



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA DA COSTA ROSA FURTADO BRAVO

***Tratamento de malformações linfáticas complexas com foco na
população pediátrica – revisão sistemática da literatura na última
década***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA PEDIÁTRICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA FRANCELINA DE SOUSA CRUZ LOPES

DRA. INÊS PESSANHA SEIXAS DA SILVA

ABRIL/2020

Tratamento de malformações linfáticas complexas com foco na população pediátrica – revisão sistemática da literatura na última década

Mariana Bravo¹, Inês Pessanha², Cláudia Piedade², Maria Francelina Lopes^{1,2}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Serviço de Cirurgia Pediátrica e Queimados, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Autor:

Mariana Bravo

Endereço de correio eletrónico: marianacrfb@gmail.com

RESUMO

O tratamento das malformações linfáticas complexas é fundamental para a correção das deformações estéticas ou compromisso funcional que estas podem causar na criança.

Esta revisão sistemática tem como objetivo resumir o conhecimento atual relativamente às diversas opções terapêuticas utilizadas nas malformações linfáticas complexas, analisando as suas indicações, eficácia e complicações. Pretende ainda evidenciar áreas de tratamento de maior controvérsia e as dificuldades a melhorar neste âmbito.

Foi feita uma pesquisa na base PubMed/MEDLINE, utilizando o algoritmo: "*(lymphatic abnormality OR lymphatic malformation OR lymphangioma OR cystic hygroma) AND (extensive OR giant OR complex) AND (therapeutics OR treatment) AND (child OR children)*". Apenas foram considerados artigos publicados na última década (entre o dia 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2019). Dos 120 artigos encontrados, 53 foram incluídos na revisão, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão predefinidos.

O tratamento das malformações linfáticas é complexo, contando com a colaboração de várias especialidades. As opções terapêuticas são diversas e devem ser individualizadas para cada doente.

A observação sem recurso a tratamento específico pode justificar-se em doentes assintomáticos, estando descritos casos de regressão espontânea.

Historicamente, a cirurgia constituía o tratamento de eleição deste tipo de lesões. No entanto, a excisão é muitas vezes incompleta, estando associada a altas taxas de recidiva e complicações severas.

A escleroterapia tem maior indicação nas lesões macrocísticas e consiste na injeção do agente esclerosante na lesão, com conseqüente fibrose. Existem diversos agentes disponíveis: OK-432, bleomicina, doxiciclina, oxitetraciclina, álcoois, tetradecil sulfato de sódio, morruato de sódio, selante de fibrina e ácido acético. A preferência por determinados agentes é sugerida consoante o tipo de lesão. A combinação de diferentes agentes, bem como a utilização de escleroterapia em combinação com outro tipo de tratamentos, poderá ser uma solução apropriada em casos selecionados.

Atualmente, o tratamento médico é vastamente utilizado em lesões complexas, quer como terapêutica isolada, quer como adjuvante. Os inibidores do alvo mamífero da rapamicina, como o sirolimus, ocupam um papel central no tratamento de malformações complexas que não respondem à escleroterapia de forma isolada, recidivas após cirurgia ou malformações mais extensas que afetam estruturas vitais.

Também o sildenafil pode ser uma opção em lesões de difícil tratamento. Apesar de resultados promissores e poucos efeitos adversos descritos, muitas questões continuam em aberto: a dose ótima, o tempo adequado de tratamento e a taxa de recorrência após descontinuação.

Em lesões superficiais ou localizadas nas mucosas pode ser utilizada a ablação por laser. Já a ablação por radiofrequência é útil no tratamento adjuvante de lesões microcísticas refratárias.

Em conclusão, todos os métodos de tratamento apresentam indicações e características próprias, que devem ser consideradas na decisão terapêutica e individualizadas para cada doente.

Para conclusões e recomendações mais robustas, são necessários estudos de maior evidência científica (nomeadamente ensaios clínicos randomizados), com maior *follow-up* e maior amostra.

Palavras-chave: malformações linfáticas; complexas; idade pediátrica; tratamento.

ABSTRACT

The treatment of complex lymphatic malformations is necessary to correct aesthetic deformities and functional impairment that can cause in children.

The purpose of this systematic review is to summarize current knowledge regarding the different therapeutic options used in complex lymphatic malformations, analyzing their indications, efficacy and complications. It also intends to highlight treatment areas of greater controversy and difficulties to improve in this sphere.

A search was made on the PubMed / MEDLINE database, using the algorithm: "*(lymphatic abnormality OR lymphatic malformation OR lymphangioma OR cystic hygroma) AND (extensive OR giant OR complex) AND (therapeutics OR treatment) AND (child OR children)*". Only articles published in the last decade (between January 1, 2010 and December 31, 2019) were considered. Of the 120 articles found, 53 were included in the review, after applying inclusion and exclusion criteria.

The treatment of lymphatic malformations is complex, including the collaboration of many specialties. The therapeutic options are diverse and must be individualized for each patient.

Observation without resorting to specific treatment may be justified in asymptomatic patients, with cases of spontaneous regression described.

Historically, surgery was the treatment of choice for this type of lesions. However, excision is often incomplete and associated with high rates of recurrence or severe complications.

Sclerotherapy is more indicated for macrocystic lesions and consists of the injection of the sclerosing agent in the lesion, with consequent fibrosis. There are many agents available: OK-432, bleomycin, doxycycline, oxytetracycline, alcohols, sodium tetradecyl sulfate, sodium morruate, fibrin sealant and acetic acid. The preference for certain agents depends on the type of injury. The combination of different agents, as well as the use of sclerotherapy in combination with other types of treatments, may be an appropriate solution in selected cases. Actually, medical treatment is widely used in complex lesions, either as an isolated therapy or as an adjuvant. Inhibitors of the mammalian target of rapamycin, such as sirolimus, play a central role in the treatment of complex malformations resistant to sclerotherapy, recurrent after surgery or more extensive malformations that affect vital structures.

Sildenafil may also be an option for resistant lesions. Despite promising results and few adverse effects described, many questions remain open: the optimal dose, the adequate treatment time and the recurrence rate after discontinuation.

In superficial lesions or located in the mucous membranes, laser ablation can be used. Radiofrequency ablation is useful as an adjuvant treatment of refractory microcystic lesions.

In conclusion, all treatment methods have their own indications and characteristics, which must be considered in the therapeutic decision and individualized for each patient.

For more robust conclusions and recommendations, studies with greater scientific evidence (namely randomized clinical trials), with greater follow-up and larger sample, are needed.

Key-words: lymphatic malformations; complex; child; therapeutics.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS	7
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	8
1. INTRODUÇÃO	9
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
2.1 Pesquisa do estudo	10
2.2 Critérios de inclusão e exclusão	10
3. RESULTADOS.....	10
3.1 Seleção dos estudos	10
3.2 Extração de dados.....	12
4. DISCUSSÃO	18
4.1 MALFORMAÇÕES LINFÁTICAS.....	18
4.1.1 Conceitos atuais.....	18
4.1.2 Diagnóstico	20
4.2 TRATAMENTO.....	21
4.2.1 CIRURGIA	22
4.2.2 ESCLEROTERAPIA.....	24
4.2.3 TRATAMENTO MÉDICO	28
SIROLIMUS	28
SILDENAFIL.....	31
4.2.4 ABLAÇÃO POR LASER.....	32
4.2.5 ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA	33
4.3 LIMITAÇÕES.....	33
5. CONCLUSÃO	34
AGRADECIMENTOS	35
REFRÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS

Akt – Proteína quinase B

ALG – Anomalia linfática generalizada

ARF – Ablação por radiofrequência

CO₂ – Dióxido de carbono

EMA – *European Medicines Agency*

EXIT – *Ex-utero Intrapartum Treatment*

FDA – *Food and Drug Administration*

ISSVA – *International Society for the Study of Vascular Anomalies*

MLs – Malformações linfáticas

mTOR – Alvo mamífero da rapamicina

Nd-YAG – *Neodymium-doped yttrium aluminium garnet*

PDE-5 – Fosfodiesterase-5

PI3K – Fosfoinosítídeo 3-quinase

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis protocols*

RMN – Ressonância magnética

TC – Tomografia computadorizada

VAC – *Vacuum-assisted closure*

VEGF – Fator de crescimento endotelial

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Fluxograma de inclusão e exclusão dos artigos na revisão sistemática.....	11
Tabela 1: Identificação dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	12-13
Tabela 2: Informação extraída dos estudos incluídos na revisão sistemática	14-17
Tabela 3: Classificação da ISSVA para as malformações linfáticas.....	19
Tabela 4: Classificação de Serres <i>et al</i> / para malformações linfáticas da cabeça e pescoço	22

1. INTRODUÇÃO

A classificação da *International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)*¹ divide as anomalias vasculares em tumores e malformações. As malformações tendem a aumentar de tamanho, ao contrário dos tumores que podem regredir com o avançar da idade da criança. As malformações vasculares podem ser capilares, venosas, linfáticas, arteriovenosas ou combinadas.¹⁻³

As malformações linfáticas (MLs) são malformações de baixo fluxo, decorrentes de alterações no desenvolvimento do sistema linfático. Têm uma incidência de aproximadamente 1 em cada 2000 a 4000 nados vivos⁴⁻⁷ e são majoritariamente diagnosticadas até aos dois anos de idade (> 80%).⁸⁻¹⁷ Podem ocorrer em qualquer parte do corpo, mas afetam com maior frequência a região da cabeça e pescoço.^{2-4,8-11,14,18-26} Os sintomas associados dependem da localização da lesão, bem como das estruturas anatómicas envolvidas. Lesões de pequenas dimensões podem ser assintomáticas até ocorrer alguma complicação, como infecção ou hemorragia. No entanto, lesões complexas podem associar-se a dor, edema, deformação e no caso das lesões cervicais a compressão da via aérea.^{2,3,5-7,9,10,12-15,22,23,25,27-29}

O exame imagiológico mais utilizado é a ecografia.^{4,10,29,30} Porém, o método de diagnóstico preferencial é a ressonância magnética (RMN), permitindo avaliar a localização, dimensão e relações anatómicas das lesões.^{2,3,6,11,15}

O tratamento das MLs tem como principal objetivo a correção da deformação estética e do compromisso funcional.^{2,4,6,8,14,19,31}

O grande pilar da terapêutica das MLs tem sido a cirurgia, até ao desenvolvimento de procedimentos menos invasivos.^{12,32} Contudo, esta associa-se a várias complicações como infecção, hemorragia, lesão nervosa, hematomas, seromas e hipertrofia cicatricial.^{9-13,25,27,31,33-35}

Atualmente, as opções são diversas, incluindo desde observação^{2,8,9,23,25} tratamento médico (essencialmente com sirolimus ou sildenafil), escleroterapia, ablação por laser/radiofrequência ou combinação destes.^{2,6,9,10,20,23,24,26,29,31,33,34} Não obstante, a escolha do tratamento deve ser individualizada e de carácter multidisciplinar.^{2,4,8,36}

Uma das maiores limitações prende-se com a inexistência de parâmetros normalizados no que diz respeito à localização e tamanho das lesões, resposta ao tratamento e tempo de *follow-up* que possam otimizar a decisão terapêutica.³

A presente revisão tem como principal objetivo o resumo do conhecimento atual relativamente às diversas opções terapêuticas para as MLs, analisando as suas indicações, eficácia e complicações. Pretende ainda evidenciar as áreas de maior controvérsia neste âmbito.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Pesquisa do estudo

Esta revisão sistemática foi conduzida segundo as orientações do “*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis protocols*” (PRISMA)³⁷ e critérios predefinidos de inclusão e exclusão. Foram pesquisados artigos na PubMed/MEDLINE utilizando os seguintes termos MESH: “*lymphatic malformation*”, “*lymphatic abnormality*” [Mesh], “*lymphangioma*”, “*cystic hygroma*”, “*complex*”, “*giant*”, “*extensive*”, “*child*”, “*children*”, “*therapeutics*” [Mesh], “*treatment*” e booleanos “OR” e “AND”. Desta pesquisa resultou um total de 120 artigos. Só foram considerados artigos publicados na última década (entre o dia 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2019).

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos focados no grupo etário pediátrico, com malformações linfáticas complexas (puras ou combinadas) e que apresentassem o objetivo de interesse deste trabalho (tratamento). Apenas foram considerados estudos escritos em inglês, português, espanhol e francês.

Os critérios de exclusão foram: estudos anteriores a 2010; estudos realizados em animais; estudos focados exclusivamente no tratamento de malformações no adulto.

A idade pediátrica foi definida na pesquisa pelos termos “child OR children”.

O termo “complex” engloba os seguintes conceitos: envolvimento de estruturas vitais; compromisso estético/funcional associado ao tamanho; associação a síndromes.

Efetou-se uma revisão sistemática da literatura. Dois revisores independentes (MB e MFL) examinaram as publicações. As discrepâncias foram resolvidas por discussão entre os revisores e as razões para exclusão encontram-se registadas.

3. RESULTADOS

3.1 Seleção dos estudos

Foram encontrados 120 artigos. Após a leitura do título e *abstracts*, excluíram-se 67. Desta pesquisa 53 artigos cumpriram os critérios de inclusão e exclusão e foi analisado o texto completo (Figura 1).

Foram incluídos 8 artigos com participação mista (participantes de idade pediátrica e adultos). Em 5 foi possível a extração das informações relativas à faixa etária pediátrica (0-18 anos).

Os 8 estudos com resultados sobre outro tipo de malformações foram incluídos, pois foi possível a extração de informação correspondente às malformações de componente linfático.

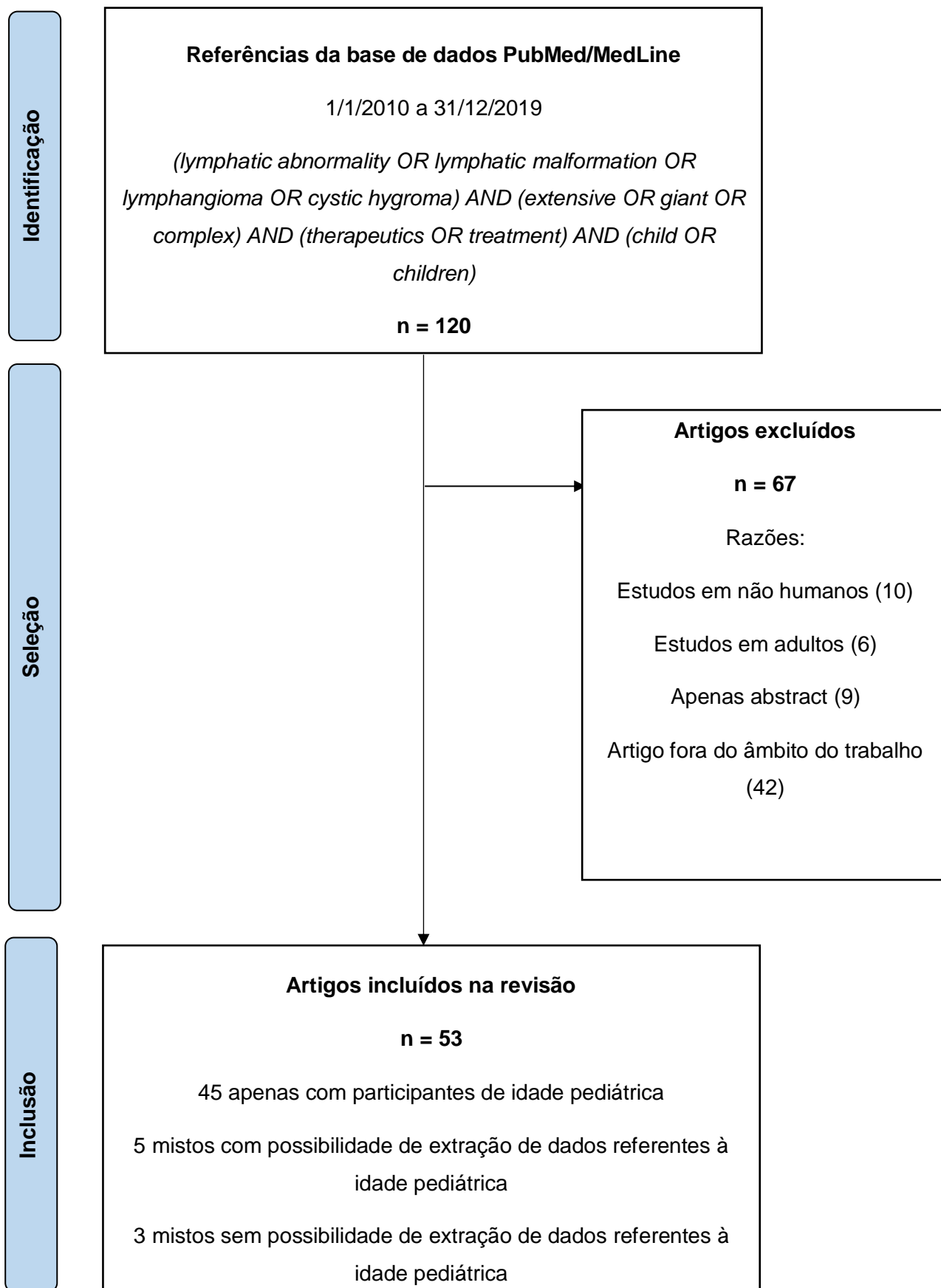


Figura 1: Fluxograma de inclusão e exclusão dos artigos na revisão sistemática.

3.2 Extração de dados

Foi realizada a extração dos seguintes dados: tipo de artigo; ano e local da publicação; primeiro autor; número de casos e tratamento utilizado (Tabela 1). Para uma leitura facilitada, os resultados encontrados apresentam-se, organizados, na Tabela 2. Esta inclui informação relativa ao diagnóstico, número de casos, idade dos participantes, *follow-up*, tratamento utilizado e efeitos adversos/complicações identificados.

Tabela 1: Identificação dos estudos incluídos na revisão sistemática.				
	Autor (Ref) & País	Tipo de estudo	Nº casos	Tratamento utilizado
1	Kang <i>et al.</i> [64] 2019. China.	Caso clínico	1	Escleroterapia
2	Ricci <i>et al.</i> [43] 2019. EUA.	Estudo transversal Ensaio clínico, fase II	18	Sirolimus
3	Ramesh <i>et al.</i> [13] 2019. EUA.	Séries de casos	2(9)	Escleroterapia com bleomicina Bevacizumab Cirurgia conservadora
4	Abdelaziz <i>et al.</i> [33] 2018. Egípto	Estudo coorte prospetivo	10	Escleroterapia com bleomicina Bevacizumab
5	Hammer <i>et al.</i> [15] 2018. Bélgica.	Ensaio clínico, fase II	8(19)	Sirolimus
6	Nam and Kwon. [23] 2018. Coreia do Sul	Caso clínico	3	Cirurgia Escleroterapia com OK-432
7	Dvorakova <i>et al.</i> [47] 2018. Irlanda.	Caso clínico	1	Sirolimus
8	Ueno <i>et al.</i> [29] 2018. Japão.	Revisão da literatura	87	Cirurgia Escleroterapia
9	Tu <i>et al.</i> [5] 2017. EUA.	Estudo transversal	10	Sildenafil
10	Laviv <i>et al.</i> [6] 2017. Israel.	Caso clínico	2	Escleroterapia com OK-432 e doxiciclina Cirurgia
11	Garcia Montero <i>et al.</i> [7] 2017. Espanha.	Caso clínico	2	Sirolimus tópico
12	Patel <i>et al.</i> [41] 2017. Reino Unido.	Caso clínico	3	Escleroterapia com tetradecil sulfato de sódio, doxiciclina e OK-432
13	Acord <i>et al.</i> [4] 2016. EUA.	Revisão da literatura	NA	Escleroterapia com tetradecil sulfato de sódio, doxiciclina e bleomicina
14	Christison <i>et al.</i> [12] 2016. EUA.	Revisão da literatura	NA	Cirurgia Escleroterapia
15	Eliasson <i>et al.</i> [2] 2017. Noruega.	Estudo comparativo	85	Cirurgia Escleroterapia com OK-432, fibroveína, bleomicina, doxiciclina e ethbloc Laser Combinação
16	Triana <i>et al.</i> [28] 2017. Espanha.	Estudo transversal Revisão da literatura	17(41)	Sirolimus
17	Berger <i>et al.</i> [22] 2016. EUA.	Revisão da literatura	NA	Cirurgia Escleroterapia Ablação por radiofrequência (ARF) Sirolimus Propranolol
18	Moulin <i>et al.</i> [57] 2016. Argentina.	Caso clínico	1	Cirurgia – transplante multivisceral
19	Bjorklund <i>et al.</i> [19] 2016. EUA.	Caso clínico	3	Cirurgia
20	Sierre <i>et al.</i> [50] 2016. Argentina.	Revisão da literatura	NA	Cirurgia Escleroterapia Sildenafil Sirolimus
21	Vlahovic <i>et al.</i> [48] 2015. Sérvia.	Caso clínico	1	Sirolimus

22	Oomen <i>et al.</i> [38] 2015. EUA.	Caso clínico	2(4)	Escleroterapia transmucosa com bleomicina e doxiciclina
23	Yesil <i>et al.</i> [21] 2015. Turquia.	Caso clínico	1	Sirolimus
24	Norris <i>et al.</i> [30] 2015. EUA.	Caso clínico	1	Cirurgia Laser <i>Neodymium:yttriumaluminum-garnet</i> (Nd-YAG)
25	Kim <i>et al.</i> [34] 2015. Coreia do Sul.	Estudo transversal	17	Cirurgia + escleroterapia com OK-432 Cirurgia
26	Hoff <i>et al.</i> [8] 2015. EUA.	Revisão da literatura	NA	Observação Cirurgia Escleroterapia
27	Bal <i>et al.</i> [61] 2014. Índia.	Caso clínico	1	Cirurgia Escleroterapia com tetradecil sulfato de sódio, oxitetraciclina e bleomicina
28	Kokhanovsky <i>et al.</i> [54] 2014. Israel.	Caso clínico	1	Cirurgia
29	Alexander <i>et al.</i> [26] 2014. EUA.	Estudo transversal	10	Escleroterapia com oleato de etanolamina
30	Cheng <i>et al.</i> [14] 2013. China.	Caso clínico	1	Cirurgia
31	Tandon <i>et al.</i> [55] 2013. EUA.	Caso clínico	1	Cirurgia Escleroterapia com n-butil-cianoacrilato
32	Baynam <i>et al.</i> [68] 2013. Austrália.	Caso clínico	1	Sirolimus
33	Schwanke <i>et al.</i> [32] 2013. EUA.	Séries de casos	1 (13)	Cirurgia
34	Benazzou <i>et al.</i> [9] 2013. Marrocos.	Estudo transversal	7	Cirurgia
35	Gandhi <i>et al.</i> [42] 2013. EUA.	Caso clínico	2	Sildenafil
36	Maruani <i>et al.</i> [18] 2013. França.	Caso clínico	2	Propranolol
37	Rami <i>et al.</i> [45] 2012. Marrocos.	Caso clínico	3	Cirurgia
38	Son <i>et al.</i> [58] 2012. Vietname.	Estudo transversal	47	Cirurgia
39	Xu <i>et al.</i> [39] 2011. China.	Caso clínico	3	Cirurgia
40	Katz <i>et al.</i> [53] 2011. Irlanda.	Estudo transversal	13	Cirurgia + <i>vacuum-assisted closure</i>
41	Khattala <i>et al.</i> [46] 2011. Marrocos.	Caso clínico	1	Cirurgia
42	Niu <i>et al.</i> [56] 2011. China.	Caso clínico	1	Cirurgia
43	Lazar <i>et al.</i> [49] 2011. EUA.	Estudo transversal	6	Tratamento ex-utero intraparto Cirurgia Escleroterapia
44	Sainsbury <i>et al.</i> [60] 2011. Reino Unido	Séries de casos	31	Escleroterapia com bleomicina
45	Wiegand <i>et al.</i> [35] 2011. Alemanha.	Estudo transversal	20	Cirurgia Observação
46	Bajaj <i>et al.</i> [36] 2011. Reino Unido.	Estudo transversal	53	Cirurgia Laser de dióxido de carbono (CO ₂)
47	Yang <i>et al.</i> [10] 2011. China.	Estudo transversal	65	Escleroterapia com bleomicina
48	Impellizzeri <i>et al.</i> [11] 2010. Itália.	Séries de casos	8	Escleroterapia com etanol
49	Lorette <i>et al.</i> [27] 2010. França.	Revisão da literatura	NA	Cirurgia Escleroterapia
50	Aclole <i>et al.</i> [17] 2010. Brasil.	Caso clínico	1(2)	Laser de CO ₂
51	Khunger <i>et al.</i> [40] 2010. Índia.	Estudo comparativo	8(14)	Escleroterapia com polidocanol Escleroterapia com polidocanol + ARF
52	Niramis <i>et al.</i> [25] 2010. Tailândia.	Estudo transversal	70	Escleroterapia com bleomicina
53	Eivazi <i>et al.</i> [16] 2010. Alemanha.	Estudo transversal	8(36)	Cirurgia Escleroterapia com OK-432 Anti-inflamatórios + antibioterapia
Abreviaturas: NA - Não aplicável.				

Tabela 2: Informação extraída dos estudos incluídos na revisão sistemática.

	Diagnóstico	Nº casos	Idade	Follow-up	Tratamento utilizado	Efeitos adversos/ Complicações
1	ML cística	1	Neonatal	4,6 meses	Escleroterapia	Não identificado
2	Anomalia linfática generalizada (ALG) Doença de Gorham-Stout	18	1-23,2 anos (média 12,5 anos)	1 ano no ensaio clínico 1,5 anos no estudo transversal	Sirolimus	Edema da laringe Supressão medular Mucosites Hipertrigliceridemia Náuseas
3	Malformações venolinfáticas periorbitárias	2	3 anos 7 anos	4 anos	Escleroterapia com bleomicina Bevacizumab Cirurgia conservadora	NA
4	MLs macrocísticas e mistas	10	3-17 anos (média 8,8 anos)	9-33 meses	Escleroterapia com bleomicina Bevacizumab	Edema periorbitário Aumento da pressão ocular Hemorragia
5	MLs císticas ALG Síndrome de Klippel-Trenaunay	8	3-14 anos	1-4 anos	Sirolimus	Hemorragia Infeção Mucosites Hipertensão arterial Diarreia Trombocitopenia Rash
6	MLs macrocísticas, e microcísticas	3	0-9 meses	5-26 meses	Cirurgia Escleroterapia com OK-432	Derrame pleural Dificuldades respiratórias Parésia diafragmática
7	ALG Doença de Gorham-Stout	1	4 anos	5 anos	Sirolimus	Paneumonia adquirida na comunidade
8	MLs císticas ALG Doença de Gorham Stout	87	0-16 anos	NA	Cirurgia Escleroterapia	Quilotórax Infeção Hemorragia Lesão do nervo facial e frênico
9	MLs macrocísticas, microcísticas e mistas	10	4-16 anos (média 8 anos)	5 anos	Sildenafil	Ereções prolongadas
10	MLs macrocísticas e microcísticas	2	1 ano 2,5 anos	7 anos	Escleroterapia com OK-432 e doxiciclina Cirurgia	Atrofia dos tecidos
11	MLs microcísticas	2	13 anos 5 anos	4 meses 6 meses	Sirolimus tópico	Irritação local
12	MLs macrocísticas, microcísticas e mistas	3	6 meses-3 anos	3 anos	Escleroterapia com tetradecil sulfato de sódio, doxiciclina e OK-432	Não identificado

13	MLs macrocísticas, microcísticas e mistas	NA	NA	NA	Escleroterapia com tetradecil sulfato de sódio, doxiciclina e bleomicina	Necrose e celulite cutâneas Lesão do nervo frênico e laringeo recorrente Síndrome de Horner Hemoglobinúria.
14	MLs macrocísticas, microcísticas e mistas	NA	NA	NA	Cirurgia Escleroterapia	Hemorragia Infecção Seroma Lesão nervosa
15	MLs macrocísticas, microcísticas e mistas	85	0-73 anos	Não definido	Escleroterapia com OK-432, fibrovena, bleomicina, doxiciclina e ethibloc Cirurgia Laser Combinação	Hemorragia Infecção Lesão nervosa Intubação prolongada
16	MLs císticas ALG Doença de Gorham Stout Linfangiomatose Kaposiforme Linfedema	27	0-47 anos (média 12,8 anos)	8,5 meses	Sirolimus	Linfopenia Infecção Hiperlipidemia Aumento das enzimas hepáticas Morte por insuficiência respiratória
17	MLs	NA	NA	NA	Cirurgia Escleroterapia ARF Sirolimus Propranolol	Infecção Hemorragia Lesão nervosa Alterações cardiovasculares Cefaleias
18	ML cística extensa	1	7 anos	3 meses	Cirurgia – transplante multivisceral	Infecção por vírus Epstein-Bar Morte
19	ML cística Malformação venolinfática	3	5-17 anos	6-15 anos	Cirurgia	Infecção
20	MLs	NA	NA	NA	Cirurgia Escleroterapia Sildenafil Sirolimus	NA
21	Malformação venolinfática-capilar	1	10 anos	2 anos	Sirolimus	Hiperlipidemia
22	MLs císticas	2	2 meses 3 meses	8 meses	Escleroterapia transmucosa com bleomicina e doxiciclina	Não identificado
23	Macroglossia linfangiomatosa	1	1 ano	6 meses	Sirolimus	Hipertrigliceridemia
24	Malformação venolinfática	1	5 anos	3 meses	Laser Nd-YAG Cirurgia	Não identificado

25	MLs macrocísticas, microcísticas e mistas	17	3,38 anos - cirurgia com escleroterapia adjuvante 13,11 anos - cirurgia	11-64 meses	Cirurgia + escleroterapia com OK-432 Cirurgia	Sinais inflamatórios locais Lesão do nervo facial
26	MLs	NA	NA	NA	Observação Cirurgia Escleroterapia	Edema Compromisso da via aérea Lesão nervosa Lesões cutâneas
27	ML cística	1	16 meses	4 meses	Escleroterapia com tetradecil sulfato de sódio, oxitetraciclina e bleomicina Cirurgia	Coleção líquida subcutânea
28	ML cística	1	21 meses	6 meses	Cirurgia	Não identificado
29	MLs macrocísticas, microcísticas	10	0,1-24 anos (média 6,8 anos)	18 dias-21,8 meses	Escleroterapia com oleato de etanolamina	Não identificado
30	Macroglossia linfangiomatosa MLs císticas	1	3 anos	4 anos	Cirurgia	Não identificado
31	Malformação venolinfática	1	6 anos	1 ano	Cirurgia Escleroterapia com n-butil-cianoacrilato	Hemorragia Proptose Diminuição da acuidade visual
32	ML microcística	1	11 anos	6 meses	Sirolimus	NA
33	ML cística	1	2 anos	NA	Cirurgia	Não identificado
34	MLs macrocísticas, microcísticas e mistas	7	1,5-15 anos (6 anos)	15 meses	Cirurgia	Lesão do nervo hipoglosso e facial Seroma Hematoma
35	MLs multicísticas	2	1 ano 12 anos	1 ano 3 meses	Sildenafil	Não identificado
36	MLs macrocísticas MLs microcísticas Malformação venolinfática	2	2 anos 3,5 anos	3 meses	Propranolol	NA
37	MLs císticas	3	10-12 anos	NA	Cirurgia	Não identificado
38	MLs císticas	47	1 mês-15 anos (4,3 anos)	1 mês-4 anos	Cirurgia	Não identificado
39	MLs macrocísticas, microcísticas e mistas	3	2,5-17 anos	3 meses	Cirurgia	Não identificado
40	MLs císticas	13	0,1-20 anos (média 8 anos)	20 dias-3,4 anos (média 9,6 meses)	Cirurgia + <i>vaccum-assisted closure</i>	Mal funcionamento do dispositivo Infecção

41	ML cística	1	12 anos	6 anos	Cirurgia	Não identificado
42	ML cística	1	5 anos	3 meses	Cirurgia	Não identificado
43	Malformações venolinfáticas	6	Neonatal	5,4 anos	Tratamento ex-utero intraparto Cirurgia Escleroterapia	Morte por insuficiência respiratória e sépsis
44	MLs macrocísticas, microcísticas e mistas Malformações venolinfáticas	31	NA	4,3 anos	Escleroterapia com bleomicina	Não identificado
45	MLs	20	0,1-30 anos (média 11,8 anos)	6 meses	Observação Cirurgia	Lesão do nervo facial
46	MLs macrocísticas, microcísticas e mistas	53	3 dias-15 anos	30 meses	Cirurgia Laser de CO ₂	Hematoma Infeção Lesão do nervo mandibular
47	MLs macrocísticas, microcísticas e mistas	65	0,3-45 anos (média 12 anos)	6 meses-3 anos	Escleroterapia com bleomicina	Edema Ulceração da mucosa Atrofia dos tecidos moles Hematoma Febre
48	MLs macrocísticas	8	5-13 anos (média 7 anos)	2 anos	Escleroterapia com etanol	Inflamação local
49	MLs císticas	NA	NA	NA	Cirurgia Escleroterapia	Hemorragia Infeção Lesão nervosa Lesão cutânea
50	ML cística	1	10	1-1,5 anos	Laser de CO ₂	Não identificado
51	MLs microcísticas	8	4-18 anos	5-60 meses	Escleroterapia com polidocanol Escleroterapia com polidocanol + ARF	Edema Ulceração
52	MLs císticas	70	0,1-14 anos	1 ano	Escleroterapia com bleomicina	Inflamação local Febre Hemorragia Pneumonia Morte por insuficiência respiratória e sépsis
53	MLs císticas	8	0,2-18 anos	3 meses – 8 anos	Cirurgia Escleroterapia com OK-432 Anti-inflamatórios + antibioterapia?	Não identificado
Abreviaturas: NA - Não aplicável.						

4. DISCUSSÃO

4.1 MALFORMAÇÕES LINFÁTICAS

4.1.1 Conceitos atuais

As MLs também conhecidas como linfangiomas são anomalias benignas congênitas, secundárias ao desenvolvimento anormal do sistema linfático. A sua incidência é de cerca de 1 em cada 2000 a 4000 nados vivos,^{3,5-7} sem diferença na distribuição entre sexos.^{2,4}

As MLs correspondem ao segundo tipo mais frequente de anomalias vasculares (12%), depois das malformações venosas (70%).^{3,22,38} Classificadas como malformações de baixo-fluxo, não têm, até agora, uma etiologia completamente esclarecida. Contudo, estudos sugerem que as alterações primordiais ocorrem entre a sexta e a décima semana de gestação, no período em que se estabelece a comunicação entre o sistema linfático e o sistema venoso.^{2,4-7,21,23,26,39}

As MLs consistem em múltiplos canais dilatados e cistos de tamanho variável, revestidos por uma camada única de endotélio.^{4,8,10,13,21,22,25,27,35,39} Histologicamente, estes espaços resultam de uma drenagem linfática insuficiente, apresentando conteúdo linfático eosinofílico rico em proteínas.¹⁰

De acordo com a classificação da ISSVA¹ (Tabela 3) podem ser localizadas, como é o caso das MLs comuns císticas (anteriormente designadas por linfangiomas), ou generalizadas, como a linfangiomatose kaposiforme.^{3,9,15,29} Podem também ser classificadas em macrocísticas (cistos > 1-2 cm), microcísticas (cistos < 1-2 cm) ou mistas. As microcísticas são lesões constituídas por múltiplos cistos de pequeno tamanho, com limites difusos e, por norma, afetam estruturas mais profundas que as macrocísticas.^{2,4,6,7,9,13,20,22,23}

As MLs podem apresentar-se isoladas ou integrar síndromes, como por exemplo, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, Trissomias 13, 18 e 21.^{20,22}

A localização mais comum é a cabeça e pescoço (> 70%), o que pode estar relacionado com a riqueza linfática desta região. Outras localizações incluem região axilar, membros, períneo, tórax/mediastino e abdómen.^{2-4,8-11,14,18-26} As MLs macrocísticas estão presentes, com maior frequência, na cabeça, pescoço e tórax.^{2,12,27} Por outro lado, as microcísticas afetam mais a região proximal das extremidades e tronco.^{2,27}

Tabela 3: Classificação da ISSVA para as malformações linfáticas.
MALFORMAÇÕES VASCULARES SIMPLES
MALFORMAÇÕES LINFÁTICAS
Malformações linfáticas comuns (císticas)
Macrocísticas
Microcísticas
Mistas
Anomalia linfática generalizada
Linfangiomatose kaposiforme
Malformações linfáticas na Doença de <i>Gorham-Stout</i>
Malformação dos vasos linfáticos (“ <i>channel type malformations</i> ”)
Anomalia linfática progressiva “adquirida”
Linfedema primário
Outros

Lesões de pequenas dimensões que não envolvam estruturas vitais podem ser assintomáticas, até ocorrer alguma complicação como infecção ou hemorragia. A sintomatologia das lesões complexas relaciona-se com a localização anatômica das MLs, bem como com a extensão do envolvimento de estruturas anatômicas adjacentes. Podem estar associadas a prejuízo estético, dor, exsudação, edema e impotência funcional, por exemplo alterações da fala e dificuldades na alimentação. As MLs cervicais e mediastínicas podem originar dificuldades respiratórias.^{2,3,5-7,9,10,12-15,22,23,25,27-29,40}

Lesões articulares podem interferir no desenvolvimento motor da criança.⁴ Lesões orbitárias profundas podem causar proptose, exoftalmia, diplopia, estrabismo, deslocamento do globo ocular, ambliopia, compressão do nervo ótico, diminuição da acuidade visual e queratite de exposição.^{16,27,33,41,42} Outras alterações específicas da localização são a macroglossia, osteohipertrofia da mandíbula, dor e distensão abdominal por compressão de órgãos intra-abdominais, quilotórax em lesões intratorácicas e osteólise progressiva no caso das MLs generalizadas.^{2,10,12,27,28}

Ao exame físico, apresentam-se como massas de consistência mole, únicas ou multifocais, recobertas por pele normal. Nalguns casos, pode ocorrer envolvimento da derme, com a formação de vesículas ou angioqueratomas. A pele pode apresentar um tom azulado

em caso de associação com componente venoso ou hemorragia e rubor em casos de infeção. Não apresentam pulso palpável, característico de componentes de alto fluxo. As MLs macrocísticas podem apresentar transiluminação.^{4,12,22}

4.1.2 Diagnóstico

As MLs podem ser diagnosticadas em qualquer idade. Porém, a maioria é diagnosticada antes dos dois anos (> 80%), com cerca de metade presente ao nascimento.⁸⁻¹⁷ As lesões de maiores dimensões podem ter diagnóstico pré-natal, desde o primeiro trimestre, através de ecografia ou RMN fetal.^{2,4,9,10,20,24}

Na ausência de diagnóstico pré-natal, o diagnóstico é feito pela combinação da história clínica, exame físico, imagiologia e histologia.^{2,9} Raramente, lesões intratorácicas ou intra-abdominais podem ser diagnosticadas incidentalmente, se não causarem deformação visível ou qualquer sintoma.^{14,30}

A ecografia é um dos exames imagiológicos mais utilizado.^{4,10,29,30} Pode auxiliar não só no diagnóstico, mas também na monitorização do tratamento.^{2,4,6,10,20} Permite ainda diferenciar os componentes císticos dos componentes sólidos. Neste exame, as MLs macrocísticas surgem como espaços anecoicos divididos por septos, enquanto as MLs microcísticas são hiperecoicas, devido ao tamanho reduzido dos cistos, com aspeto sólido. Em caso de infeção ou hemorragia, o conteúdo dos cistos pode apresentar-se também hiperecogénico. O doppler permite avaliar o fluxo através da lesão, auxiliando na distinção entre MLs e malformações venosas.^{3,4,22,33}

O método preferencial de diagnóstico é a RMN.^{27,30,35,43} Esta permite avaliar a localização e dimensão das lesões, conseguindo determinar a extensão e relações anatómicas. Para além disso, possibilita a diferenciação entre MLs e outras anomalias vasculares, bem como a deteção de eventuais complicações.^{2,3,6,11,15} Na RMN as lesões macrocísticas demonstram baixa intensidade de sinal em T1 e alta intensidade em T2. As lesões microcísticas apresentam uma intensidade de sinal intermédia em T1 e intermédia/alta em T2. Após injeção de contraste, as MLs geralmente não apresentam intensificação de sinal, ao contrário do que se verifica nas malformações venosas.^{4,6,22,33}

Ao apresentarem um aspeto sólido, as lesões microcísticas, podem por vezes mimetizar alguns tumores, sendo, nestes casos, necessário excluir a presença de malignidade. A biópsia aspirativa para exame histológico pode ser uma opção, após realização de RMN, para estabelecer o diagnóstico definitivo, em caso de dúvida diagnóstica.^{4,15,22,33}

A tomografia computadorizada (TC) também é utilizada no âmbito das MLs. Pode ser útil para avaliar a extensão da lesão, a invasão de estruturas adjacentes e eventuais alterações ósseas.^{2,15} Porém, a sua realização no grupo etário pediátrico deve ser ponderada, face aos riscos inerentes à radiação utilizada.⁴⁴

O marcador imunohistoquímico Podoplanina D2-40, expresso no endotélio linfático, também é utilizado para diagnóstico de MLs.^{3,36,45,48}

4.2 TRATAMENTO

O tratamento das MLs é complexo, implicando, habitualmente, colaboração de diversas especialidades, desde a pediatria e cirurgia pediátrica, otorrinolaringologia, oftalmologia, dermatologia, oncologia e radiologia de intervenção.⁴

As principais indicações para tratamento são dor, compromisso funcional e deformidade estética. A título de exemplo, nas MLs da cabeça e pescoço a obstrução da via aérea ou a deformação facial são indicações relativamente frequentes para tratamento.^{2,4,6,8,14,19,31} A infecção requer tratamento com antibioterapia e casos com edema importante requerem glucocorticoides.^{2,12,27}

O procedimento EXIT (*Ex-utero Intrapartum Treatment*) constitui uma abordagem segura ao nascimento de fetos com risco de obstrução da via aérea por lesões cervicais.^{8,12,29,49} Esta técnica permite o estabelecimento de ventilação adequada através de laringoscopia ou broncoscopia e intubação, enquanto o feto mantém comunicação placentar e oxigenação. A traqueostomia pode ser realizada como última opção.^{12,29,49} Desta forma, a morbidade e mortalidade consequentes a hipoxia fetal são significativamente mais reduzidas.⁴⁹

O tratamento das MLs deve ser individualizado e adaptado a cada doente, com base nas características da lesão, localização, estruturas envolvidas e evolução clínica.^{2,8,36} O crescimento infiltrativo das lesões implica, muitas vezes, a necessidade de combinação de múltiplos tratamentos, o que reflete a dificuldade na decisão terapêutica.^{2,36}

As opções terapêuticas são diversas, incluindo observação^{2,8,9,23,35} tratamento médico (sirolimus, sildenafil), escleroterapia, ablação por laser ou radiofrequência, cirurgia ou combinação destes.^{2,6,9,10,19,20,23,24,26,29,31,33,50}

A observação clínica sem recurso a tratamento específico justifica-se em situações assintomáticas. Foram descritos alguns casos de regressão espontânea, tipicamente em lesões macrocísticas do triângulo cervical posterior.^{2,8,10,24}

De forma geral, as lesões macrocísticas apresentam melhor resposta ao tratamento que as lesões microcísticas.^{2,27,31,36}

Para além da mais recente classificação da ISSVA¹, a classificação de Serres *et al*⁵¹, pode ajudar na decisão terapêutica e definição de prognóstico. Esta última baseia-se na localização anatómica da lesão relativamente ao osso hióide (Tabela 4). Os autores consideram que a localização e extensão na cabeça e no pescoço são importantes na escolha da abordagem terapêutica e como fatores de prognóstico.⁵¹

Tabela 4: Classificação de Serres <i>et al</i> para malformações linfáticas da cabeça e pescoço.	
Estadio	Localização da lesão
I	Unilateral infraioideia
II	Unilateral supraioideia
III	Unilateral supraioideia e infraioideia
IV	Bilateral supraioideia
V	Bilateral supraioideia e infraioideia

Estádios mais elevados (III e IV) estão associados a maior compromisso funcional e a necessidade de tratamentos mais complexos. Lesões baixas e laterais têm melhor prognóstico que lesões altas e mediais.⁵¹

O score de *Cologne*⁵² permite avaliar o comprometimento causado pela doença das MLs no que diz respeito à afeção da respiração, nutrição, discurso, aparência estética e progressão da própria patologia.

Atualmente, outros instrumentos mais abrangentes estão a ser desenvolvidos para um estadiamento padronizado das MLs e uma melhor classificação do comprometimento funcional.⁸

4.2.1 CIRURGIA

Antes do desenvolvimento das técnicas menos invasivas, a cirurgia constituía o tratamento de eleição das MLs.^{12,32}

A indicação terapêutica para a excisão cirúrgica não é consensual. Alguns autores defendem que esta opção é mais indicada nas lesões macrocísticas.^{9,10,12,16,25,34} Porém, alguns trabalhos referem que é preferível nas lesões microcísticas refratárias à escleroterapia.^{6,13,20,27} Por outro lado, é consensual que as lesões microcísticas são mais difíceis de ressecar, por serem mais infiltrativas, difusas e de bordos indefinidos.^{9,13,20,23,27,35,40}

A cirurgia utilizada pode ter dois princípios técnicos diferentes: a excisão/correção ou a lipossucção.²

Atualmente, a cirurgia é pouco utilizada. A resseção é muitas vezes incompleta, com complicações severas e altas taxas de recidiva.^{4,5,9-11,24,25,53} A excisão subtotal está associada a alto risco de recidiva (35-100%) em diversos estudos.^{14,17,23,41,54} A excisão total parece ter bom prognóstico estético e funcional.^{13,17,30,54} No entanto, alguns estudos referem associação com grande morbidade funcional e estética, com uma taxa de recidiva variável entre 0 e

27%.^{2,34} Isto pode dever-se ao facto destas lesões envolverem, comumente, múltiplos planos teciduais e à necessidade de uma cirurgia conservadora que não prejudique estruturas adjacentes importantes.^{2,23,34,35} Por outro lado, estas lesões têm frequentemente bordos pouco definidos, o que impossibilita a excisão completa. As dificuldades são demonstradas em diferentes estudos onde alguns pacientes foram sujeitos a múltiplas cirurgias.^{2,9,10,20,21,23}

De referir, que a excisão total é possível com maior frequência em lesões macrocísticas. Benazzou *et al* verificaram excisão completa em quatro de sete pacientes com MLs cervicais gigantes, sendo que desses, três tinham lesões macrocísticas.⁹

Apesar das suas desvantagens, a cirurgia tem um papel importante em determinadas alterações específicas da localização da lesão. A disfagia e a obstrução da via aérea são duas indicações comuns.⁹ As lesões mediastínicas podem afetar a via aérea e a função pulmonar pelo efeito de massa, necessitando de intervenção cirúrgica urgente.^{23,39} Também a hipertrofia da mandíbula, consequência de lesões cervicais, é uma alteração severa, que pode resultar em mordida aberta e má oclusão, se não for corrigida com recurso a osteotomia e osteossíntese.^{2,22} A nível orbitário, a excisão parcial ou total pode aliviar a compressão do nervo ótico, bem como preservar o alinhamento ocular.^{33,55} MLs na bexiga são raras, mas têm excelente prognóstico após cistectomia parcial.^{30,56}

A cirurgia é o tratamento de eleição em lesões intra-abdominais com envolvimento visceral. Estas podem manifestar-se por dor, distensão abdominal e obstipação, mas também por um quadro de ventre agudo com peritonite.^{45,46,54,57,58} A cirurgia consiste na excisão dos cistos, sendo por vezes inevitável a ressecção intestinal parcial.^{45,46} Por estar associada a menor taxa de complicações perioperatórias, a abordagem laparoscópica é preferível.^{45,46,58} O tamanho dos cistos não é uma limitação a esta técnica, pois é possível a aspiração do seu conteúdo antes da remoção do abdómen.⁵⁸ Moulin *et al* descreveram um caso de lesão extensa com atingimento do mesentério. Dado o envolvimento multivisceral e o comprometimento intestinal, a solução cirúrgica passou pelo transplante multivisceral.⁵⁷

A excisão parcial pode não ser benéfica, pois ao causar fibrose severa e adesão dos tecidos promove o crescimento endoluminal das lesões. Para além disto, a lesão remanescente apresenta uma maior atividade do fator de crescimento endotelial, que favorece o crescimento.^{23,34,35}

Nam *et al* descreveram três casos de MLs cervicomedíastínicas em que realizaram cirurgia com necessidade de tratamento de suporte respiratório a longo prazo, devido à recidiva das lesões e complicações decorrentes da intervenção. A compressão do parênquima pulmonar, o derrame pleural e edema consequentes à cirurgia justificaram uma longa recuperação da função respiratória.²³

Em caso de dúvida diagnóstica, e quando a malignidade não é totalmente excluída, a cirurgia pode ser uma opção válida. A ulceração, exsudação e deformidades estéticas significativas constituem também indicações cirúrgicas.²⁰

A complicação mais comum é a infecção no pós-operatório.² Também pode ocorrer lesão nervosa, obstrução da via aérea por edema, seromas, hematomas, lesão de tecidos adjacentes ou hipertrofia cicatricial.^{4,9-13,25,27,33,35}

O tratamento pós-operatório com dispositivos VAC (*vacuum-assisted closure*) tem-se mostrado eficaz na redução da infecção associada às feridas cirúrgicas.⁵³

No caso do linfedema primário, a cirurgia de transferência autóloga de gânglios linfáticos vascularizados tem apresentado resultados promissores.²

4.2.2 ESCLEROTERAPIA

A escleroterapia tem vindo a emergir como opção terapêutica das MLs, podendo ser utilizada isoladamente ou conjugada com outro tipo de tratamentos.^{2,4,8,11,23,38,41}

A técnica consiste numa aspiração ecoguiada do conteúdo cístico, seguida da injeção do agente esclerosante. O mecanismo de ação baseia-se na reação inflamatória provocada, com consequente oclusão e fibrose dos cistos e canais linfáticos.^{2,8,13,59} Laviv *et al* descreveram pela primeira vez a histologia dos tecidos após escleroterapia com doxiciclina. A camada interna que esteve em contacto com o esclerosante (amarela macroscopicamente) mostrava um padrão de reação a corpo estranho. A camada externa (branca macroscopicamente) apresentava fibrose.⁶

Vários agentes têm sido utilizados: OK-432, bleomicina, doxiciclina, oxitetraciclina, álcoois, tetradecil sulfato de sódio, morruato de sódio, selante de fibrina e ácido acético.^{10-13,23,26,27,33,41,50} A escolha do agente depende da experiência do médico, da localização da lesão, do grau de inflamação que causa e do custo associado.^{4,22}

A escleroterapia é maioritariamente indicada em lesões macrocísticas e mistas, apresentado alguma melhoria de lesões microcísticas, particularmente se for combinada com cirurgia.^{2,4,6,9,10,12-14,22,27,31,34,50} A taxa de sucesso é de aproximadamente 100% nas lesões macrocísticas, 86% e 43% nas lesões microcísticas e mistas, respetivamente.⁴

Apesar de lesões focais apresentarem regressão após uma única sessão de escleroterapia, normalmente são necessárias duas a três sessões de tratamento.^{2,10,13,15,23,25}

A literatura mais recente refere que a bleomicina e o OK-432 têm demonstrado resultados promissores.^{2,8,23,38,59}

A bleomicina foi desenvolvida como antitumoral (inibe a síntese de DNA) em 1966, mas a sua ação esclerosante só foi descoberta mais tarde. Tem principal indicação em lesões macrocísticas e lesões da mucosa oral. Por atuar especificamente nas células endoteliais,

apresenta bons resultados em lesões de maior dimensão.^{11,25,60} Em lesões microcísticas muito difusas parece ser menos eficaz, devendo ser realizada cirurgia previamente.¹⁰

Os principais efeitos adversos são o edema e inflamação locais, a atrofia dos tecidos adjacentes e a ulceração, que pode ocorrer em lesões da mucosa. Estes surgem cerca de 24 a 48h depois da injeção e podem durar entre três a cinco dias. Apesar de pouco neurotóxica, está associada a risco de pneumonia intersticial e fibrose pulmonar. Esta toxicidade pulmonar está relacionada com doses totais superiores a 400 mg, mais utilizadas no tratamento oncológico. Em doentes com lesões de grandes dimensões, e por isso necessidade de maior dose, é aconselhada cirurgia prévia que reduza o tamanho da lesão e, assim, a dose necessária de bleomicina.^{2,10,25,33,38,60}

Comparativamente a outros esclerosantes, a bleomicina é a escolha ideal em crianças com sintomas respiratórios ou lesões da mucosa oral, dado que a reação inflamatória e o edema que causa são ligeiros.^{4,38}

Niramis *et al* descreveram uma resposta boa a excelente em cerca de 83% dos setenta pacientes que trataram com bleomicina. Destes, 47% apresentaram um desaparecimento completo das lesões.²⁵

Já foram descritos casos que relatam o uso bem-sucedido da bleomicina em lesões circunscritas na língua.⁵⁹ Ressalvar que esses casos necessitaram de várias sessões e um deles com bleomicina combinada com bevacizumab.

Abdelaziz *et al* descreveram dez casos de MLs orbitárias tratadas com bleomicina, verificando-se redução da proptose e distopia, por redução significativa do diâmetro e volume das lesões.³³

O Ok-432 é derivado de uma estirpe de *Streptococcus pyogenes* do grupo A e é atualmente um dos agentes mais utilizados.^{10,23,27,34} Alguns estudos classificam-no como agente de primeira linha.^{23,25,35} Pode ser útil como neoadjuvante antes da excisão cirúrgica²³ e como tratamento adjuvante em casos de excisão incompleta.^{23,32,34} Além disso, tem um papel importante na destruição dos cistos remanescentes e reduz a acumulação de conteúdo linfático, após a cirurgia.^{32,34} Tal como a bleomicina, tem alta eficácia no tratamento de MLs macrocísticas, apresentando resposta parcial nas microcísticas.^{14,15,19,25,32,35}

Kim *et al* sugerem um tratamento combinado de cirurgia com escleroterapia adjuvante com OK-432 ao verificarem que o grupo de doentes tratados com a combinação teve melhores resultados na progressão da doença, relativamente aos tratados apenas com cirurgia. Para além disso, as taxas de recidiva foram menores no tratamento combinado. A injeção precoce de OK-432, antes da formação de cicatrizes no pós-operatório e dilatação dos canais linfáticos remanescentes, maximizou a distribuição e a eficácia do agente esclerosante.³⁴

As principais desvantagens do OK-432 são a febre, edema pós-tratamento e o risco de anafilaxia. Está, por isso, contraindicado em doentes com alergia conhecida à penicilina.^{2,10,11,25,27,33,34,60}

Oleato de etanolamina foi aprovado pela FDA para esclerose de varizes. Em 2014, Alexander *et al* aplicaram este agente em lesões de dez crianças com MLs da cabeça e pescoço. Não se verificaram complicações, sendo que 44,4% apresentaram excelente resposta, com necessidade de apenas uma sessão de escleroterapia por lesão. As lesões macrocísticas apresentaram melhor resposta, comparativamente a lesões microcísticas.²⁶ Contudo, são necessários mais estudos que comprovem a eficácia e segurança deste agente.

O etanol é um agente com boa disponibilidade e baixos custos, utilizado no tratamento de MLs cervicais. No entanto, está associado a efeitos adversos graves: lesões nervosas e cutâneas, hemoglobinúria e alterações cardiovasculares.²⁶

Tetradecil sulfato de sódio a 3% é outro fármaco utilizado. Causa menos edema e neurólise que o etanol e pode ser utilizado em conjugação com outro agente esclerosante, melhorando a penetração através da membrana da ML.⁴

A preferência por determinados agentes é sugerida consoante o tipo de lesão.^{4,41} A combinação de diferentes agentes, bem como a utilização de escleroterapia em combinação com outro tipo de tratamentos, poderá ser uma solução com melhores resultados, em casos selecionados.^{2,4,8,30,38}

Alguns autores sugerem a utilização de tetradecil sulfato de sódio, etanol e OK-432 nas lesões macrocísticas e doxíciclina nas microcísticas.^{4,61} Outros utilizam bleomicina nas lesões macrocísticas, adicionando bevacizumab nas microcísticas.^{13,33} A utilização de esclerosantes e agentes biológicos pode ter um efeito sinérgico.¹³

Khunger *et al* utilizaram um tratamento combinado de escleroterapia com polidocanol e ablação por radiofrequência, a fim de obter uma resolução completa e mais rápida das lesões microcísticas, com efeitos mínimos na cicatrização.⁴⁰

De modo a facilitar a cirurgia, alguns autores descrevem a utilização de cola de fibrina ou cianoacrilato. Estes agentes são injetados no interior da lesão, solidificando imediatamente e promovendo a estabilização das estruturas a remover. Deste modo, diminuem também o risco de hemorragia durante a cirurgia.^{55,62}

Apesar da escleroterapia ser menos invasiva comparativamente à cirurgia, não se encontraram diferenças na eficácia entre ambas, sendo que a escolha do tratamento deve ser individualizada.^{4,63}

As doses dos agentes, a concentração e o número de sessões de tratamento dependem do local, tamanho da lesão e resposta à escleroterapia, sendo, por isso muito variáveis.^{10,13}

Nas lesões macrocísticas, o agente é injetado no cisto após aspiração. Normalmente, o volume de esclerosante injetado corresponde a cerca de 50 a 75% do volume aspirado, para

evitar extravasamento e rutura do cisto. Nas lesões microcísticas é diretamente injetado nos tecidos anormais. Nas lesões mais profundas é utilizada injeção ecoguiada.^{4,10,11,13,25,33}

A fluoroscopia é utilizada para monitorizar a ocorrência de extravasamento de conteúdo para os tecidos normais envolventes e avaliar o tratamento adequado das lesões em causa.^{4,13,32} Para avaliar a adequada distribuição do agente esclerosante utiliza-se TC de baixa dose. Um recente avanço tecnológico sugere a utilização de técnica de fusão da RMN com fluoroscopia, o que permite a visualização do preenchimento da lesão, evitando a TC pós-procedimento.⁴

O procedimento normalmente é realizado sob anestesia geral, mas pode ser realizado sob anestesia local com lidocaína a 2% - quando não é possível anestesia geral ou em lesões mais superficiais.^{10,25,33} A escolha do tipo de anestesia para a realização da escleroterapia é crucial. A entubação orotraqueal não só é difícil em pacientes com lesões extensas da boca e base da língua, como pode agravar o edema e a dispneia. Antibióticos profiláticos podem estar indicados em locais onde seja difícil assegurar uma técnica estéril (língua e pavimento bucal).⁴ Em lesões orbitárias ou da via aérea é utilizada dexametasona antes da administração do esclerosante para diminuir o edema.^{4,10,33}

A primeira avaliação da resposta ao tratamento é, geralmente, realizada entre as 6 e as 12 semanas. As observações subsequentes são efetuadas em intervalos de tempo variáveis, consoante a resposta inicial, a clínica do doente e o agente utilizado. Esta avaliação tem por base a redução do tamanho das lesões (resposta excelente – redução > 90%, resposta boa - redução entre 50 e 90%, pouca resposta redução < 50%) e a eventual melhoria de sinais e sintomas.^{4,10,11,40} O tamanho da lesão é avaliado com uma fita métrica e ecografia, ou se disponível com RMN.^{4,10,25,33} Lesões que envolvam a via aérea podem ser avaliadas com recurso a nasofaringolaringoscopia.³⁸

Esta combinação da escleroterapia com a técnica de laringoscopia e nasofaringoscopia, permite a injeção transmucosa do agente esclerosante e tem um papel importante em lesões de difícil acesso por via percutânea: lesões da nasofaringe, hipofaringe, valécula, espaço retrofaríngeo e laringe.³⁸

Apesar de serem lesões benignas, a abordagem das MLs extensas da cabeça e do pescoço, pode constituir um desafio. Com o crescimento das lesões, podem ocorrer infeções respiratórias superiores e dificuldades respiratórias. Deste modo, a escleroterapia desta região requer especial cuidado e um plano apropriado, visto que ocorre edema local significativo após o tratamento.^{2,64}

Eliasson *et al* verificaram que nestes casos os doentes necessitam de entubação mais prolongada, tendo sido descritas algumas complicações com necessidade de traqueostomia.² Esta assegura a patência da via aérea, mas pode implicar outros riscos: descanulação acidental, obstrução mucosa, criação de falso trajeto, celulite, formação de granulomas ou

fístulas. Para além disso, o estigma social e os cuidados diários, podem ser um problema para as crianças e famílias.² Desta forma, é importante tentar evitar um compromisso maior da via aérea e consequente traqueostomia.

Chen *et al*/propuseram em 2017 um protocolo para prevenir a utilização da traqueostomia. Um grupo de quinze crianças com MLs extensas da cabeça e pescoço foram submetidas a escleroterapia com bleomicina. Nas lesões microcísticas trataram-se primeiro as lesões mais afastadas da via aérea e nas mistas tratou-se primeiro o componente macrocístico, dado que as lesões microcísticas estão associadas a maior edema. Todas as crianças apresentaram redução de pelo menos 50% do tamanho da lesão, sendo que 20% apresentou desaparecimento completo da ML. Metade dos doentes com lesões microcísticas apresentaram agravamento do edema e dificuldades respiratórias mais severas. Não ocorreu obstrução da via aérea, nem foi necessária traqueostomia em nenhum caso.⁶⁵

Em casos de doença bilateral, cada lado é tratado em tempo diferente, de modo a diminuir o risco de edema e compromisso da via aérea.³⁸

Esta opção terapêutica tem a desvantagem de não poder ser utilizada quando as lesões são muito profundas ou envolvem estruturas vasculares e nervosas importantes. Por outro lado, em lesões muito difusas ou com numerosos cistos, pode ser difícil a sua aplicação.^{24,42}

4.2.3 TRATAMENTO MÉDICO

SIROLIMUS

Recentemente, os inibidores do alvo mamífero da rapamicina (mTOR) têm sido uma opção no tratamento das MLs. Com uma crescente utilização, estes agentes são uma alternativa nas malformações complexas que não respondem à escleroterapia ou recidivam após cirurgia, malformações mais extensas que afetam estruturas importantes e em malformações complexas com afeção visceral.^{21,22,28,31}

A mTOR é uma serina/treonina proteína quinase regulada pela fosfoinosítídeo 3-quinase (PI3K) e pela proteína quinase B (Akt). A via PI3K/Akt/mTOR é a base da proliferação celular e aumento da expressão do fator de crescimento endotelial (VEGF), regulando a angiogénese e linfangiogénese.^{7,15,21,28,31,43} Os inibidores do mTOR bloqueiam a síntese proteica e, ao impedirem a acumulação do fator indutor de hipoxia 1-alfa, inibem a angiogénese induzida pela hipoxia. Para além disso, bloqueiam a diferenciação endotelial e a reparação vascular.^{21,28} O mais conhecido é a rapamicina (sirolimus) e seus análogos (temsirolimus, everolimus e deforolimus). Os últimos apresentam melhores características farmacocinéticas que a rapamicina, nomeadamente no que diz respeito à toxicidade, estabilidade físico-química e biodisponibilidade.^{28,66}

O sirolimus é uma lactona macrocíclica produzida pelo *Streptomyces hygroscopicus*, descoberta pela primeira vez em 1970 como antifúngica e utilizada como imunossupressor

em 1990. É bastante utilizada na prevenção da rejeição de órgão, após transplante renal em crianças com menos de treze anos, com indicação aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA).^{7,28} Atualmente tem ainda indicações limitadas em sarcomas ósseos e de tecidos moles, linfomas avançados, tumores neuroendócrinos, tumor de células renais, esclerose tuberosa, uveíte e β -talassémia.²⁸

Estudos genéticos recentes evidenciam a presença de mutações somáticas na PIK3CA - subunidade catalítica da PI3K - em MLs isoladas e sindrômicas. Isto pode explicar o mecanismo de ação do sirolimus e permitir um futuro tratamento baseado na genética.^{31,43}

Um ensaio clínico prospectivo de fase II, realizado por Adams *et al*, demonstrou que o sirolimus é bem tolerado e eficaz no tratamento de anomalias vasculares complicadas.⁶⁷ Desde então, inúmeros estudos têm sido publicados, demonstrando a eficácia do sirolimus nas malformações com componente linfática. Tanto no tratamento de malformações císticas comuns, como em anomalias linfáticas difusas, este agente apresentou uma resposta bem-sucedida, com redução dos sintomas.^{24,28,47} Verificou-se ainda uma redução no tamanho das malformações, observada não só no exame físico, mas também nos exames de imagem. Ocorreu uma redução global da lesão, uma redução do diâmetro dos cistos e uma involução global de composição macrocística para microcística.²⁴

Yesil *et al* descreveram um caso de macroglossia linfangiomatosa tratada com sirolimus. Quando as lesões afetam o triângulo anterior do pescoço e o compartimento suprahiodeu, pode haver envolvimento da língua e conseqüentemente macroglossia, com dificuldade na alimentação. Visto tratar-se de uma lesão difusa, a excisão cirúrgica não foi possível. Após o tratamento com sirolimus, o tamanho da lesão diminuiu para metade e a criança passou a ter capacidade para mastigar alimentos sólidos.²¹

A dose, o tempo de tratamento, bem como a necessidade de redução gradual não estão definidos.²⁸ Nas MLs a dose utilizada é frequentemente de 0.8 mg/m²/12h (1.6 mg/m²/24h). Na transplantação renal é administrada uma dose de carga de 3 mg/m²/24h seguida de uma dose de manutenção de 1 mg/m²/24h. No âmbito da transplantação, o sirolimus é associado à ciclosporina que promove a sua absorção, sendo necessária uma dose mais alta nas MLs. Nestas anomalias os níveis de sirolimus devem manter-se entre 5 a 15 ng/ml.^{21,24,28,43,68}

Relativamente a efeitos adversos, registaram-se casos de astenia, rash, edema, náuseas, hiperglicemia, hiperlipidemia (LDL, triglicéridos) com necessidade de estatinas, aumento transitório das transaminases e fosfatase alcalina, anemia, linfopenia, trombocitopenia, hipofosfatemia, mucosite e serosite. Mais raramente, pode estar associado a efeitos mais graves como infeções e alterações cardíacas.^{4,24,28} Podem ocorrer reações de toxicidade raras, normalmente associadas a níveis supratrapêuticos.⁴³

O uso de sirolimus tópico parece ter também uma resposta positiva. A sua aplicação tópica no tratamento de MLs foi pela primeira vez documentada por Garcia *et al* em 2017,

descrevendo dois casos tratados com rapamicina tópica a 1%. Nesta experiência verificou-se uma redução do tamanho e desconforto provocados pelas lesões, bem como da ocorrência de hemorragia e infecção associadas. A duração do tratamento correspondeu à melhoria das lesões e não se verificaram quaisquer efeitos adversos.⁷ Por outro lado, existem descrições do uso tópico deste agente noutras patologias (angiofibroma facial, malformações capilares). A aplicação tópica evita os efeitos colaterais associados à via sistémica (cefaleias, mucosites, hipercolesterolemia, elevação das transaminases, neutropenia e infeções). O único efeito descrito neste tipo de administração foi a irritação local.⁷

O sirolimus é facilmente administrado pelos pais, com boa adesão pelo esquema terapêutico confortável (duas tomas diárias) que apresenta. Inicialmente, os níveis séricos são avaliados semanalmente. Quando estáveis, a avaliação é feita a cada duas semanas e depois mensalmente. A monitorização mensal implica também estudo analítico com hemograma e leucograma, função renal (creatinina e azotemia), transaminases, bilirrubina, ionograma, proteínas totais, colesterol LDL e HDL, triglicéridos e proteína C-reativa. Devem ser realizadas urocultura e hemocultura sempre que haja sinais de infecção ou surjam novos sintomas. No *follow-up* recomenda-se a realização de ecografias seriadas, com intervalo de tempo dependente dos achados imagiológicos e RMN com contraste aos 3, 6 e 12 meses de tratamento.^{22,24,43,48}

A monitorização da resposta ao tratamento pode ser melhorada com a utilização de sistemas de análise 3D. Em 2013, Baynam *et al* descreveram um caso de ML tratada com sirolimus e monitorizada através dum sistema de análise facial 3D. A análise foi feita no início do tratamento, após 3 e 6 meses. As avaliações da harmonia facial (dismorfometria; sobreposição normal equivalente / apresentação do paciente) demarcaram claramente edemas faciais associados à ML. A avaliação 3D ao longo do tratamento demonstrou uma moderada redução desse edema. Clinicamente, a melhoria parecia mais acentuada do que a verificada pelo sistema. Deste modo, esta técnica permite avaliar de forma mais exata os diferentes graus de resposta ao tratamento e conhecer melhor a arquitetura dos compartimentos linfovasculares, através distribuição da alteração morfológica da superfície facial.⁶⁸

Os estudos publicados admitem *follow-up* limitados, e reforçam a necessidade de mais tempo para verificar eventuais complicações.^{24,31} Por outro lado, visto que a maioria das lesões tratadas com sirolimus foram refratárias a outros tratamentos, é difícil avaliar a resposta que têm ao sirolimus, isoladamente.³¹ Ainda assim, o tratamento médico é uma boa opção em lesões infiltrativas, envolvendo estruturas importantes ou com numerosos cistos, em que a cirurgia ou escleroterapia não estão indicadas ou não foram bem sucedidas.^{21,24,28,31,48} Se níveis terapêuticos mantidos, verificou-se particularmente eficaz em lesões microcísticas e

mistas, refratárias à escleroterapia.^{21,31} Em lesões de grandes dimensões pode ser considerada a intervenção cirúrgica prévia para redução do volume.²⁴

SILDENAFIL

Recentemente, os inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5) têm sido bem-sucedidos no tratamento das MLs, mostrando-se como potencial alternativa em pacientes que não são candidatos a cirurgia ou escleroterapia, ou em lesões refratárias a esses tratamentos.⁵

Autores sugerem que a dilatação dos cistos das MLs resulte da contração da camada muscular dos canais vasculares. A inibição da PDE-5 causa vasodilatação, através da diminuição da contratilidade da camada muscular dos vasos. Ao relaxar o músculo liso, o sildenafil permite o colapso dos espaços císticos. Por outro lado, mobiliza as células linfáticas progenitoras normais a reduzirem a disfunção endotelial associada às MLs.^{5,42}

Os potenciais benefícios do sildenafil foram evidenciados em 2012, por Swetman *et al*, quando uma criança foi tratada com sildenafil para a hipertensão pulmonar e apresentou, simultaneamente, melhoria dos linfangiomas que apresentava no braço e tórax. Desde então, este agente tem sido investigado para o tratamento das MLs.⁶⁹

As doses administradas baseiam-se nas orientações da EMA: se o peso do doente for superior a 20 Kg, a dose deve ser de 20 mg 3id (60 mg/dia); se o peso for entre 8 e 20 Kg, a dose deve ser de 10 mg 3id (30 mg/dia).⁷⁰

Gandhi *et al* descreveram dois casos de linfangioma orbitário com resposta ao sildenafil. O primeiro caso é relativo a uma criança já submetida a dez intervenções cirúrgicas, a fim de melhorar a ptose e evitar o comprometimento visual relacionados com a lesão. A criança iniciou tratamento com sildenafil 1mg/kg/dia que aumentou para 3mg/kg/dia nos 2 primeiros meses. Em 5 meses verificou-se redução da ptose e do edema. O segundo caso refere-se a uma criança com um linfangioma orbitário e intracraniano que já tinha realizado vários tratamentos com escleroterapia. Esta, iniciou tratamento com sildenafil na dose 20 mg 3 id, apresentando melhoria do edema e dor após 8 semanas de tratamento. Este é o primeiro caso de uma criança cuja lesão respondeu ao tratamento vários anos após o tratamento cirúrgico (os casos relatados anteriormente tinham entre 10 semanas a 15 meses).⁴²

Os linfangiomas orbitários surgem mais frequentemente na infância e causam sintomas como proptose, ptose e neuropatia ótica. O tratamento precoce é fundamental para preservar a visão e evitar o desenvolvimento de ambliopia. A escleroterapia, apesar de eficaz no tratamento destas lesões, pode ser difícil de realizar dada a profundidade das mesmas. A radiofrequência apresenta resultados muito demorados. A cirurgia está associada a difícil ressecção, com altas taxas de recorrência e hemorragia. Deste modo, o sildenafil apresenta-se como um tratamento inovador deste tipo de linfangiomas.⁴²

Tu *et al* realizaram, em 2017, o primeiro estudo com longo período de *follow-up* (4 anos) em dez crianças com MLs tratadas com sildenafil. Foram avaliadas no que diz respeito ao tamanho da lesão e qualidade de vida após o tratamento. Metade dos doentes apresentou uma melhoria. A reduzida taxa de resposta foi atribuída à progressão da própria doença e ao longo período de *follow-up*. Todavia, mesmo os pais que reportaram pouca melhoria recomendam o tratamento com sildenafil a outras crianças com MLs - provavelmente pelos baixos riscos e boa tolerância associados.⁵

O sildenafil parece ter um efeito sinérgico no tratamento geral das MLs.⁵ Tu *et al* verificaram uma melhor resposta a tratamentos posteriores de escleroterapia, cirurgia e sirolimus em crianças com lesões, inicialmente refratárias a estes tratamentos.⁵

Os efeitos adversos descritos na literatura são mínimos e incluem: febre, *flushing*, náuseas, epistáxis, tosse, rinorreia, ereções prolongadas, diarreia.⁷⁰ Alguns estudos não descrevem qualquer efeito secundário.^{5,42,69}

Apesar de resultados promissores, muitas questões continuam em aberto: a dose ótima, o tempo adequado de tratamento, a taxa de recidiva após descontinuação e o papel do sildenafil como adjuvante após intervenções cirúrgicas.^{5,42}

4.2.4 ABLAÇÃO POR LASER

O tratamento com laser pode ser uma opção nas MLs superficiais e localizadas em superfícies mucosas ou pele.^{2,10,14}

As modalidades utilizadas incluem laser de CO₂, laser *Nd-YAG* e laser *V-beam*. Foram descritas taxas de sucesso muito variáveis, mas o risco de recidiva é muito elevado.^{2,10,14}

Em 2010, Aclole *et al* descreveram o sucesso desta técnica no tratamento de linfangiomas orais.¹⁷ O laser de CO₂ é um dos mais utilizados na cavidade oral,^{17,36} devido à sua afinidade pela água e grande absorção pela mucosa oral.¹⁷

Em 2015 Norris *et al* descreveram a utilização de laser de *Nd-YAG* no tratamento de uma lesão venolinfática.³⁰

Os benefícios do laser de CO₂ incluem: a coagulação de pequenos vasos sanguíneos e linfáticos, permitindo um campo cirúrgico mais limpo; a redução da dor pós-procedimento; a diminuição do desconforto associado à formação de neuromas nas terminações nervosas; a esterilização imediata da superfície da ferida devido à alta temperatura gerada durante a irradiação e uma cicatrização mínima da ferida, ultrapassando a necessidade de suturas.¹⁷

As desvantagens desta técnica estão relacionadas com o ligeiro atraso da cicatrização, o alto custo e a necessidade de um profissional com grande experiência que possa realizá-la.¹⁷

Wiegand *et al* referem que a utilização de laser está associada a uma cicatrização mal definida, o que pode dificultar a realização de uma cirurgia posterior, se necessário.³⁵

4.2.5 ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA

A ARF (ablação por radiofrequência) tem sido descrita como uma opção de tratamento alternativa. Parece ser promissora no tratamento de MLs microcísticas, difíceis de tratar por escleroterapia e em lesões submucosas.^{4,10,40}

Esta terapêutica, baseada no calor, é realizada com uma sonda percutânea e orientada imagiologicamente, causando fibrose das lesões. Frequentemente, a abordagem terapêutica de lesões complexas pressupõe o tratamento das lesões maiores com escleroterapia, seguido do tratamento do componente residual com ARF.⁴⁰

Nos casos descritos verificaram-se alguns efeitos: dor, edema, ulceração e hipopigmentação.^{4,40} Ainda assim, esta técnica continua a ser menos invasiva e dolorosa que a cirurgia.¹⁴

4.3 LIMITAÇÕES

A literatura da última década corresponde, em grande parte, a estudos observacionais descritivos e a casos clínicos. A maioria dos artigos incluídos na revisão (28) são estudos observacionais não comparativos de casos e séries clínicas, com um nível 4 de evidência, com base na Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.⁷¹ Desta forma, a capacidade de comparação entre os diferentes métodos terapêuticos utilizados é de certa forma limitada.

Ao longo da pesquisa bibliográfica para a realização desta revisão sistemática observou-se que alguns artigos publicados, além de incluírem malformações linfáticas puras ou combinadas, incluíam também outro tipo de malformações vasculares sem qualquer componente linfática. Na impossibilidade de discriminar ambas as condições, essas publicações foram excluídas da revisão.

Relativamente à idade, foram incluídos 3 artigos que estudaram crianças e adultos simultaneamente, sem possibilidade de extração da informação relativa à idade pediátrica.

Na maioria da literatura, os casos incluídos referem-se a doentes que já realizaram outros tratamentos previamente ou irão realizar mais do que um tipo de tratamento. Não sendo possível, nalguns casos, avaliar a resposta a uma terapêutica isoladamente, os resultados descritos pelos próprios autores podem apresentar-se parcialmente enviesados.

Muitos estudos reconhecem um tempo de *follow-up* reduzido, condicionante da avaliação de complicações que possam ocorrer a longo-prazo (24 dos 53 artigos da revisão apresentaram pacientes com *follow-up* inferior a 1 ano).

5. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática identificou 53 estudos publicados entre 2010 e final de 2019, os quais descreveram as diferentes abordagens terapêuticas atualmente utilizadas nas MLs complexas na criança.

Com este trabalho conclui-se que os métodos terapêuticos menos invasivos como a escleroterapia e tratamento médico ganharam avanço relativamente à cirurgia. Muitas vezes é impossível a ressecção completa, verificando-se recidiva das lesões. Por outro lado, a cirurgia associa-se a inúmeras complicações como infecção, hemorragia e lesão nervosa. Contudo, reforça-se a necessidade de intervenção urgente, em situações graves, tal como o compromisso respiratório ou visual e quadros de ventre agudo.

A escleroterapia tem resultados positivos em lesões macrocísticas, mas os efeitos adversos associados, bem como a resposta ao tratamento, dependem do agente utilizado.

Destaca-se a crescente utilização do sirolimus, com resultados bem-sucedidos em malformações extensas e refratárias a outros tratamentos. Segundo a literatura, evidencia boa adesão terapêutica, eficácia e segurança. Os estudos publicados admitem tempos de *follow-up* limitados, e reforçam a necessidade de mais tempo para verificar eventuais complicações que possam surgir.

Outras alternativas, principalmente em lesões de pequenas dimensões ou nas mucosas são a ablação por laser ou radiofrequência.

A abordagem destas anomalias deve ser multidisciplinar e individualizada. Nem sempre é necessário intervir, estando a observação indicada em casos selecionados.

Deste modo, a análise da literatura não permite uma conclusão robusta relativamente a cada uma das opções terapêuticas disponíveis. Todos os métodos de tratamento apresentam indicações e características próprias, que devem ser consideradas na decisão terapêutica.

São necessárias mais evidências e estudos de maior qualidade, com maior tempo de *follow-up* e maior amostra populacional, que possam esclarecer as dúvidas atuais e permitam otimizar a utilização de cada tipo de tratamento.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Maria Francelina Lopes expresso a minha gratidão pela sua sábia orientação. Agradeço as sugestões valiosas e os conhecimentos que me transmitiu, sem os quais jamais seria possível a realização deste trabalho.

À Dra. Inês Pessanha agradeço a enorme disponibilidade e dedicação. Um obrigada pelas horas despendidas e pelas palavras de incentivo nas alturas de maior dificuldade.

À Dra. Cláudia Piedade, um obrigada pelo apoio prestado na realização deste trabalho.

Ao João, agradeço a paciência ilimitada e força transmitida durante este processo.

Por último, mas mais importante, um enorme e sentido obrigada aos meus pais, Maria e Luís, à minha irmã Beatriz e ao meu tio Américo pelo apoio e suporte incondicionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ISSVA. Classification of vascular anomalies [Internet]. Melbourne: International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2018 [cited 2019 Dec]. Available from: <https://www.issva.org/classification>
2. Eliasson JJ, Weiss I, Høgevoid HE, Oliver N, Andersen R, Try K, et al. An 8-year population description from a national treatment centre on lymphatic malformations. *J Plast Surg Hand Surg*. 2017; 51(4):280–5.
3. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren* 2018; 190(9):825–35.
4. Acord M, Srinivasan AS, Cahill AM. Percutaneous Treatment of Lymphatic Malformations. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016; 19(4):305–11.
5. Tu JH, Tafoya E, Jeng M, Teng JM. Long-Term Follow-Up of Lymphatic Malformations in Children Treated with Sildenafil. *Pediatr Dermatol*. 2017; 34(5):559–65.
6. Laviv A, Maly A, Abu-Tair J. Large facial lymphatic malformation treatment using sclerosing agent followed by surgical resection: clinical and pathology report. *Oral Maxillofac Surg*. 2017; 21(3):363–9.
7. Garcia-Montero P, Del Boz J, Sanchez-Martinez M, Santos IME, Baselga E. Microcystic lymphatic malformation successfully treated with topical rapamycin. *Pediatrics*. 2017; 139(5): e20162105.
8. Hoff SR, Rastatter JC, Richter GT. Head and neck vascular lesions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015; 48(1):29–45.
9. Benazzou S, Boulaadas M, Essakalli L. Giant pediatric cervicofacial lymphatic malformations. *J Craniofac Surg*. 2013; 24(4):1307–9.
10. Yang Y, Sun M, Ma Q, Cheng X, Ao J, Tian L, et al. Bleomycin A5 sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *J Vasc Surg*. 2011; 53(1):150–5.

11. Impellizzeri P, Romeo C, Borruto FA, Granata F, Scalfari G, Saverio De Ponte F, et al. Sclerotherapy for cervical cystic lymphatic malformations in children. Our experience with computed tomography-guided 98% sterile ethanol insertion and a review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2010; 45(12):2473–8.
12. Christison-Lagay E. Complications in head and neck surgery. *Semin Pediatr Surg.* 2016; 25(6):338–46.
13. Ramesh S, Duckwiler G, Goldberg RA, Rootman DB. Multimodality Management of Complex Periorbital Venolymphatic Malformations. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2019; 35(4):387–98.
14. Cheng LH, Lee JC, Kao CH, Shi ZP, Lin YS. Lymphangiomatous macroglossia associated with extensive cervicomedial cystic hygromas. *J Chinese Med Assoc.* 2013; 76(11):653–6.
15. Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: A monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1):1–13.
16. Eivazi B, Wiegand S, Negm H, Teymoortash A, Schulze S, Bien S, et al. Orbital and periorbital vascular anomalies an approach to diagnosis and therapeutic concepts. *Acta Otolaryngol.* 2010; 130(8):942–51.
17. Aclole GT dos S, Aclole JM dos S, Soares LGP, Santos NRS, dos Santos JN, Pinheiro ALB. Surgical treatment of oral Lymphangiomas with CO2 laser: Report of two uncommon cases. *Braz Dent J.* 2010; 21(4):365–9.
18. Maruani A, Brown S, Lorette G, Pondaven-Letourmy S, Herbreteau D, Eisenbaum A. Lack of effect of propranolol in the treatment of lymphangioma in two children. *Pediatr Dermatol.* 2013; 30(3):383–5.
19. Bjorklund KA, Billmire DA. Mandibular body resection and setback for severe malocclusion in lymphatic malformations. *J Craniofac Surg.* 2016; 27(3):724–6.

20. Haricharan RN, Nawaz M, Bettolli M, Ferretti E. Antenatal hemorrhage of a cervical lymphatic malformation presenting as a draining neck mass: An unusual presentation. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014; 7(1):81–4.
21. Yesil S, Bozkurt C, Tanyildiz HG, Tekgunduz SA, Candir MO, Toprak S, et al. Successful Treatment of Macroglossia Due to Lymphatic Malformation with Sirolimus. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015; 124(10):820–3.
22. Berger R. Nursing Implications for the Management of Lymphatic Malformation in Children. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2017; 34(2):115–21.
23. Nam SH, Kwon KA. Treatment of giant cervico-mediastinal lymphatic malformations: A case series. *J Med Case Rep.* 2018; 12(1):1–5.
24. Amodeo I, Colnaghi M, Raffaelli G, Cavallaro G, Ciralli F, Gangi S, et al. The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: Four case reports and update of medical therapy. *Med (United States).* 2017; 96(51):e8871.
25. Niramis R, Watanatittan S, Rattanasuwan T. Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection: Experience in 70 patients. *Eur J Pediatr Surg.* 2010; 20(3):178–82.
26. Alexander MD, McTaggart RA, Choudhri OA, et al. Percutaneous sclerotherapy with ethanolamine oleate for lymphatic malformations of the head and neck. *Journal of NeuroInterventional Surgery.* 2014; 6(9):691-694.
27. Lorette G, Vaillant L, Wiersbicka E, Herbreteau D. Malformations lymphatiques kystiques cutanées localisées (ou lymphangiomes cutanés). *Press Medicale.* 2010; 39(12):1309–14.
28. Triana, P., Dore, M., Cerezo, V.N., Cervantes, M., Sánchez, A.V., Ferrero, M.M. et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. *Eur J Pediatr Surg.* 2017; 27(1): 86–9025.
29. Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, et al. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. *Surg Today.* 2018; 48(7):716–25.

30. Norris AK, Richter GT, Canon S. Multidisciplinary Management of Complex Vascular Malformation Invading Bladder Wall. *Urology*. 2015; 85(5):1183–5.
31. Alemi AS, Rosbe KW, Chan DK, Meyer AK. Airway response to sirolimus therapy for the treatment of complex pediatric lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79(12):2466–9.
32. Schwanke TW, Oomen KPQ, April MM, Ward RF, Modi VK. Floor of mouth masses in children: Proposal of a new algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013; 77(9):1489–94.
33. Abdelaziz O, Hassan F, Elessawy K, Emad-Eldin S, Essawy R El. Image-Guided Percutaneous Bleomycin and Bevacizumab Sclerotherapy of Orbital Lymphatic Malformations in Children. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019; 42(3):433–40.
34. Kim SY, Lee S, Seo JM, Lim SY. Postoperative adjuvant OK-432 sclerotherapy for treatment of cervicofacial lymphatic malformations: An outcomes comparison. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79(4):570–5.
35. Wiegand S, Zimmermann AP, Eivazi B, Sesterhenn AM, Werner JA. Lymphatic malformations involving the parotid gland. *Eur J Pediatr Surg*. 2011; 21(4):242–5.
36. Bajaj Y, Hewitt R, Ifeacho S, Hartley BEJ. Surgical excision as primary treatment modality for extensive cervicofacial lymphatic malformations in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011; 75(5):673–7.
37. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62(10):e1–34.
38. Oomen KPQ, Paramasivam S, Waner M, Niimi Y, Fifi JT, Berenstein A, et al. Endoscopic transmucosal direct puncture sclerotherapy for management of airway vascular malformations. *Laryngoscope*. 2016; 126(1):205–11.
39. Xu Y, Xu D, Chen Z. Giant lymphatic malformations of the mediastinum in children: Report of three cases. *Clin Imaging*. 2012; 36(5):606–8.

40. Khunger N, Pahwa M. Microcystic lymphatic malformation (lymphangioma circumscriptum) treated using a minimally invasive technique of radiofrequency ablation and sclerotherapy. *Dermatologic Surg.* 2010; 36(11):1711–7.
41. Patel KC, Kalantzis G, El-Hindy N, Chang BY. Sclerotherapy for orbital lymphangioma- case series and literature review. *In Vivo (Brooklyn).* 2017; 31(2):263–6.
42. Gandhi NG, Lin LK, O’Hara M. Sildenafil for pediatric orbital lymphangioma. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(9):1228–30.
43. Ricci KW, Hammill AM, Mobberley-Schuman P, Nelson SC, Blatt J, Bender JLG, et al. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham–Stout disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2019; 66(5):1–8.
44. Ngo AV, Winant AJ, Lee EY, Phillips GS. Strategies for Reducing Radiation Dose in CT for Pediatric Patients: How We Do It. *Semin Roentgenol.* 2018; 53(2):124–31.
45. Rami M, Mahmoudi A, Madi A El, Khalid, Khattala, Afifi MA, et al. Giant cystic lymphangioma of the mesentery: Varied clinical presentation of 3 cases. *Pan Afr Med J.* 2012; 12(1):1–9.
46. Khattala K, Rami M, Elmadi A, Mahmoudi A, Bouabdallah Y. Giant cystic lymphangioma of the small bowel mesentery: case report. *Pan Afr Med J.* 2011; 9: 46.
47. Dvorakova V, Rea D, O’Regan GM, Irvine AD. Generalized lymphatic anomaly successfully treated with long-term, low-dose sirolimus. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35(4):533–4.
48. Vlahovic AM, Vlahovic NS, Haxhija EQ. Sirolimus for the treatment of a massive capillary-lymphatico-venous malformation: A case report. *Pediatrics.* 2015; 136(2):e513–6.
49. Lazar DA, Olutoye OO, Moise KJ, Ivey RT, Johnson A, Ayres N, et al. Ex-utero intrapartum treatment procedure for giant neck masses - Fetal and maternal outcomes. *J Pediatr Surg.* 2011; 46(5):817–22.

50. Sierre, S., Teplisky, D., & Lipsich, J. Vascular malformations: an update on imaging and management. *Archivos argentinos de pediatria*. 2016; 114(2):167-76.
51. Lianne M. de Serres, Kathleen C. Y. Sie MAR. Malformations of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:577–83.
52. Wittekindt C, Michel O, Streppel M, Roth B, Quante G, Beutner D, et al. Lymphatic malformations of the head and neck: Introduction of a disease score for children, Cologne Disease Score (CDS). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70(7):1205–12.
53. Katz MS, Finck CM, Schwartz MZ, Moront ML, Prasad R, Timmapuri SJ, et al. Vacuum-assisted closure in the treatment of extensive lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 2012; 47(2):367–70.
54. Kokhanovsky N, Nachtigal A, Reindorp N, Shinhar D, Zeina AR. Giant omental hemorrhagic cyst presenting as acute hemorrhagic anemia in a 21-month-old infant. *Pediatr Emerg Care*. 2014; 30(3):188–90.
55. Tandon A, Jones S, Valenzuela AA. Combined surgical and sclerotherapy for an extensive venous-lymphatic orbital anomaly. *J AAPOS*. 2013; 17(4):434–6.
56. Niu Z Bin, Hou Y, Sun RG, Chen H, Yang Y. Cystic lymphatic malformation of bladder presenting as a pelvic mass. *J Pediatr Surg*. 2011; 46(6):1284–7.
57. Moulin L, Rumbo C, Romero P, Pedraza N, Garcia Hervá D, Orce G, et al. Case Report: Multivisceral Transplantation for an Extensive Cystic Lymphangioma of the Mesenteric Root. *Transplant Proc*. 2016; 48(2):543–5.
58. Son TN, Liem NT. Laparoscopic management of abdominal lymphatic cyst in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2012; 22(5):505–7.
59. Hwang J, Lee YK, Burm JS. Treatment of Tongue Lymphangioma with Intralesional Combination Injection of Steroid, Bleomycin and Bevacizumab. *Arch Craniofacial Surg*. 2017; 18(1):54–8.
60. Sainsbury DCG, Kessell G, Fall AJ, Hampton FJ, Guhan A, Muir T. Intralesional bleomycin injection treatment for vascular birthmarks: A 5-year experience at a single

- United Kingdom unit. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127(5):2031–44.
61. Bal HS, Jehangir S, Kurian JJ. A giant lymphangioma of the body wall in a child: a heavy companion. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014:bcr2014206216.
 62. Boulos PR, Harissi-Dagher M, Kavalec C, Hardy I, Codère F. Intralesional injection of Tisseel fibrin glue for resection of lymphangiomas and other thin-walled orbital cysts. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2005; 21(3):171–6.
 63. Balakrishnan K, Menezes MD, Chen BS, Magit AE, Perkins JA. Primary surgery vs primary sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2014; 140(1):41–5.
 64. Kang Y, Ma Y, Jiang X, Lin X, Zhao F. Fetal giant right cervical cyst causing severe tracheal compression: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(31):e16670. d
 65. Chen AW, Wang T, Huang YY, Liu SH. Multistage Sclerotherapy for Extensive Lymphatic Malformations With Airway Involvement in Infant: A Protocol to Prevent Tracheotomy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 75(9):1882–90.
 66. Zhang YJ, Duan Y, Zheng XFS. Targeting the mTOR kinase domain: The second generation of mTOR inhibitors. *Drug Discov Today*. 2011; 16(7–8):325–31.
 67. Adams, D.M., Trenor, C. C., Hammill, A. M., et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2016; 137(2).
 68. Baynam GS, Walters M, Dawkins H, Bellgard M, Halbert AR, Claes P. Objective monitoring of mTOR inhibitor therapy by three-dimensional facial analysis. *Twin Res Hum Genet*. 2013; 16(4):840–4.
 69. Swetman GL, Berk DR, Vasanaawala SS, Feinstein JA, Lane AT, Bruckner AL. Sildenafil for severe lymphatic malformations. *N Engl J Med [Internet]*. 2012; 366(4):384–6.
 70. Danial C, Tichy AL, Tariq U, Swetman GL, Khuu P, Leung TH, et al. An open-label study to evaluate sildenafil for the treatment of lymphatic malformations. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(6):1050–7.

71. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2 [Internet]. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford: 2011 [cited 2019 Dec 31]. Available from: <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.