não existem protocolos específicos aprovados para o uso deste fármaco sendo necessários mais estudos de controlo e comparação. A corticoterapia é classicamente a terapêutica de referência apesar de ser eficaz em apenas um terço dos pacientes. Os hemangiomas superficiais em áreas cosmeticamente sensíveis e de baixo risco poderão beneficiar de tratamentos tópicos ou laser, com eficácia satisfatória e com bons resultados estéticos. A excisão cirúrgica fica reservada para remoção de tecido fibroso involutivo ou para casos em que a terapêutica médica falha. Certas terapêuticas como a radioterapia, interferão e bleomicina tem sido abandonadas devido aos seus efeitos adversos graves.

A tentativa de elucidação da complexa patogenia que está na base do desenvolvimento do HI tem levado ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas específicas e direccionadas aos mecanismos moleculares. O captopril suporta de facto a ideia de que a proliferação celular

endotelial e a diferenciação possam ser reguladas pelo SRA mas estudos mais alargados são necessários para uma visão mais ampla deste mecanismo patogénico. No futuro, o captopril poderá ocupar um dos papéis principais da terapêutica principalmente em casos em que o propranolol é contra-indicado.

**AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador, o Prof. Doutor Óscar Tellechea, assistente de Dermatologia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, por toda a ajuda, dedicação e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Mendiratta V, Jabeen M. Infantile hemangioma: an update. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2010;76(5):469–75.
2. Schwartz R a, Sidor MI, Musumeci ML, Lin RL, Micali G. Infantile haemangiomas: a challenge in paediatric dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(6):631–8.
3. Mpas KA, Pa C. Infantile hemangioma : How to treat this benign neoplasm of childhood. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2009;22(5):46–49.
4. Jinnin M, Ishihara T, Boye E, Olsen BR. Recent progress in studies of infantile hemangioma. *The Journal of dermatology*. 2010;37(4):283–98.
5. Mabeta P, Pepper MS. Hemangiomas - current therapeutic strategies. *The International journal of developmental biology*. 2011;55(4-5):431–7.
6. Holland KE, Drolet B a. Infantile hemangioma. *Pediatric clinics of North America*. 2010;57(5):1069–83.
7. North PE, Waner M, Buckmiller L, James C a, Mihm MC. Vascular tumors of infancy and childhood: beyond capillary hemangioma. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2006;15(6):303–17.
8. Tan ST, Itinteang T, Day DJ, O'Donnell C, Mathy J a, Leadbitter P. Treatment of infantile haemangioma with captopril. *The British journal of dermatology*. 2012;167(3):619–24.
9. Przewratil P, Sitkiewicz A, Wyka K, Andrzejewska E. Serum levels of vascular endothelial growth factor and basic fibroblastic growth factor in children with hemangiomas and vascular malformations--preliminary report. *Pediatric dermatology*. 2009;26(4):399–404.

10. Przewratil P, Sitkiewicz A, Andrzejewska E. Local serum levels of vascular endothelial growth factor in infantile hemangioma: intriguing mechanism of endothelial growth. *Cytokine*. 2010;49(2):141–7.
11. Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2011;64(6):759–65.
12. Haggstrom AN, Drolet B a, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882–7.
13. Tara M, J. Frieden Ii. Hemangiomas : New Insights and Classification. *Pediatric Annals*. 2005;(March):179–188.
14. Lin RL, Schwartz R a. Hemangiomas of infancy--a clinical review. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC*. 2006;14(2):109–16.
15. Santiago A et al M. Abortive or Minimal-Growth Hemangiomas. A Review of 14 Cases. *Acta Dermosifiliogr*. 2012;103:246–250.
16. Suh K-Y, J. Frieden I. Infantile Hemangiomas With Minimal or Arrested Growth. *Arch Dermatol*. 2010;146(9):971–976.
17. Maguiness SM, Frieden IJ. Current management of infantile hemangiomas. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2010;29(2):106–14.
18. Solomon T, Ninnis J, Deming D, Merritt T a, Hopper a. Use of propranolol for treatment of hemangiomas in PHACE syndrome. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2011;31(11):739–41.
19. Sánchez-Carpintero I, Ruiz-Rodríguez R, López-Gutiérrez JC. Propranolol in the treatment of infantile hemangioma: clinical effectiveness, risks, and recommendations. *Acta Dermosifiliogr*. 2011;102(10):766–79.

20. Mhanna A, Franklin WH, Mancini AJ. Hepatic infantile hemangiomas treated with oral propranolol--a case series. *Pediatric dermatology*. 2011;28(1):39–45.
21. Hohenleutner U, Landthaler M, Hamm H, Sebastian G. Hemangiomas of infancy and childhood. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2007;5(4):334–8.
22. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics*. 2012;130(2):e314–20.
23. Baraldini V, Coletti M, Cigognetti F, Vercellio G. Haemostatic squeezing and purse-string sutures: optimising surgical techniques for early excision of critical infantile haemangiomas. *Journal of pediatric surgery*. 2007;42(2):381–5.
24. Spector J a, Blei F, Zide BM. Early surgical intervention for proliferating hemangiomas of the scalp: indications and outcomes. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;122(2):457–62.
25. Stier MF, Glick S a, Hirsch RJ. Laser treatment of pediatric vascular lesions: Port wine stains and hemangiomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(2):261–85.
26. Roberts N. Infantile haemangioma: harmless “strawberry” or life-threatening vascular anomaly? *Clinical medicine (London, England)*. 2009;9(4):385–9.
27. Tay Y, Tan S. Treatment of Infantile Hemangiomas With the 595-nm Pulsed Dye Laser Using Different Pulse Widths in an Asian Population. *Lasers in surgery and Medicine*. 2012;96(December 2011):93–96.
28. Yoo KH, Kim BJ, Kim MN. Efficacy of high-energy copper bromide laser (511 and 578 nm) with for deep infantile haemangioma. *Clinical and experimental dermatology*. 2009;34(7):e451–2.
29. Rizzo C, Brightman L, Chapas AM, et al. Outcomes of childhood hemangiomas treated with the pulsed-dye laser with dynamic cooling: a retrospective chart analysis. *Dermatologic surgery* :

*official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*. 2009;35(12):1947–54.

30. David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. *British Journal of Plastic Surgery*. 2003;56(4):317–327.

31. Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *European journal of pediatrics*. 2011;170(4):493–501.

32. Grover C, Kedar A, Arora P, Lal B. Efficacy of oral prednisolone use in the treatment of infantile hemangiomas in Indian children. *Pediatric dermatology*. 2011;28(5):502–6.

33. Greene AK. Systemic corticosteroid is effective and safe treatment for problematic infantile hemangioma. *Pediatric dermatology*. 2010;27(3):322–3.

34. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse Effects of Systemic Glucocorticosteroid Therapy in Infants With Hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2004;140.

35. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(2):281–6.

36. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatric dermatology*. 2011;28(2):94–8.

37. Bagazgoitia L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Recurrence of Infantile Hemangiomas Treated with Propranolol. *Pediatric dermatology*. 2011;28(6):658–662.

38. Balma-mena A, Chakkittakandiyil A, Weinstein M, et al. Propranolol in the Management of Infantile Hemangiomas : Clinical Response and Predictors. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2012;16(3):169–173.

39. Pavlakovic H, Kietz S, Lauerer P, Zutt M, Lakomek M. Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1589–93.
40. Georgountzou A, Karavitakis E, Klimentopoulou A, Xaidara A, Kakourou T. Propranolol treatment for severe infantile hemangiomas: a single-centre 3-year experience. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2012;101(10):e469–74.
41. Zaher H, Rasheed H, Hegazy R a, Hegazy R a, Abdelhalim DM, Gawdat HI. Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *European journal of dermatology : EJD*. 2011;21(4):558–63.
42. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, et al. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(2):340–2.
43. Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(5):827–32.
44. Kunzi-Rapp K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatric dermatology*. 2012;29(2):154–9.
45. Xu G, Lv R, Zhao Z, Huo R. Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(6):1210–3.
46. Raphaël MF, de Graaf M, Breugem CC, Pasmans SGM a, Breur JMPJ. Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(2):420–1.
47. Fay A, Nguyen J, Waner M. Conceptual approach to the management of infantile hemangiomas. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(6):881–8.e1–5.



48. Weissenstein A, Straeter A, Villalon G, Bittmann S. Topical timolol for small infantile hemangioma: a new therapy option. *The Turkish journal of pediatrics*. 2012;54(2):156–8.
49. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatric dermatology*. 2012;29(1):28–31.
50. McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in “cautiously optimistic”. *Pediatric dermatology*. 2012;29(1):127–30.
51. Senchak AJ, Dann M, Cable B, Bessinger G. Successful treatment of cutaneous hemangioma of infancy with topical imiquimod 5 %: A report of 3 cases. *ENT- Ear, Nose and Throat Journal*. 2010;(March).
52. Ho NTC, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(1):63–8.
53. Barry RBM, Hughes BR, Cook LJ. Involution of infantile haemangiomas after imiquimod 5% cream. *Clinical and experimental dermatology*. 2008;33(4):446–9.
54. Hazen PG, Carney JF, Engstrom CW, Turgeon KL, Reep MD, Tanphaichitr A. Proliferating hemangioma of infancy: successful treatment with topical 5% imiquimod cream. *Pediatric dermatology*. 2005;22(3):254–6.
55. Welsh O, Olazarán Z, Gómez M, Salas J, Berman B. Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51(4):639–42.
56. Pérez-Valle S, Peinador M, Herraiz P, Saénz P, Montoliu G, Vento M. Vincristine, an efficacious alternative for diffuse neonatal haemangiomatosis. *Acta paediatrica*. 2010;99(2):311–315.

57. Omidvari S, Nezakatgoo N, Ahmadloo N, Mohammadianpanah M, Mosalaei A. Role of intralesional bleomycin in the treatment of complicated hemangiomas: prospective clinical study. *Dermatologic surgery official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 2005;31(5):499–501.
58. Lazaridou E, Giannopoulou C, Apalla Z, Fotiadou C, Tsorova C, Ioannides D. Calcineurin inhibitors in the treatment of cutaneous infantile haemangiomas. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(5):611–624.
59. Matsumoto K, Nakanishi H. Sclerotherapy of hemangioma with late involution. *Dermatologic Surgery* 2003;(29):668–671.
60. Dondon M-G, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al. Cancer mortality after radiotherapy for a skin hemangioma during childhood. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;72(1):87–93.