PATRICIA YUKO HIRAKI

**Estudo comparativo do uso de betabloqueador e
corticosteroide oral no tratamento do
hemangioma infantil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutora em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Dov Charles Goldenberg

**SÃO PAULO
2017**

“Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade”

Marie Curie
(1867-1934)

À minha família, em especial minha mãe Ruth Ishikawa e meu avô Mitsuru Hiraki, que me ensinaram, com apoio integral e carinho, a importância da educação, a ter persistência e dedicação no que se propõe a fazer.

Aos meus irmãos, Lenita, Hugo e Luisa que sempre me apoiaram na carreira e na vida incondicionalmente.

Aos pacientes por serem a principal inspiração deste estudo e aos seus responsáveis por confiarem na equipe e no projeto.

AGRADECIMENTOS

A execução dessa dissertação só foi possível graças a colaboração de diversas pessoas, a quem devo minha profunda gratidão, em especial:

Ao Prof. Dr. Dov Charles Goldenberg, orientador nesta tese, que me acompanha e orienta desde o início da minha formação na residência médica, onde este trabalho se iniciou e pelos constantes conhecimentos transmitidos e pelas oportunidades de crescimento sob sua tutela.

Ao Prof. Dr. Rolf Gemperli, Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e pela oportunidade concedida para a realização desta tese.

Ao Prof. Dr. Vicente Odone Filho, Professor Titular do Departamento de Pediatria da FMUSP na área de Onco-Hematologia e Chefe do Departamento de Pediatria da FMUSP, pela oportunidade de atender os pacientes do Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI).

A Prof. Dra. Lilian Maria Cristofani e Dra Maria Tereza de Assis Almeida, médicas Assistente do Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI) do Instituto da Criança do HC-FMUSP, pela colaboração e acompanhamento conjunto dos pacientes deste estudo.

Ao Márcio Carneiro, por me acompanhar, apoiar e zelar por mim com paciência e carinho.

Ao Dr. Rafael Tutihashi, grande amigo desde o início da faculdade, colaborador de fundamental importância na minha vida acadêmica, profissional e pessoal.

Aos cirurgiões e colegas, Sheila Mulatti, Melina Sakamoto, pela colaboração nesta tese e companheirismo presentes tanto na minha vida científica como na vida pessoal.

Às grandes amigas Dra. Cristiane Tsuboi e Dra. Camila Tanabe, que como irmãs sempre me suportam e me estimulam a estar sempre progredindo e superando adversidades.

Aos colegas e amigos Dr. Leandro Ejnisman, Dra. Rita Narikawa, Dra. Luisa Sugaya, que me incentivaram e apoiaram nesse projeto acadêmico, na vida profissional e pessoal.

Às amigas de infância e também acadêmicas, Ana Carolina Carmona Ribeiro, Paula Camargo e Tatiana Nolla pelo incentivo na carreira e apoio durante todos esses anos.

À Dra. Andrea Koga pelo auxílio na coleta e compilação de dados desta tese.

Aos colegas de trabalho, Dra. Simone Orpheu, Dr. Fábio Nakazato, Dr. Hélio Chida e Dra. Mônica do Amaral, que me ajudaram a ter tempo para me dedicar a esta tese.

Aos inúmeros residentes da cirurgia plástica e a oncologia pediátrica que acompanharam e ajudaram no seguimento dos pacientes incluídos nessa tese.

Ao Sr. Aristides Tadeu Correa, pelo auxílio no trabalho estatístico.

A secretária Sra. Eliane Falconi Gazetto pela paciência e orientação nas etapas burocráticas da pós-graduação.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos Históricos e Classificação	4
1.2	O Hemangioma Infantil.....	7
1.2.1	História natural	7
1.2.2	Quadro clínico	9
1.2.3	Patogênese	11
1.2.4	Exames complementares no diagnóstico do hemangioma infantil.....	16
1.2.5	Manejo do hemangioma infantil	18
1.2.4.1	Tratamento ativo	19
2	OBJETIVO.....	24
3	MÉTODOS	26
3.1	Tipo de Estudo	27
3.2	Desenho do Estudo	28
3.2.1	Elegibilidade.....	29
3.2.2	Critérios de inclusão.....	29
3.2.3	Critérios de exclusão.....	29
3.3	Coleta Inicial de Dados.....	30
3.4	Tratamento Clínico	32
3.5	Monitorização e Seguimento	32
3.5.1	Monitorização clínica.....	33
3.6	Critérios de Interrupção do Tratamento.....	33
3.7	Avaliação de Resultados	34
3.7.1	Avaliação de dados epidemiológicos	34
3.7.2	Avaliação da resposta ao tratamento	35
3.7.2.1	Avaliação quantitativa de medidas da lesão	35
3.7.2.2	Avaliação qualitativa por pares	36
3.8	Avaliação da Evolução Clínica	38
3.9	Avaliação de Eventos Adversos	38
3.10	Métodos de Avaliação Estatística.....	39
3.10.1	Descritiva	39
3.10.2	Inferencial.....	40

4	RESULTADOS.....	42
4.1	Epidemiologia da Amostra.....	43
4.2	Avaliação da Resposta ao Tratamento.....	46
4.2.1	Avaliação quantitativa	46
4.2.1.1	Medida de maior eixo.....	47
4.2.1.2	Medida de menor eixo.....	49
4.2.2	Avaliação por pares.....	52
4.2.2.1	Validação interna dos avaliadores	53
4.2.2.2	Análise da avaliação por pares	54
4.3	Evolução dos Parâmetros Clínicos.....	55
4.3.1	Peso.....	55
4.3.2	Pressão arterial.....	57
4.4.2.1	Pressão arterial sistólica	57
4.4.2.2	Pressão arterial diastólica	60
4.3.3	Frequência cardíaca.....	61
4.3.4	Saturação de oxigênio (SatO2)	63
4.4	Eventos Adversos.....	64
5	DISCUSSÃO	68
5.1	Epidemiologia da Amostra.....	71
5.2	Avaliação de Resposta ao Tratamento.....	73
5.2.1	Avaliação quantitativa	76
5.2.2	A avaliação por pares.....	77
5.3	Avaliação dos Parâmetros Clínicos.....	79
5.3.1	Peso.....	80
5.3.2	Parâmetros cardiovasculares.....	81
5.3.3	Parâmetros respiratórios	83
5.4	Eventos Adversos.....	84
5.5	Limitações do Presente Estudo.....	88
5.6	Considerações Finais	89
6	CONCLUSÕES	91
7	ANEXOS	93
8	REFERÊNCIAS.....	119
	APÊNDICE.....	132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATII	- Angiotensina tipo II
bFGF	- <i>Basic fibroblast growth factor</i>
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCI	- Coeficiente de correlação intraclasse
CTCAE	- <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
dp	- Desvio padrão
EA	- Evento adverso
EUA	- Estados Unidos da América
EVA	- Escala visual analógica
FC	- Frequência cardíaca
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FGFR-4	- <i>Fibroblast growth factor receptor 4</i>
GLUT-1	- Glucose transporter 1
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HemEC	- <i>Hemangioma-derived endothelial cells</i>
HI	- Hemangioma infantil
IC (95%)	- Índice de confiança
IMC	- Índice de massa corpórea
ISSVA	- <i>International Society for the Study of Vascular Anomalies</i>
ITACI-ICR	- Instituto de Tratamento do Câncer Infantil-Instituto da Criança
MEC	- Matriz extracelular
NICH	- <i>Non-involuting congenital hemangioma</i>
OPG	- Osteoprotegerin
PA	- Pressão arterial
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAS	- Pressão arterial sistólica

PCNA	- <i>Proliferating cell nuclear antigen</i>
PCVMCCs	- <i>Placental chorionic villous mesenchymal core cells</i>
PDGFR- β	- <i>Beta-type platelet-derived growth factor receptor</i>
PICH	- Hemangioma parcialmente involutivo
RICH	- <i>Rapidly involuting congenital hemangioma</i>
RNM	- Ressonância nuclear magnética
Sat O ₂	- Saturação de oxigênio
SRA	- Sistema renina angiotensina
TC	- Tomografia computadorizada
TIE2	- <i>Tyrosine kinase receptor for angiopoetin 2</i>
TNF	- <i>Tumor necrosis factor</i>
USG	- Ultrassom
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VEGF	- <i>Vascular endothelial growth factor</i>
VEGFR-3	- <i>Vascular endothelial growth factor receptor 3</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Evolução natural da dimensão do hemangioma infantil ao longo dos anos.....	8
Figura 2 -	Amostra de caso do grupo PRED (antes e após o tratamento)	52
Figura 3 -	Amostra de caso do grupo PROP (antes e após o tratamento)	52
Figura 4 -	Amostra de caso com aparência cushingoide após o tratamento com prednisona.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características epidemiológicas referente a idade e gênero dos grupos PRED e PROP	43
Tabela 2 - Dados perinatais (gestação e parto)	44
Tabela 3 - Frequência das localizações das lesões nos pacientes do grupo PRED E PROP	45
Tabela 4 - Complicações prévias ao tratamento associadas ao hemangioma infantil nos grupos PRED e PROP	45
Tabela 5 - Características das medidas do maior e do menor eixo, antes do tratamento, no grupo PRED e PROP	47
Tabela 6 - Análise de reprodutibilidade intra-avaliadores - CCI	53
Tabela 7 - Análise de reprodutibilidade entre avaliadores - CCI - independente do avaliador, por categoria avaliada.....	53
Tabela 8 - Comparações múltipla dos valores de PAS no grupo PRED, teste de Bonferroni, em destaque os valores de $p < 0,05$	60
Tabela 9 - Comparações múltipla dos valores de FC no grupo PROP, teste de Bonferroni, em destaque os valores de $p < 0,05$	63
Tabela 10 - Eventos clínicos adversos identificados nos pacientes do grupo PRED e do grupo PROP, classificados conforme sua gravidade baseada na classificação do CTACE	65
Tabela 11 - Pacientes dos grupos PRED e PROP que apresentaram ou não evento adverso, $p = 0,003$	67

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Avaliação das medidas do eixo maior, comparando o pré e o pós-tratamento, em cada grupo isoladamente.....	48
Gráfico 2 -	Comparação do índice de melhora entre os grupos após o tratamento.....	49
Gráfico 3 -	Avaliação das medidas do eixo menor, comparando o momento pré-tratamento e o momento pós-tratamento, em cada grupo independentemente	50
Gráfico 4 -	Comparação do índice de melhora entre os grupos após o tratamento.....	51
Gráfico 5 -	Comparação das médias dos três avaliadores, no grupo PRED e PROP, separada pelas categorias predeterminadas: volume, cor, acometimento funcional e aspecto geral. O escore varia de -10 a +10 conforme a EVA	54
Gráfico 6 -	Evolução do peso ao longo do tempo nos grupos PRED e PROP.....	55
Gráfico 7 -	Percentil de peso: avaliação do percentil de peso ao longo do tempo em cada grupo individualmente	56
Gráfico 8 -	Evolução da pressão arterial sistólica ao longo de oito semanas nos grupos PRED e PROP	57
Gráfico 9 -	Análise comparativa da pressão arterial sistólica entre os grupos PRED e PROP por semana de tratamento.....	58
Gráfico 10 -	Comparação de medidas da PAS, ao longo do tempo nos grupos PRED e PROP isoladamente	59
Gráfico 11 -	Evolução da pressão arterial diastólica ao longo de oito semanas nos grupos PRED e PROP	61
Gráfico 12 -	Evolução da frequência cardíaca ao longo de 8 semanas nos grupos PRED e PROP	61
Gráfico 13 -	Análise comparativa da frequência cardíaca entre os grupos PRED e PROP por semana de tratamento.....	62
Gráfico 14 -	Evolução da média da saturação de oxigênio ao longo de oito semanas nos grupos PRED e PROP.....	63
Gráfico 15 -	Distribuição de eventos adversos por grupo, conforme grau de gravidade.....	66

RESUMO

Hiraki PY. *Estudo comparativo do uso de betabloqueador e corticosteroide oral no tratamento do hemangioma infantil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: Hemangioma Infantil (HI) é o tumor vascular mais comum da infância. Em 1992 a *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) definiu o hemangioma infantil como tumor benigno de células endoteliais, com características clínicas, radiológicas e imuno-histoquímicas específicas. A origem do HI ainda é desconhecida. É sabido que apresentam potencial involutivo espontâneo e que o tratamento é indicado em 10% a 20% dos casos, podendo ter caráter emergencial ou eletivo. As indicações emergenciais compreendem situações de ameaça à função ou vida. As indicações eletivas são reservadas aos casos de hemangiomas localizados em áreas que podem levar à deformidade e/ou cicatriz permanente, quando apresentam complicações locais ou pequenas lesões em áreas expostas, podendo o tratamento ser clínico ou cirúrgico. A terapêutica medicamentosa tem sido a rotina e historicamente a opção mais utilizada foi o corticosteroide, cuja a eficácia é variável e os eventos adversos são frequentes. Em 2008 uma descoberta fortuita introduziu os betabloqueadores como nova opção para o tratamento do HI, com resultados estáveis e posteriores evidências clínicas do benefício da droga no tratamento do HI. Neste contexto, propôs-se avaliar o uso do propranolol, quantificando sua eficácia, segurança e incidência de eventos adversos, comparando-se ao uso da prednisolona (PRED). **MÉTODO:** Estudo intervencionista prospectivo randomizado com 50 portadores de HI, atendidos no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pacientes selecionados tinham idade inferior a 2 anos e indicação eletiva de tratamento. Os indivíduos incluídos

foram aleatoriamente alocados em 2 grupos, sendo o primeiro grupo de tratamento com prednisolona e o outro de tratamento com propranolol (PROP), ambos por via oral, por 2 meses. Os pacientes foram seguidos semanalmente para mensuração de parâmetros clínicos incluindo peso, pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio, além de avaliação objetiva da ocorrência de eventos adversos. A resposta ao tratamento foi avaliada de forma quantitativa por meio de medidas diretas da lesão e por 3 avaliadores independentes segundo critérios de melhora do aspecto clínico geral, volume, cor e envolvimento funcional. Os eventos adversos foram avaliados quanto a sua incidência e gravidade, utilizando-se a classificação do *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

RESULTADOS: Vinte e seis pacientes foram alocados no grupo PRED e 24 no grupo PROP. Da casuística 37 indivíduos completaram as 8 semanas de seguimento. Em 8 casos houve interrupção precoce do tratamento em função de eventos adversos, em 1 caso por falha terapêutica e em 4 casos houve perda de seguimento. A idade média no grupo PRED foi de 6,46 meses e no grupo PROP de 7,25 meses. O gênero feminino foi predominante em ambos os grupos. A face foi a localização anatômica mais acometida, seguido do tronco. A resposta ao tratamento foi efetiva e sem distinção entre os grupos, com redução significativa das medidas avaliadas. Quanto as avaliações clínicas de acordo com o coeficiente de correlação interclasses, houve concordância interna excelente entre os avaliadores. As notas atribuídas para os pacientes mostraram melhora com o tratamento e no quesito cor mostrou-se diferença significativa em favor do grupo PROP. Quanto aos parâmetros clínicos mensurados, o percentil de peso mostrou elevação progressiva no grupo PRED sendo a diferença significativa em relação ao grupo PROP. A diferença nas medidas de PA sistólica entre os grupos foi significativa e a análise multivariável evidenciou uma elevação significativa no grupo PRED ao passo que no grupo PROP não houve alteração dos níveis pressóricos. A avaliação da FC revelou um significativo declínio no grupo PROP na 6ª semana, não se mantendo no restante do período. Não foram identificadas alterações nas medidas de saturação de

oxigênio. Quanto a incidência os eventos adversos (EA) a diferença entre os grupos foi significativa. No grupo PRED 22 pacientes apresentaram 35 EA sendo os mais frequentes o aspecto cushingoide, elevação da PA e infecções. No grupo PROP 10 pacientes apresentaram 10 EA incluindo hipotensão e distúrbios respiratórios. Quando a gravidade dos EA foi avaliada não foram observadas diferenças. **CONCLUSÃO:** Prednisolona e propranolol foram igualmente efetivos em reduzir o tumor. Considerando-se os eventos adversos, o uso do propranolol se mostrou como tratamento mais tolerável em relação ao uso do corticosteroide.

Descritores: hemangioma; tratamento farmacológico; propranolol; prednisolona; estudo comparativo; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos

ABSTRACT

Hiraki PY. *Comparative study of the use of beta-blocker and oral corticosteroid in the treatment of infantile hemangioma* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: Infantile hemangioma (HI) is the most common vascular tumor of childhood. In 1992 the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) defined infantile hemangioma as a benign endothelial cell tumor with specific clinical, radiological and immunohistochemical characteristics. The origin of HI is still unknown. It is known that they have spontaneous involutive potential and that the treatment is indicated in 10% to 20% of the cases, and it can be emergency or elective. Emergency indications include life threatening situations. Elective indications are reserved for cases of hemangiomas located in areas that may lead to permanent deformity and/or scarring, when they present local complications or small lesions in exposed areas, and this treatment may be clinical or surgical. Drug therapy has been the routine and historically the most widely used option was the corticosteroid, whose efficacy is variable and the adverse events are frequent. In 2008 a fortuity finding introduced beta-blockers as a new option for HI treatment, with stable results and subsequent clinical evidence of drug benefit in the treatment of HI. In this context, it was proposed to evaluate the use of propranolol, quantifying its efficacy, safety and incidence of adverse events, compared to the use of prednisolone.

METHODS: Prospective randomized interventional study with 50 patients with HI from the "Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo". The patients selected were younger than 2 years and had an elective indication of treatment. Patients included were randomly allocated into 2 groups, the first group being treated with prednisolone (PRED) and the other with propranolol (PROP), both orally, for

2 months. Patients were followed weekly to measure clinical parameters including weight, blood pressure (BP), heart rate (HR) and oxygen saturation, as well as an objective evaluation of the occurrence of adverse events. The response to treatment was quantitatively assessed by means of direct measures of the lesion and by 3 independent evaluators according to criteria of improvement of general clinical appearance, volume, color and functional involvement. Adverse events were evaluated for their incidence and severity, using the classification of the Common Terminology Criteria for Adverse Events. **RESULTS:** Twenty-six patients were allocated to the PRED group and 24 to the PROP group. Overall, 37 patients completed the 8-week follow-up. In 8 cases there was an early interruption of treatment due to adverse events, in 1 case due to therapeutic failure and in 4 cases there was loss of follow-up. The mean age in the PRED group was 6.46 months and in the PROP group of 7.25 months. The female gender was predominant in both groups. The face was the most affected anatomic location, followed by the trunk. The treatment response was effective and without distinction between groups, with a significant reduction of the measures evaluated. Regarding the clinical evaluations according to the interclass correlation coefficient, there was excellent internal agreement among the evaluators. The scores attributed to the patients showed improvement with the treatment and in the item color there was a significant difference in favor of the PROP group. Regarding the clinical parameters measured, weight percentile showed progressive elevation in the PRED group, presenting significant difference in relation to the PROP group. The difference in systolic BP measurements between groups was significant and multivariate analysis showed a significant increase in the PRED group, whereas in the PROP group there was no change in pressure levels. The HR evaluation revealed a significant decline in the PROP group in the 6th week, not remaining in the remainder of the period. No changes in oxygen saturation measurements were identified. Regarding the incidence and adverse events (AE), the difference between the groups was significant. In the PRED group 22 patients presented 35 AEs, the most frequent being cushingoid appearance, elevated BP and infections.

In the PROP group 10 patients presented 10 AEs including hypotension and respiratory disorders. When the severity of AE was assessed, no differences were observed. **CONCLUSION:** Prednisolone and propranolol were equally effective in reducing the tumor. Considering the adverse events, the use of propranolol was shown as a more tolerable treatment in relation to corticosteroid use.

Descriptors: hemangioma; drug therapy; propranolol; prednisolone; comparative study and drug-related side effects and adverse reactions

1 INTRODUÇÃO

Doenças neoplásicas ou malformações congênitas podem apresentar componentes do sistema vascular como principais constituintes. De forma genérica são denominadas anomalias vasculares e subdivididas em dois principais tipos: os tumores vasculares e as malformações vasculares (Wassef *et al.*, 2015).

As anomalias vasculares foram inicialmente classificadas pela *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) em 1992, sendo esta classificação aprimorada em 1996 e, posteriormente, em 2014, definindo as atuais diretrizes para o diagnóstico e o tratamento desse conjunto de patologias. Desta forma, as anomalias vasculares foram separadas em tumores vasculares e malformações vasculares. Por sua vez, os tumores vasculares foram subdivididos em benignos (hemangioma infantil), localmente agressivos ou limítrofes, e malignos. Enquanto as malformações foram subdivididas em simples (malformações capilares, venosas, linfática, arteriovenosas e fístulas arteriovenosas) e complexas, quando mais de uma malformação vascular está presente na lesão, ou quando a lesão apresenta alto fluxo (Wassef *et al.*, 2015), conforme ilustrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação das anomalias vasculares, conforme a classificação da ISSVA, 2014 e alguns exemplos de tumor englobados na classificação

Anomalias Vasculares	
Tumores Vasculares	Malformações Vasculares
Benigno:	Simples:
Hemangioma infantil	MF Capilar
Hemangioma congênito (RICH, NICH)	MF Linfática
Granuloma piogênico	MF Venosa
Outros	MF Arteriovenosa
	Fístula arteriovenosa
Localmente agressivo/limítrofe:	Mistas:
Hemangioendotelioma kaposiforme	Combinação de MF simples
Sarcoma de Kaposi	
Outros	
Maligno:	
Angiosarcoma	
Outros	

MF: malformação, RICH: rapidly involuting infantile hemangioma, NICH: non involuting infantile hemangioma

Dentre os tumores vasculares o hemangioma infantil (HI) é o mais comum e também é a neoplasia benigna mais frequente na infância. O hemangioma infantil é identificado em 1,1% a 2,6% dos neonatos e, até um ano de vida a frequência estimada é de 10% a 12% (Bruckner e Frieden, 2003). O hemangioma infantil é uma das diversas doenças neoplásicas classificadas pela ISSVA (Enjolras, 1997).

Das anomalias vasculares o HI, além de ser o mais frequente, é um dos diagnósticos em que o tratamento clínico pode ser uma das condutas aplicadas e a busca por novas opções de tratamento com melhor efetividade ou mais seguras é ainda uma realidade.

1.1 Aspectos Históricos e Classificação

As anomalias vasculares tiveram variadas nomenclaturas e classificações múltiplas e ambíguas, o que por muitos anos gerou divergência na epidemiologia, diagnóstico e conduta dessas lesões. Tais divergências levaram a um atraso na evolução do tratamento das anomalias vasculares e, em especial, do hemangioma infantil.

Até meados do Século XIX, acreditava-se que as lesões congênitas eram marcas de nascença decorrentes de emoções ou dietas maternas durante a gestação, recebendo por essas razões denominações populares e adjetivos relacionados a frutas e alimentos (fragiforme - forma de morango, *cherry* angioma – semelhante a cereja, manchas vinho do porto) e entre a classe médica recebia a denominação *naevus maternum*. Em verdade, pouco se sabia acerca de sua origem ou tratamento.

Virchow, em 1863, foi o primeiro médico a propor uma classificação das anomalias vasculares. A classificação proposta por ele baseou-se na histologia das lesões: o *angioma simplex*, correspondia a lesão vascularizada na pele; o *angioma cavernosum*, era o termo utilizado para lesões subcutâneas e indiscriminadamente para lesões profundas. O *angioma racemosum* era utilizado para denominar lesões arteriovenosas que se expandiam com o decorrer do tempo. No entanto, o aspecto histológico nem sempre guardava relação com o comportamento biológico dessas lesões, pois mesmo com o sufixo *-oma*, algumas dessas lesões não eram neoplásicas (Mulliken e Glowacki, 1982; Wassef *et al.* 2015).

Adami, em seu livro de patologia, publicado em 1908, enfatiza o comportamento biológico na classificação das lesões vasculares, dividindo

os *angiomatas* (tumores vasculares benignos) em *hemangio-endotheliomas*, originários de vasos sanguíneos e os *lymphangio-endotheliomas*, originados de vasos linfáticos. Em comum, essas lesões contavam com a presença de espaços vasculares cercados por uma ou mais camadas de células tumorais, o que os diferenciava de outras lesões vasculares como os aneurismas, pois nestes não havia crescimento celular nas paredes dos vasos e sim uma dilatação dos espaços vasculares; ainda eram diferentes dos blastomas, onde não há espaços vasculares no seu interior, somente aglomerados celulares. Adami enfatiza que o termo *angioma* deveria ser utilizado restritamente para tumores com componente vascular e não para dilatações de vasos sanguíneos. Por fim, define o angioma simplex, como o verdadeiro hemangioma benigno, com a presença marcante de células endoteliais, que apresentam células mais largas, com muito citoplasma, distribuídas em duas ou mais camadas com pouca ectasia (Adami, 1908).

Reinhoff, em 1924, intrigado com massas vascularizadas, que estavam presentes desde o nascimento e cuja progressão era lenta ou estável, identificou em seus estudos patológicos. Estas fístulas arteriovenosas congênitas, tais fístulas apresentavam vasos normais dilatados e nenhuma característica tumoral na histologia. Realizou estudos sobre circulação embrionária chegando a conclusão que algumas lesões vascularizadas não eram neoplásicas e sim vasos malformados desde a embriogênese, embora clinicamente se assemelhassem aos tumores. Relata em seu artigo, publicado em 1924, que havia muitos termos para doenças semelhantes, o que dificultava a pesquisa e a comunicação entre os colegas. Assim propôs uma classificação alternativa para as malformações vasculares, com as

denominações: aneúsmo congênito venoso, aneurisma congênito arterial e aneurisma arteriovenoso. Separados dos *haemangiomatos*, como eram denominados então os tumores de vasculares (Reinhoff, 1924).

Em 1982, uma nova classificação foi proposta por Mulliken e Glowacki e denominada classificação biológica, por correlacionar os achados de exame físico, história natural e características celulares. A principal característica dessa classificação foi utilizar o sufixo grego *-oma*, somente para as lesões que surgiam pelo crescimento celular exagerado, separando-as das malformações, que são estruturas não neoplásicas (Mulliken e Glowacki, 1982; Ethunandan e Mellor, 2006). Desta forma separava-se as patologias tumorais das não tumorais, cujas distintas características fisiopatológicas conduziam a manejos terapêuticos diferenciados. Apesar de ser uma classificação mais clara em seu conceito, as anomalias de origem neoplásica ainda não eram diferenciadas, sendo todas englobadas numa única terminologia “hemangioma”, o que trazia dificuldades na prática, uma vez que haviam hemangiomas com diferentes comportamentos biológicos.

Em 1996, a ISSVA propôs uma classificação biológica mais detalhada, subdividindo os tumores vasculares em diferentes categorias e acrescentando subclassificações clínicas, tornando a nomenclatura mais completa e o diagnóstico mais uniforme entre as diversas especialidades médicas (Wassef *et al.*, 2015).

Nessa classificação foi incluído o subtipo hemangioma congênito entre os tumores vasculares benignos. Hemangiomas congênitos são distintos do hemangioma infantil quanto ao seu comportamento biológico. São tumores

vasculares completamente formados ao nascimento, diferem dos hemangiomas infantis por características imunohistoquímicas, como a ausência do receptor de membrana glucose transporter 1 (GLUT-1), e apresentam características evolutivas, radiológicas e histológicas diferentes do hemangioma infantil. Ainda os hemangiomas congênitos foram subdivididos em hemangioma congênito rapidamente involutivo (*rapidly involuting congenital hemangioma* [RICH]), hemangioma congênito não involutivo (*non-involuting congenital hemangioma* [NICH]) e hemangioma parcialmente involutivo (*partially involuting congenital hemangioma* [PICH]) (Enjolras *et al.*, 2001; North *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2014; Wassef *et al.*, 2015).

A partir da utilização sistemática desta classificação pesquisas começaram a ser melhor conduzidas. Uma vez que as patologias estavam bem definidas tornou-se possível diagnosticar, avaliar e tratar de forma mais uniforme as diferentes anomalias vasculares.

1.2 O Hemangioma Infantil

1.2.1 História natural

O hemangioma infantil é um tumor benigno que apresenta proliferação endotelial pós-natal, com crescimento por hiperplasia e hipertrofia celular. É uma neoplasia de células endoteliais e que especificamente expressa a proteína GLUT-1 (proteína de membrana transportadora de glicose) durante toda sua evolução. Apresenta características bem definidas e uma história natural dividida em três fases, culminando frequentemente com regressão completa do tumor. O surgimento do hemangioma infantil é pós-natal,

diferente dos hemangiomas congênitos. Na maioria dos casos, o hemangioma se torna visível nos primeiros dias de vida. A *fase proliferativa* representa a fase inicial de crescimento, por hiperplasia e hipertrofia. A duração da fase proliferativa é de aproximadamente de 12 a 18 meses. Segue-se então uma fase de regressão espontânea denominada *fase involutiva*, que pode perdurar até os 5 anos de idade. A terceira fase, ou fase involuída representa a situação final onde não há mais atividade tumoral, mas não obrigatoriamente corresponde ao desaparecimento completo da lesão, uma vez que pode haver substituição do tecido neoplásico por tecido fibro-adiposo (Figura 1) (Mulliken e Glowacki 1982; Jackson *et al.*, 1993; Enjolras, 1997; Drolet *et al.*, 1999; ISSVA, 2007).

Figura 1 - Evolução natural da dimensão do hemangioma infantil ao longo dos anos

1.2.2 Quadro clínico

O hemangioma infantil acomete uma em cada 10 a 20 crianças caucasianas, com incidência menor em asiáticos e afrodescendentes. Há predileção pelo gênero feminino em relação ao masculino na proporção de 3:1 a 5:1, além de maior incidência entre prematuros, recém-nascidos com baixo peso, nos casos cuja gestação apresentava anormalidades placentárias e em neonatos filhos de mães com múltiplas gestações prévias. Cerca de 50% a 60% dos HI acometem a região de cabeça e pescoço, 25% acometem o tronco e 15% os membros (Frieden *et al.*, 1997; Brown *et al.*, 1998; Bruckner e Frieden, 2003; Bauland *et al.*, 2006; Pope *et al.*, 2007; Boye *et al.*, 2009).

A maioria dos hemangiomas não se apresenta como um problema clínico relevante. No entanto, cerca de 10% a 20% dos casos apresentarão sintomas que necessitarão de tratamento (Bruckner e Frieden, 2003). Hemangiomas infantis podem ser cutâneos ou viscerais. A apresentação clínica dos hemangiomas cutâneos varia de acordo com a localização e tamanho da lesão, profundidade, presença de complicações (sangramento, ulceração, infecção) e a fase evolutiva.

As lesões podem ser diferenciadas quanto a profundidade em que se encontram, sendo superficiais (acometimento cutâneo exclusivo), profundas (apenas subcutâneo) ou mistas (componentes superficial e profundo). Os superficiais (50% a 60% dos casos) são bem delimitados, de cor vermelho-vivo, nodulares ou em placa, com pele normal ao redor, por vezes de aspecto semelhante a um morango, daí a denominação fragiforme. Normalmente restritos à derme, revelam-se à palpação como uma massa firme, pouco

compressível, podendo apresentar aumento da temperatura local. Eventualmente podem ter aparência macular, com a pele levemente elevada, sendo confundidos com malformação capilar, que nas antigas nomenclaturas eram chamadas de hemangioma plano ou mancha vinho do porto. Os hemangiomas profundos, são lesões nodulares, que acometem o tecido subcutâneo e a pele normalmente não apresenta lesão evidente, mas pode conferir um tom azulado e algumas vezes desencadear telangectasias na superfície. Podem se tornar visíveis mais tardiamente, alguns meses após o nascimento, confundido às vezes com as malformações venosas, cuja antiga denominação era hemangioma cavernoso. O hemangioma de profundidade mista é aquele que apresenta características de ambas, acometendo a pele e o subcutâneo (Bruckner e Frieden, 2003; Gontijo *et al.*, 2003).

Durante a fase proliferativa, o tumor pode assumir dimensões consideráveis e dependendo de sua localização e proximidade às estruturas vitais, pode causar problema funcional e até mesmo risco à vida da criança. Soma-se a estas nuances, a incidência variável de complicações evolutivas locais, tais como necrose, ulcerações de repetição, sangramento, infecção e comprometimento funcional como obstrução do eixo visual ou respiratório, além de complicações sistêmicas como coagulopatia e insuficiência cardíaca de alto débito (Frieden *et al.*, 1997).

A fase seguinte, involutiva, é caracterizada por regressão progressiva do tumor, decorrente da apoptose celular e substituição do tecido vascular por tecido fibrogorduroso. Esta regressão da lesão, faz com que a coloração avermelhada reduza em intensidade, do centro para a periferia, adquirindo um tom azul-acinzentado (Gontijo *et al.*, 2003).

Próximo aos sete anos de idade cerca de 70% das lesões apresentam regressão espontânea finalizada, em maior ou menor grau. Após a involução, os HI podem deixar cicatrizes ou alterações de contorno, levando a deformidades definitivas e eventual comprometimento psicológico (Bruckner e Frieden, 2003; Haggstrom *et al.*, 2006; Boye *et al.*, 2009; Zweegers e van der Vleuten, 2012).

1.2.3 Patogênese

Apesar dos grandes avanços na medicina, ainda não se elucidou completamente a patogênese do hemangioma infantil. As evidências apontam para uma possível origem multifatorial, tendo bases embriológicas e genéticas associadas com alterações do meio ambiente, originando o tumor e desencadeando sua involução espontânea.

Existem diversas hipóteses para a origem tumoral, algumas relacionadas a fatores intrínsecos ao hemangioma, teoria dos êmbolos placentários, defeitos na embriogênese, alterações genéticas e ação de fatores pró e anti-angiogênicos do meio, como a hipóxia e/ou a ação do sistema renina-angiotensina. Assim como a origem do hemangioma, a sua involução espontânea também é um campo aberto às discussões, e acredita-se que a apoptose celular seja o principal fator envolvido. Na fase involutiva ela é cinco vezes maior do que nos vasos normais; outro mecanismo possivelmente implicado com a involução tumoral é a senescência celular.

A hipótese da origem do HI a partir de êmbolos placentários surgiu ao redor do ano 2000, diante da identificação de receptores de superfície no

hemangioma infantil, que apresentavam características semelhantes ao da placenta, como o GLUT1 (que é o marcador específico de hemangioma infantil), Lewis Y e antígeno Fc Gamma. Soma-se a esta hipótese o fato de biópsia de vilo coriônico e pré-eclâmpsia durante a gestação serem fatores de risco para o hemangioma infantil, em 10 e 2,3 vezes maiores, respectivamente, nestas populações. Estudos mais recentes com marcadores de células mesenquimais, sugerem que o hemangioma infantil apresenta fenótipo semelhante ao núcleo das células mesenquimais do vilocoriônico da placenta (*phenotypic signature of placental chorionic villous mesenchymal core cells* [PCVMCCs]). No entanto, a ausência de quimerismo materno nas células do tumor aponta negativamente para esta hipótese (Uihlein *et al.*, 2012; Itinteang *et al.*, 2014; Auger *et al.*, 2017).

Defeitos na embriogênese podem estar associados ao hemangioma infantil e esta hipótese é aventada pela existência de síndromes que tem como um de seus componentes o hemangioma infantil, como a Síndrome PHACES (anomalias na fossa posterior, hemangioma infantil, anomalias arteriais, anomalias cardíacas e, colobomas) e SACRAL (dismorfismo na espinha dorsal, anogenitais, cutâneas, anomalias renais/urológicas e, angiomas lombo-sacrais) (Greenberger e Bischoff, 2013). Alguns autores, supõe que a essas síndromes são relacionadas a êmbolos placentários no primeiro trimestre, que implantaria as células placentárias no tubo neural, o que levaria a essa distribuição segmentar, correspondente a dermatômos que alguns pacientes com HI apresentam (Itinteang *et al.*, 2014).

Em relação à hipótese genética, há evidências de que as células endoteliais do HI sejam de características monoclonais, ou seja, foram

identificadas mutações somática a partir de uma única célula endotelial progenitora (Boye *et al.*, 2001; Bischoff, 2002), e trabalhos demonstram a perda da heterozigose do cromossomo 5q31-33 em uma série de tumores analisados (região associada ao VEGFR-3, PDGFR- β e FGFR-4) (Berg *et al.*, 2001; Uihlein *et al.*, 2012). Há também relatos de hemangiomas familiares com herança autossômica dominante com penetrância variável (Walter *et al.*, 1999). No entanto, indícios contra essa hipótese são os gêmeos homozigotos que apresentam concordância de lesão em apenas 20% a 30% dos casos (Cheung *et al.*, 1997) e, somente alguns dos hemangiomas apresentarem mutação no cromossomo 5q31-33. Adicionalmente, uma mutação genética não explicaria a involução espontânea do tumor.

Além dos fatores citados acima, quanto a origem da célula tumoral, acredita-se que há fatores externos ao tumor, que estimulariam a proliferação e involução do HI. O surgimento dos hemangiomas parece estar relacionado a um desequilíbrio entre os fatores pró angiogênicos e anti-angiogênicos do meio. Fatores pró-angiogênicos como *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *tyrosine kinase receptor for angiopoietin 2* (TIE2), *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA), colagenase IV, iodotironina deidodinase tipo 3, 17 β -hidroesteroide dehidrogenase tipo 2 foram evidenciados em níveis elevados na matriz extracelular dos HI ao passo que encontram-se diminuídos os fatores anti-angiogênicos, como *tissue inhibitor matrix proteinase 1* (TIMP1), Interferon α , *vascular endothelial growth fator receptor* (VEGFR) e CD146 (Boye *et al.*, 2009; Boye e Olsen, 2009; Storch e Hoeger, 2010).

Hipóxia tecidual e a ação do sistema renina angiotensina (SRA) são fatores externos que também parecem agir sobre o tumor causando esse desbalanço, quer seja estimulando sua proliferação ou induzindo sua involução. A hipóxia é aventada como fator extrínseco desencadeador ou mesmo agindo de forma conjunta com as demais hipóteses. Teoriza-se que a insuficiência placentária desencadearia a isquemia local estimulando a neovascularização. Corrobora com essa hipótese o fato de alguns fatores de risco para o hemangioma infantil serem diretamente associados a insuficiência placentária, sendo eles: prematuridade, gemelaridade, idade materna avançada e baixo peso. Completa essa suposição a ideia de que, posteriormente, com as melhoras das condições locais, após o nascimento haveria um novo balanço dos fatores pró e anti-angiogênicos levando a involução espontânea do tumor (Uihlein *et al.*, 2012).

Pesquisas a respeito do mecanismo de ação de medicamentos eficientes no tratamento do hemangioma infantil, como o propranolol, levaram os pesquisadores a identificar outro fator no meio ambiente tumoral que pode estar envolvido em seu desenvolvimento e involução, como a indução de apoptose (via regulação de gene p53) e o SRA.

Testes *in vitro* com células endoteliais de hemangioma infantil (HemEC) e propranolol identificaram que as HemEC submetidas ao ambiente com propranolol apresentavam maior índice de apoptose que os controles. O mesmo grupo de pesquisadores identificaram alteração nos genes que modulam a apoptose, através da via das caspases, sendo observado o aumento da expressão do gene p53 (responsável por induzir a apoptose) e diminuição do gene Bcl-xL (responsáveis por inibir a apoptose) (Ji *et al.*, 2012).

Em 2011, Itinteang *et al.* identificaram receptores de angiotensina na membrana das HemEC. *In vitro* verificou-se que a angiotensina estimula a proliferação de células imaturas do HI. Dado que corrobora a importância do SRA na patogênese do HI são os níveis de concentração da renina, que são semelhantes a epidemiologia do HI. Apresentam níveis elevados de renina o gênero feminino, caucasianos e prematuros. Além disso os níveis séricos de renina oscilam como a evolução do HI, são cinco vezes maiores na criança até três meses de idade do que no adulto, três vezes maiores dos três a 12 meses, duas vezes maior aos 24 meses, com diminuição gradual até os oito anos de idade, quando se equipara aos níveis de um adulto. A hipótese aventada pelo grupo é que os altos níveis de renina levariam a um aumento do angiotensina II (ATII), que por sua vez promoveria a angiogênese e inibiria a apoptose (Itinteang *et al.*, 2011; Kum e Khan, 2014).

Outro receptor recentemente descoberto nas membranas celulares do HI, é o receptor de osteoprotegerina (OPG), uma proteína da família dos fatores de necrose tumoral (TNFs), que age impedindo a apoptose celular. Esse receptor é abundante na fase proliferativa do HI, mas diminui progressivamente até a involução do tumor (Itinteang *et al.*, 2011; Kum e Khan, 2014).

Estudos comparando a matriz extracelular (MEC) dos hemangiomas na fase proliferativa e involutiva mostram indícios de senescência da MEC na evolução do HI. O desbalanço na proporção e colágeno tipo I e III, com predomínio do colágeno tipo III e a associação com o aumento da proteína laminina $\alpha 4$, são alterações comuns em vasos senescentes. Outra característica identificada foi o afinamento da MEC e apoptose celular, este

último fato já reconhecido. No entanto não é possível identificar onexo causal, se a apoptose levou a senescência da MEC ou se o processo de envelhecimento local levou a apoptose (Park *et al.*, 2015).

Muitas teorias e pesquisas a respeito do surgimento e involução espontânea do HI estão surgindo, e a descoberta da ação do propranolol expandiu os horizontes da pesquisa sobre esse tema e, o melhor conhecimento sobre a fisiopatologia do tumor deverá levar a maior clareza sobre o seu tratamento.

1.2.4 Exames complementares no diagnóstico do hemangioma infantil

A maioria dos HI pode ser diagnosticada apenas pela anamnese e exame físico. Quando indicados, ultrassonografia (USG), ou ressonância nuclear magnética (RNM) podem ser utilizadas como métodos auxiliares ao diagnóstico. O aspecto da lesão varia conforme sua fase evolutiva. Atualmente, o método de maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do HI é a ressonância nuclear magnética.

Na fase proliferativa do HI, à ressonância nuclear magnética nas aquisições em T1, o tumor apresenta sinal isointenso ou hipointenso em relação ao tecido muscular. À injeção de contraste, apresenta intensificação uniforme. Nas sequências em T2, apresenta hipsinal, como massa lobulada. Nos estudos de gradiente de fluxo mostram vasos perilesionais com alto fluxo (Brown *et al.*, 1998).

A tomografia computadorizada (TC) é menos utilizada como método diagnóstico devido à alta exposição à radiação. Quando realizada com uso

de contraste endovenoso revela intensificação uniforme da massa, com vasos dilatados ao seu redor, sendo menos específica que a ressonância ou mesmo ultrassonografia realizada por profissional experiente (Brown *et al.*, 1998).

O exame ultrassonográfico mostra massa tumoral composta por vasos de alto fluxo, com pequena resistência arterial, sendo, porém, pouco específico quanto ao diagnóstico diferencial.

Já na fase involutiva, à RNM, nas sequências em T1 e T2, observa-se conteúdo variável de gordura. As mesmas alterações se observam na USG e na tomografia computadorizada.

Na fase involuída, os HI comportam-se como uma lesão avascular. À RNM em T1 identifica lesão com hipersinal (similar à gordura), sem intensificação após a injeção de contraste. Em T2, apresenta hiposinal (similar à gordura), sem sinais de fluxo sanguíneo nos estudos de gradiente. À TC observa-se uma massa com densidade de tecido gorduroso. À USG mostra-se como uma massa avascular ecogênica (Dubois e Garel, 1999; Haggstrom *et al.*, 2006).

Apesar da maioria dos HI serem diagnosticados de forma clínica, as dúvidas diagnósticas devem ser investigadas primeiramente por meios de imagem e eventualmente por meio de biópsias. Os estudos imunohistoquímicos com pesquisa para GLUT-1 são positivos e específicos, em todas as fases evolutivas do HI.

1.2.5 Manejo do hemangioma infantil

A característica de regressão espontânea permite que a maioria dos HI seja conduzida de forma conservadora, ou seja, sem necessidade de tratamento ativo clínico ou cirúrgico. Há, entretanto, necessidade de acompanhamento dos pacientes ao longo do período proliferativo, fase em que as complicações são mais frequentes e durante a involução, fase em que as sequelas do HI ficam mais evidentes.

O tratamento ativo, clínico ou cirúrgico é indicado em aproximadamente 10% a 20% dos casos, conforme dados da Academia Americana de Dermatologia e diversos outros autores (Frieden *et al.*, 1997; Bruckner e Frieden, 2003; Pope *et al.*, 2007). Entre as indicações de tratamento, duas condições podem ser definidas: pacientes com indicação absoluta de tratamento (ou emergencial) e pacientes com indicação relativa de tratamento. As indicações absolutas ou emergenciais compreendem situações de ameaça à função ou à vida, como a obstrução de vias aéreas, bloqueio da visão, insuficiência cardíaca congestiva, acometimento hepático e alterações funcionais.

As indicações relativas se referem a casos de hemangiomas com potencial desfigurante. Estudo provenientes desta mesma linha de pesquisa publicados por Goldenberg *et al.* (2016) definiram as indicações relativas de tratamento. São exemplos os hemangiomas em topografia que podem levar à deformidade e/ou cicatriz permanente (nariz, orelha, lábio, região glabelar); hemangioma extensos em face; hemangioma que cursam com complicações locais como ulceração, infecção e sangramento de maneira recorrente.

Pequenos hemangiomas em áreas expostas (mãos e face), principalmente se pedunculados também podem ser incluídos nas indicações relativas, pela praticidade e facilidade de remoção cirúrgica e solução definitiva sem maiores sequelas (Frieden *et al.*, 1997; Goldenberg, 2010; Goldenberg *et al.*, 2016).

1.2.4.1 Tratamento ativo

O tratamento ativo pode ser realizado por meios farmacológicos ou cirúrgicos. A indicação das modalidades de tratamento varia conforme a extensão, localização, presença de complicações e fase evolutiva, podendo haver combinação de diversos métodos.

Lesões que cursam com ameaça à função ou à vida exigem ação mais rápida. Nestes casos a abordagem cirúrgica pode ser combinada à terapêutica medicamentosa (Frieden *et al.*, 1997; Bruckner e Frieden, 2003; Boye *et al.*, 2009; Goldenberg *et al.*, 2016).

O tratamento cirúrgico é o mais indicado para lesões faciais em áreas com potencial desfigurante (nariz, lábios e orelhas) (Pitanguy *et al.*, 1996; Goldenberg *et al.*, 2016). Nos demais casos, a terapêutica medicamentosa tem sido a rotina (Goldenberg, 2003). Classicamente a opção utilizada eram os corticosteroides de uso sistêmico administrados por via oral, sendo mais usualmente utilizado a prednisona ou a prednisolona (Edgerton, 1976; Frieden *et al.*, 1997). As teorias mais aceitas para a ação desta medicação sobre o HI atribuem ao corticosteroide efeito inibidor inespecífico da angiogênese e ação por contração dos esfíncteres pré-capilares causando hipofluxo sanguíneo à lesão. Entretanto, seu mecanismo específico de ação

não foi totalmente esclarecido. A resposta terapêutica ao corticosteroide é variável e oscila entre taxas de eficácia de 30% a 84% (Frieden *et al.*, 1997; Pope *et al.*, 2007), podendo ocorrer respostas marcadamente efetivas ou apenas uma redução na taxa de crescimento da lesão. A resposta efetiva quando observada, ocorre em média uma semana após o início do uso da medicação. Os eventos adversos são frequentes e os mais comuns são aparência cushingoide, hipertensão arterial sistêmica, transtorno gastrointestinais, diminuição da velocidade de crescimento e do perímetro cefálico, ganho de peso e alterações de personalidade (Frieden *et al.*, 1997). Apesar de ser uma medicação supressora da função de células T, infecção parece ser uma complicação pouco frequente. Segundo a maioria dos estudos, os eventos adversos foram reversíveis com a suspensão da medicação (Bruckner e Frieden, 2003).

Desde sua introdução em meados do século XX até o final da primeira década do século XXI esta foi a medicação considerada padrão ouro, apesar de sua indicação não constar no bulário farmacológico (*off-label*).

Em casos sem resposta efetiva ao corticosteroide, a segunda linha de tratamento era o alfa-interferon 2b, por via subcutânea, que apresenta uma taxa de resposta ao redor de 50% em casos graves. Esta medicação apesar de efetiva, possui maiores taxas de eventos adversos, como toxicidade hematológica, e toxicidade para o sistema nervoso podendo causar neuropatia periférica e diplegia espástica (Ezekowitz *et al.*, 1992).

Em 2008, Léauté-Labrèze *et al.* relataram a eficiência do uso de betabloqueadores (propranolol) para o tratamento do HI. Achado fortuito, a

redução significativa no volume do hemangioma foi observado quando administraram propranolol, como medicação cardiológica, durante o tratamento dos eventos adversos decorrentes do uso de corticosteroide sistêmico no tratamento de pacientes com hemangioma infantil. Em uma série inicial, redução significativa do volume tumoral foi observada após introdução do betabloqueador, em um curto período de tempo, com resultados estáveis após o término do tratamento, sugerindo evidências do benefício da droga no tratamento do tumor. A partir de então outros autores também relataram o uso da medicação com sucesso e estudos iniciais, com relatos e séries de casos, mostraram efetividade do propranolol quando utilizado isoladamente, sugerindo a presença de mecanismos de ação específicos para esta medicação (Love e Sikka, 2004; Baselga, 2008; Léauté-Labrèze e Taïeb, 2008; Siegfried *et al.*, 2008).

Acredita-se que o propranolol atue no tumor por mais de um mecanismo, incluindo mecanismos vasoconstritores, diminuindo a expressão dos genes de fatores de crescimento como o, VEGF e bFGF, por ação no sistema renina angiotensina e por desencadear a apoptose das células endoteliais do hemangioma (Léauté-Labrèze *et al.*, 2008; Léauté-Labrèze e Taïeb, 2008; Itinteang *et al.*, 2014).

Os betabloqueadores são utilizados em crianças há aproximadamente 40 anos, para outras finalidades, com segurança clínica comprovada, e não havendo relatos de morte ou doença cardiovascular decorrente do uso do mesmo (Love e Sikka, 2004). Os eventos adversos da medicação já são bem estabelecidos, como bradicardia e hipotensão transitória, o que inicialmente demandou monitoração no início do tratamento. Broncoespasmo pode ser

exacerbado em pacientes com hiper-reatividade de vias aéreas. Além disto, os betabloqueadores diminuem a lipólise, glicogenólise e gliconeogênese, predispondo à hipoglicemia e devendo ser utilizado com especial atenção em neonatos, que podem apresentar hipoglicemia mesmo sem a medicação (Love e Sikka, 2004; Siegfried *et al.*, 2008).

Desta forma, os betabloqueadores, mais precisamente o propranolol, emergiram como uma opção terapêutica promissora com bons resultados no tratamento do hemangioma infantil (Léauté-Labrèze *et al.*, 2008; Léauté-Labrèze e Taïeb, 2008; Siegfried *et al.*, 2008).

Diante de uma nova opção de tratamento, emergiram alguns relatos de casos iniciais e trabalhos prospectivos com o uso do propranolol, com números de participantes inferiores a 30 pacientes e, uma grande coorte prospectiva financiada pela indústria farmacêutica iniciou-se, comparando o propranolol com o placebo. Quando do desenho inicial deste estudo, não haviam estudos comparativos entre essa nova medicação e o tratamento convencional de primeira escolha, e pouco se sabia sobre o mecanismo de ação do propranolol sobre o HI sendo até então considerada uma droga *off label* para este fim. O propranolol foi liberado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), órgão regulatório dos Estados Unidos da América UEA) somente em 2014 para o uso específico no tratamento do HI (Fette, 2013).

Ao longo do tempo a eficácia do propranolol se consolidou. No entanto, seus eventos adversos em comparação ao tratamento com corticosteroide, e seu uso em indicações relativas, ou seja, sem risco de vida, ainda é matéria de discussão.

As lesões de localização cervicofacial, mesmo com indicação não emergencial de tratamento, são mais propensas a exposição visual, gerando constrangimento ao paciente e a seus familiares, além da possibilidade de distorção de estruturas anatômicas em crescimento, que eventualmente evoluirão para deformidades (Zweegers e van der Vleuten, 2012; Goldenberg *et al.*, 2016). A melhor conduta nestes casos é discutível: por um lado existe a possibilidade de tratamento medicamentoso acelerando o processo de involução, mas que pode promover eventos adversos e, de outro o tratamento conservador/expectante, ou seja, aguardar a evolução natural da patologia, esperando-se por uma regressão espontânea completa e com possibilidade de sequelas locais.

Assim, uma nova opção farmacológica, com menores eventos adversos, poderia ser boa alternativa de tratamento, acelerando a involução do tumor, e permitindo uma rápida solução ao problema, em comparação à conduta expectante ou ao tratamento medicamentoso convencional.

Propomos no presente estudo a avaliação do uso de betabloqueadores, em comparação ao uso de corticosteroides, em crianças portadoras de HI com indicação de tratamento clínico, que se encontre em fase proliferativa e que não apresentem indicação absoluta ou emergencial de intervenção; ou seja, com atuais indicações relativas de tratamento. Neste contexto, o uso do propranolol, quantificando sua eficácia e segurança sob monitoração foi avaliado, comparando-se ao uso do corticosteroide oral.

2 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo comparar dois tratamentos medicamentoso para o hemangioma infantil, um mais consagrado (prednisolona) e outro mais recentemente descoberto como nova opção terapêutica (propranolol). Estudo prospectivo randomizado foi delineado, cujos desfechos primários a serem avaliados são: a efetividade das medicações em reduzir o tumor e avaliar a tolerabilidade, por meio de implicações em parâmetros clínicos e eventos adversos. O desfecho secundário é: analisar métodos de avaliação da resposta ao tratamento do HI.

3 MÉTODOS

Foram selecionados 50 pacientes diagnosticados com hemangioma infantil em fase proliferativa, provenientes do complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), nos ambulatórios de Cirurgia Plástica Pediátrica da Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do HCFMUSP e no Ambulatório de Oncologia Pediátrica do Instituto do Tratamento do Câncer Infantil-Instituto da Criança (ITACI-ICr) do HC-FMUSP. O período de admissão dos pacientes ao estudo foi de janeiro de 2010 a junho de 2013.

O presente estudo foi inscrito na CAPPesq-HC-FUMSP, sob número 0931/09 e aprovado em 16/12/2009 (Anexo A) e inscrito no site www.clinicaltrials.gov, sob o número NCT01072045 (Anexo B).

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de estudo clínico intervencionista prospectivo randomizado tipo I segundo a *US Preventive Services Task Force*.

3.2 Desenho do Estudo

Para o presente estudo duas modalidades de tratamento foram propostas: um grupo recebeu prednisolona, na dose habitualmente recomendada (2 mg/kg/dia) e o outro grupo recebeu propranolol, na dose utilizadas na primeira descrição do uso desta medicação para o hemangioma infantil (2 mg/kg/dia), segundo Léauté-Labrèze *et al.* (2008).

Uma vez selecionados, os casos foram randomicamente distribuídos, através do *Research Randomizer*¹ e alocados no estudo seguindo a ordem desta randomização, sendo definido por sorteio, que o número “1” corresponderia ao grupo que receberia prednisolona e o número “2” ao grupo que receberia propranolol (Anexo C).

Os grupos foram denominados PROP e PRED e definidos como descrito abaixo:

- Grupo PROP - pacientes portadores de hemangioma infantil a serem tratados com propranolol, via oral, na dose de 2mg/kg/dia, divididos em duas tomadas diárias, orientando os responsáveis a administrarem a medicação após a ingestão de alimentos.
- Grupo PRED - pacientes portadores de hemangioma infantil a serem tratados com prednisolona, via oral, na dose de 2 mg/kg/dia, divididos em duas tomadas diárias.

¹ Disponível em: < <https://www.randomizer.org/>>.

3.2.1 Elegibilidade

Foram selecionados para este estudo pacientes portadores de hemangioma infantil, com até dois anos de idade. De maneira a incluir somente crianças portadoras de lesão em fase proliferativa. Em nenhum dos casos a lesão comprometia gravemente as funções vitais como visão e respiração, e os pacientes foram incluídos independente do gênero. Não foram incluídos pacientes em que havia tratamentos prévios.

3.2.2 Critérios de inclusão

- Pacientes com idade inferior a dois anos.
- Hemangioma Infantil diagnosticado clinicamente, em fase proliferativa, com indicação relativa de tratamento clínico, conforme discriminado:
 - HI > 10 mm de diâmetro e;
 - presença de deformidades relacionadas ao crescimento tumoral, ou,
 - presença de complicações locais.
- Consentimento informado assinado pelos responsáveis.

3.2.3 Critérios de exclusão

- Hemangioma Infantil com indicação absoluta de tratamento, apresentando risco à função ou à vida.
- Pacientes com tratamento prévio da lesão.

- Doença cardíaca prévia.
- Doença pulmonar prévia.
- Outras doenças vasculares prévias.

3.3 Coleta Inicial de Dados

Antes do início do tratamento foram coletadas informações a respeito da gestação, do parto e do período neonatal, conhecidos fatores de risco para o surgimento do hemangioma infantil (Anexo D). Além desta, dados epidemiológicos gerais da criança (idade e gênero), dados da lesão (dimensões e complicações locais) e dados clínicos gerais da criança (anamnese, exame físico, exames laboratoriais e radiológicos), foram coletados, como:

Informações perinatais:

- idade materna;
- acompanhamento pré natal;
- infecção materna;
- sangramento na gestação;
- trauma na gestação;
- multiparidade;
- parto pré-termo;
- peso ao nascimento;
- internação em berçário;
- tempo de internação ao nascimento.

Dados da lesão:

- dimensões (medidas em fotografia com régua para calibragem);
- localização;
- imagem fotográfica das lesões.

Dados clínicos gerais:

Antes do início do tratamento, seguido de acompanhamento semanal, incluindo os seguintes parâmetros:

- pressão arterial;
- frequência cardíaca;
- saturação de oxigênio;
- peso.

A avaliação laboratorial prévia ao início do tratamento, incluiu os seguintes exames:

- glicemia;
- avaliação de dosagem sérica de hemoglobina, hematócrito e leucócitos;
- avaliação da função renal por meio da dosagem de nível sérico de ureia, creatinina, sódio e potássio.

Avaliação radiológica previamente ao início do tratamento, quando indicada, incluiu:

- ecocardiograma;
- radiografia de tórax PA e perfil.

3.4 Tratamento Clínico

Uma vez alocados nos respectivos grupos, os pacientes foram submetidos ao tratamento. A duração total da terapêutica foi determinada pela resposta efetiva ao tratamento e a presença de eventos adversos. Para fins de análise dos dados desta pesquisa foi considerado o período inicial de 60 dias. A duração total do tratamento foi variável podendo ser suspensa antes dos 60 dias ou postergada por período maior de até seis meses.

A resposta efetiva foi definida em relação a redução das dimensões da lesão. A avaliação da resposta foi analisada qualitativa e quantitativamente e será especificada em itens subsequentes.

3.5 Monitorização e Seguimento

Os pacientes foram avaliados semanalmente nos primeiros 60 dias de tratamento, considerando-se os parâmetros clínicos do paciente e as características da lesão. Os eventos adversos foram avaliados pela equipe e questionado ativa e objetivamente aos cuidadores.

Após o período estipulado para a pesquisa os pacientes mantiveram o seguimento ambulatorial periódico no ambulatório.

3.5.1 Monitorização clínica

A monitorização clínica dos pacientes, em ambos os grupos, foi realizada semanalmente, com o mesmo aparelho para aferição de sinais vitais e peso, pela mesma equipe, assim obtendo os seguintes dados clínicos:

- peso;
- pressão arterial;
- frequência cardíaca;
- saturação de oxigênio.

Como a pressão arterial é aferida através de duas medidas, a pressão arterial sistólica e a diastólica, separamos as duas medidas de forma que foram analisadas individualmente pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD).

3.6 Critérios de Interrupção do Tratamento

As indicações de interrupção do tratamento seguiram os seguintes critérios:

- ausência de resposta efetiva;
- presença de eventos adversos acima de grau 2 segundo critérios do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), listados no Anexo E.

A ausência de resposta efetiva, após o período inicial de 30 dias, foi considerada falha de tratamento, e os pacientes tiveram a medicação suspensa com redução progressiva da dose até suspensão da medicação. Em seguida, foram direcionados a outras opções terapêuticas, quando necessário.

3.7 Avaliação de Resultados

A avaliação dos resultados deste estudo foi subdividida na avaliação epidemiológica dos grupos estudados, na resposta aos tratamentos propostos (medidas objetivas e subjetivas), no acompanhamento de dados de evolução clínica (peso, pressão arterial [PA], frequência cardíaca [FC] e saturação de oxigênio [Sat.O₂]) e na quantificação e classificação, quanto a gravidade, dos eventos adversos apresentados nos grupos.

3.7.1 Avaliação de dados epidemiológicos

Os dados perinatais, além de fornecerem o perfil dos fatores de risco, foram avaliados de modo a estudar a semelhança entre os grupos e os dados de literatura existentes.

Dados relativos aos pacientes foram avaliados para determinar o perfil demográfico dos casos e as características das lesões, de forma a estudar a semelhança entre o grupo PRED e o grupo PROP e, a relação com a epidemiologia já descrita.

3.7.2 Avaliação da resposta ao tratamento

A avaliação da resposta ao tratamento englobou medidas objetivas e subjetivas das lesões antes e após o período de dois meses de tratamento.

A avaliação quantitativa foi realizada por meio de medidas em unidade métrica, obtidas das imagens fotográficas, com auxílio de programa para medidas em fotos, Image J[®] ².

A avaliação qualitativa foi realizada por médicos cirurgiões plásticos, não pertencentes ao grupo de estudo, por meio da avaliação comparativa de características predeterminadas das lesões antes e após o tratamento.

3.7.2.1 Avaliação quantitativa de medidas da lesão

Imagens fotográficas das lesões foram obtidas, padronizando-as com régua metrada para referência, nas posições anterior e perfil. Foram obtidas imagens no momento anterior ao início do tratamento e ao término do período de dois meses. Para a mensuração das medidas das lesões, utilizou-se o *software* Image J[®].

A medição das lesões na imagem fotográfica foi realizada por um avaliador externo, a quem não foi informado a que grupo cada paciente pertencia. Foi fornecido um arquivo com os casos agrupados na ordem em que entraram no protocolo de pesquisa, com imagens antes e após os dois meses de tratamento. Nos casos em que o tratamento foi suspenso antes do período estipulado de oito semanas, foi considerada a última imagem antes da suspensão do tratamento.

² Disponível em: <<http://imagej.nih.gov/ij/index.html>>.

No programa Image J[®] calibrou-se o programa, individualmente para cada foto, com a régua da imagem e em seguida, mensurou-se o maior eixo da lesão e o eixo perpendicular a ele, denominado menor eixo da lesão. Nos pacientes com mais de uma lesão o processo era repetido para cada lesão independentemente.

Dado que a medida inicial para cada lesão é variável, determinamos um índice de melhora por lesão, de forma que o tamanho absoluto inicial não interferisse na comparação entre as medidas antes e após o tratamento para cada caso.

$$\text{Índice de melhora: } \frac{\text{Medida pré-tratamento} - \text{Medida pós-tratamento}}{\text{Medida pré-tratamento}}$$

A partir dos valores obtidos no índice de melhora, foram comparados os valores obtidos entre os grupos PRED e PROP nas medidas de maior eixo e de menor eixo, para determinar se houve diferença nos índices entre os pacientes tratados com prednisolona ou propranolol.

3.7.2.2 Avaliação qualitativa por pares

A avaliação qualitativa foi realizada por meio da comparação das imagens das lesões, antes do tratamento e após o período de dois meses de tratamento. As fotos foram impressas uma ao lado da outra e organizadas em um caderno, de forma que em cada página havia a imagem pré ao lado da respectiva imagem pós-tratamento de cada lesão, não indicando o grupo a qual pertencia cada paciente e somente indicado a ordem de entrada no estudo

(como: caso 1, caso 2, ...). Nos casos em que havia mais de uma lesão por paciente, estas foram identificadas com letras ao lado da ordem de entrada no estudo (como: caso 17 lesão A, caso 17 lesão B). Nas crianças com mais de uma lesão, estas foram avaliadas independentemente (Anexo F).

Foram selecionados três avaliadores, cirurgiões plásticos, não pertencentes ao estudo, e a eles foi questionado a evolução da lesão quanto ao: volume, cor, envolvimento funcional, e aspecto geral.

A evolução foi analisada por meio de uma escala visual analógica (EVA), graduada de -10 a +10, sendo 0 quando a evolução da lesão era considerada inalterada, -10 piora e + 10 melhora, Foi solicitados aos avaliadores que nessa escala, identificassem a opção que melhor correspondia a melhora da lesão (Anexo G).

Para a validação da concordância interna de cada avaliador, foram repetidos 5 (11%) casos distribuídos na amostragem aleatoriamente. Tais casos repetidos não foram utilizados na avaliação dos resultados, mas utilizadas somente para validar o avaliador. Além da validação interna, realizou-se a comparação entre as notas destes avaliadores para validar a concordância entre eles, por meio do coeficiente de correlação intra classes.

3.8 Avaliação da Evolução Clínica

A evolução clínica foi mensurada a partir de parâmetros objetivos (peso, PA, FC, SatO₂), de forma semanal. A fim de uniformizar os dados e considerando eventuais falhas de seguimento, as análises foram agrupadas a cada duas semanas (tempos 0 - pré-tratamento, duas, quatro, seis e oito semanas), de forma que, quando havia uma falta em algum dos períodos predeterminados, o dado da semana seguinte era incluído no período faltante.

Os parâmetros clínicos foram analisados sob forma de curvas evolutivas, considerando-se as médias ou os percentis, quando possível, para cada grupo, baseados em dados individuais.

3.9 Avaliação de Eventos Adversos

Como cada medicação possui riscos de eventos adversos diferentes, utilizou-se a classificação do CTCAE - versão 4.0 (Anexo D) para determinar a gravidade dos eventos adversos, de acordo com as descrições existentes para cada medicação.

No caso da prednisolona selecionou-se os eventos: hipertensão, síndrome de Cushing e infecções sistêmicas. No caso do propranolol: hipotensão, bradicardia sinusal, agitação e broncoespasmo.

Como a CTCAE é uma classificação para a população adulta, realizamos uma adaptação à população pediátrica nas definições de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Cushing. Foi considerado, conforme o consenso de hipertensão em crianças de 2004 (National High Blood

Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004), como evento adverso (EA) grau 1 (pré hipertensão) as medidas de pressão arterial (sistólica ou diastólica) maiores que o percentil 90% e menores que o percentil 95% e grau 2 (hipertensão arterial) três medidas de pressão arterial (sistólica ou diastólica) maiores que o percentil 95%. No parâmetro Cushing, a aparência cushingoide foi considerada evento adverso grau 1 e os restantes dos parâmetros foram mantidos conforme a classificação do CTCAE.

Foram avaliados a frequência dos eventos e os graus de acometimento em cada grupo bem como a correlação entre eles.

3.10 Métodos de Avaliação Estatística

As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram executadas com o *software* SPSS versão 21 (SPSS 21.0 para Windows).

3.10.1 Descritiva

As variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal foram apresentadas através de médias aritméticas acompanhadas dos respectivos desvios padrão ($\pm dp$). As variáveis quantitativas que não apresentaram distribuição normal foram apresentadas através de medianas e dos respectivos intervalos interquartil IQ (25% - 75%). As variáveis qualitativas foram apresentadas através de suas frequências e porcentagens.

Os pressupostos da distribuição normal em cada grupo e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foram avaliados, respectivamente, com o teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors e com o teste de Levene.

3.10.2 Inferencial

A significância da diferença entre os valores médios das variáveis quantitativas, com distribuição normal entre o grupo PRED e o grupo PROP, foi avaliada com o teste *t*-Student para amostras independentes. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste Mann-Whitney.

A significância da diferença entre os valores médios das variáveis quantitativas com distribuição normal entre o pré-tratamento e o pós-tratamento foi avaliada com o teste *t*-Student para amostras emparelhadas. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste de Wilcoxon.

Para as variáveis quantitativas onde foram analisados dois fatores (tempo e tipo de tratamento) foi utilizada ANOVA de duplo fator de medidas repetidas para um único fator (tempo). Quando foi necessária a realização de comparações múltiplas, utilizou-se o teste de Bonferroni.

As variáveis categóricas foram avaliadas com o teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher quando necessário.

Para a análise de concordância entre e intra-avaliadores, foi utilizada a estatística de coeficiente de correlação intraclass (*intra-class correlation*

coefficient [CCI]) e as diretrizes para a interpretação dos valores dos coeficientes foram:

< 0,40	Pequena concordância
0,41 - 0,74	Concordância satisfatória a boa
≥ 75	Excelente concordância

Foi considerada probabilidade de erro do tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

4 RESULTADOS

4.1 Epidemiologia da Amostra

Os 50 pacientes alocados aleatoriamente totalizou 26 indivíduos no grupo PRED e no 24 grupo PROP. Os grupos se apresentaram semelhantes em suas características epidemiológicas. A idade média no grupo PRED foi de 6,46 meses e do PROP 7,25 meses. O gênero feminino foi predominante em ambos os grupos, numa proporção geral 4,6:1, nos grupos PRED e PROP a relação foi respectivamente, 7,6:1 e 3:1(Tabela 1).

Tabela 1 - Características epidemiológicas referente a idade e gênero dos grupos PRED e PROP

	PRED	PROP	p
Idade			
Média (meses)	6,46	7,25	
Variação (meses)	2 - 18	2 - 19	0,759
Desvio Padrão	3,82	3,96	
Gênero			
Feminino	23 (88,5%)	18 (75%)	0,281
Masculino	3 (11,5%)	6 (25%)	

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol

Em relação aos dados perinatais, os grupos foram semelhantes quanto a distribuição dos parâmetros. A idade materna média foi de 27,07 anos no grupo PRED e 26,91 anos no grupo PROP, a idade materna

avançada (> 35 anos) foi identificado em 2 (7,7%) mães do grupo PRED e 4 (12,5%) do PROP. Somente uma mãe da amostra não realizou o pré-natal. Em oito casos de cada grupo o parto foi prematuro. Baixo peso ao nascimento (peso <2500 gr.) foi reportado em 5 (19,3%) casos do grupo PRED e em 8 (33,3%) do grupo PROP (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados perinatais (gestação e parto)

	PRED	PROP	p
Idade materna (média em anos)	27,07	26,91	0,931
Acompanhamento pré-natal	26 (100%)	23 (95,83%)	0,480
Infecção materna	7 (26,92%)	9 (37,5%)	0,423
Sangramento na gestação	5 (19,23%)	5 (20,83%)	0,999
Trauma na gestação	2 (7,69%)	1 (4,16%)	0,999
Multiparidade	17 (65,38%)	11 (45,83%)	0,164
USG pré-natal	25 (96,15%)	24 (100%)	0,999
Parto pré-termo	8 (30,76%)	8 (33,33%)	0,846
Peso ao nascimento (média em g)	3018,07	2769,58	0,225
Berçário (não UTI)	21 (80,76%)	18 (75%)	0,623
Tempo de internação	5 (19,23%)	6 (25%)	0,623

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol; UTI: Unidade de terapia intensiva

Quanto aos dados relativos as lesões, identificamos que a face foi a localização anatômica mais acometida, sendo 28 (82,75%) lesões no grupo PRED e 18 (72%) no PROP, seguido de tronco e abdômen (Tabela 3). A distribuição topográfica relativa das lesões se assemelharam nos dois grupos.

Tabela 3 - Frequência das localizações das lesões nos pacientes do grupo PRED E PROP

	PRED	PROP	p
	24 (85,71%)	18 (75%)	0,483
Face			
Bochecha	10 (27,03%)	4 (18,18%)	0,440
Lábios	6 (16,22%)	5 (22,73%)	0,535
Pálpebras	4 (10,81%)	6 (27,27%)	0,152
Fronte	7 (18,92%)	2 (9,09%)	0,462
Nariz	4 (10,81%)	2 (9,09%)	0,999
Orelha	3 (8,10%)	0	0,286
Cervical	1 (2,70%)	2 (9,09%)	0,549
Mento	2 (5,40%)	1 (4,55%)	0,999
Tronco	3 (10,71%)	4 (16,67%)	0,690
Abdômen	0	2 (8,33%)	0,208

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol

Em relação as complicações locais prévias ao tratamento, a ulceração foi a mais frequente, nove casos em ambos os grupos, seguido de sangramento e infecção (Tabela 4).

Tabela 4 - Complicações prévias ao tratamento associadas ao hemangioma infantil nos grupos PRED e PROP

	PREP	PROP	p
Ulceração	9 (34,61%)	9 (37,5%)	0,832
Sangramento	5 (19,23%)	4 (16,67%)	0,999
Infecção	1 (3,84%)	1 (4,17%)	0,999

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol

Quanto ao período de seguimento, o tratamento de oito semanas foi concluído por 37 (74%) pacientes. Em relação aos 12 casos remanescentes, oito apresentaram algum evento adverso necessitando suspensão precoce

da medicação (cinco PRED e três PROP), um não apresentou nenhuma resposta após um mês de tratamento (PRED) e quatro foram considerados como perda de seguimento (um PRED e três PROP).

4.2 Avaliação da Resposta ao Tratamento

4.2.1 Avaliação quantitativa

Na análise de medidas das lesões, 44 pacientes foram analisados, totalizando 46 lesões. Nos casos em que o tratamento foi suspenso antes do período estipulado de oito semanas, sendo seis casos no grupo PRED e três do grupo PROP, todos os casos já tinham mais de um mês de tratamento. No total seis casos não foram avaliados, duas crianças não foram avaliadas por não terem imagens adequada ao término de tratamento e quatro casos por perda de seguimento (um caso do grupo PRED e cinco casos do grupo PROP). Nas crianças com mais de uma lesão, cada lesão foi analisada independentemente (dois pacientes - quatro lesões). Dois casos apresentavam lesões extensas que ocupavam toda a face e considerou-se a dimensão da lesão na visão frontal como maior eixo e a altura vertical da lesão como menor eixo.

Em relação as medidas das amostras, nos dois eixos aferidos, os grupos foram estatisticamente semelhantes, no entanto vale notar que a média e mediana de ambos os eixos no grupo PROP foi maior do que no grupo PRED (Tabela 5).

Tabela 5 - Características das medidas do maior e do menor eixo, antes do tratamento, no grupo PRED e PROP

		PRED	PROP	p
Maior eixo	Média (cm)	2,7922	4,0970	0,118
	dp	2,26758	2,55151	
	Mediana (cm)	2,2600	3,300	
Menor eixo	Média (cm)	2,0330	2,9505	0,202
	dp	1,84350	1,82405	
	mediana (cm)	1,7400	2,2450	

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol, dp: desvio padrão

Conforme descrito no método, para reduzir a interferência da medida absoluta na interpretação dos resultados, foi utilizado o índice de melhora.

4.2.1.1 Medida de maior eixo

Quando avaliado a medida de maior eixo em cada grupo, identificou-se que em ambos os grupos houve uma significativa redução da lesão ao longo do tempo. No teste não paramétricos de Wilcoxon, a análise das medidas pré-comparadas ao pós-tratamento do maior eixo evidenciaram diferença significativa entre as medidas, para os grupos PRED ($p=0,002$) e PROP ($p<0,001$), conforme ilustrado no Gráfico 1, indicando que ambas as medicações foram efetivas em reduzir a medida de maior eixo das lesões.

Gráfico 1 - Avaliação das medidas do eixo maior, comparando o pré e o pós-tratamento, em cada grupo isoladamente

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol, dp: desvio padrão

Para identificar se houve superioridade de um tratamento em relação a outro, foi realizada a comparação entre os índices de melhora dos grupos, no período pós-tratamento e a média dos índices do grupo PRED e do grupo PROP foram respectivamente 0,11 e 0,13. Não se observando diferença significativa entre os grupos ($p=0,349$) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Comparação do índice de melhora entre os grupos após o tratamento

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol

4.2.1.2 Medida de menor eixo

Quando avaliada a medida de menor eixo em cada grupo observou-se que em ambos os grupos houve uma significativa redução da lesão (grupo PRED [$p=0,001$] e no grupo PROP [$p=0,001$]) indicando que ambas as medicações também foram efetivas em reduzir a medida de menor eixo (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Avaliação das medidas do eixo menor, comparando o momento pré-tratamento e o momento pós-tratamento, em cada grupo independentemente

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol

A média do índice de melhora foi de 0,14 para o grupo PRED e 0,13 para do grupo PROP, não se identificando diferenças entre os índices ($p=0,982$) (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Comparação do índice de melhora entre os grupos após o tratamento

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol

4.2.2 Avaliação por pares

Cinquenta e um conjunto de imagens foram analisadas pelos três avaliadores, levando em consideração quatro parâmetros (volume, cor, envolvimento funcional, e aspecto geral). Ilustrados casos do grupo PRED (Figura 2) e do PROP (Figura 3) nas figuras abaixo.

Figura 2 - Amostra de caso do grupo PRED (antes e após o tratamento)

Figura 3 - Amostra de caso do grupo PROP (antes e após o tratamento)

4.2.2.1 Validação interna dos avaliadores

A avaliação da concordância interna de cada avaliados, por meio do CCI, identificou que os três avaliadores apresentaram excelente concordância interna, conforme a Tabela 6.

Tabela 6 - Análise de reprodutibilidade intra-avaliadores - CCI

	CCI	IC (95%)	p	CONCORDÂNCIA
Avaliador 1	0,770	0,483 - 0,898	< 0,001	Excelente
Avaliador 2	0,930	0,841 - 0,969	< 0,001	Excelente
Avaliador 3	0,987	0,970 - 0,994	< 0,001	Excelente

CCI: Coeficiente de correlação intraclass; IC(95%): Intervalo de confiança

A avaliação do CCI dos avaliadores, nas quatro categoria analisada, igualmente se mostrou excelente (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise de reprodutibilidade entre avaliadores - CCI - independente do avaliador, por categoria avaliada

AV1xAV2xAV3	CCI	IC (95%)	p	CONCORDÂNCIA
Volume	0,772	0,585 - 0,874	< 0,001	Excelente
Cor	0,828	0,690 - 0,904	< 0,001	Excelente
Envolv. funcional	0,824	0,689 - 0,900	< 0,001	Excelente
Aspecto geral	0,824	0,676 - 0,903	< 0,001	Excelente

CCI: Coeficiente de correlação intraclass; IC(95%): Intervalo de confiança; Envolv.: Envolvimento

A partir destas análises, identificamos que os avaliadores mostraram consistência de suas avaliações e, as avaliações realizadas pelos três foram concordantes. Desta forma seguimos com a avaliação das notas dadas por esses avaliadores.

4.2.2.2 Análise da avaliação por pares

A avaliação da resposta ao tratamento foi realizada de forma não identificada (avaliação cegada) pelos avaliadores externos, por meio da EVA.

Dessa forma as médias das notas dadas para cada grupo pode ser comparada. A média das notas obtidas para cada parâmetro avaliado no grupo PRED e PROP foram respectivamente: volume 4,09 *versus* 4,35 ($p=0,901$), cor 1,65 *versus* 3,36 ($p=0,021$), envolvimento funcional 2,57 *versus* 2,83 ($p=0,730$) e aspecto geral 3,39 *versus* 3,98 ($p=0,447$). Apesar do grupo PROP apresentar a média superior em todos os quesitos essa diferença só foi estatisticamente significativa no quesito cor (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Comparação das médias dos três avaliadores, no grupo PRED e PROP, separada pelas categorias predeterminadas: volume, cor, acometimento funcional e aspecto geral. O escore varia de -10 a +10 conforme a EVA

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol

4.3 Evolução dos Parâmetros Clínicos

4.3.1 Peso

Os pacientes dos dois grupos apresentaram ganho de peso, em medidas absolutas e ao longo do tempo. Quando realizada a comparação entre o percentil de peso entre os grupos não houve diferença estatística entre eles ($p=0,269$) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Evolução do peso ao longo do tempo nos grupos PRED e PROP

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol

Desta forma quando individualizando os grupos, identificamos que o percentil de peso no grupo PRED aumentou significativamente ($p=0,035$), enquanto no grupo PROP a diferença ao longo do tempo não se mostrou significativa ($p=0,467$) (Gráfico 7)

Gráfico 7 - Percentil de peso: avaliação do percentil de peso ao longo do tempo em cada grupo individualmente

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol

4.3.2 Pressão arterial

4.4.2.1 Pressão arterial sistólica

Na avaliação das médias da PAS entre os grupos no período de oito semanas, houve diferença significativa na comparação da evolução da PAS entre eles ($p = 0,006$) (Gráfico 8)

Gráfico 8 - Evolução da pressão arterial sistólica ao longo de oito semanas nos grupos PRED e PROP

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol; PAS: Pressão arterial sistólica

Para esclarecer melhor essa diferença identificada no Gráfico 8, comparou-se os grupos PRED e PROP em períodos de tempo isolados, identificamos que a PAS no grupo PRED apresentou tendência de elevação ao longo do tempo, sendo estatisticamente significativa na oitava semana (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Análise comparativa da pressão arterial sistólica entre os grupos PRED e PROP por semana de tratamento

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol; PAS: Pressão arterial sistólica

Uma vez que houve uma diferença significativa entre os grupos, e como é esperado que a prednisolona eleve a pressão e por outro lado é esperado que o propranolol abaixe a PA, para caracterizar melhor a alteração encontrada, individualizamos as medidas dos grupos PRED e PROP ao longo do tempo (Gráfico 10). Identificou-se no grupo PRED, um valor quase significativo na evolução da PAS de $p=0,051$ e no grupo PROP de $p=0,168$.

Gráfico 10 - Comparação de medidas da PAS, ao longo do tempo nos grupos PRED e PROP isoladamente

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol; PAS: Pressão arterial sistólica

Com a finalidade de pormenorizar onde ocorreu a diferença, realizou-se comparações múltiplas, por meio do teste de Bonferroni, identificando elevações significativas no grupo PRED, sendo eles, no período pré-tratamento e sexta semana ($p=0,028$) e, entre o tempo pré-tratamento e oitava semana ($p=0,04$) (Tabela 8). As demais comparações do grupo PRED, assim como no grupo PROP não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 8 - Comparações múltipla dos valores de PAS no grupo PRED, teste de Bonferroni, em destaque os valores de $p < 0,05$

Comparações PAS grupo PRED	p
PRÉ X 2º sem	0,394
PRÉ X 4º sem	0,292
PRÉ X 6º sem	0,028
PRÉ X 8º sem	0,04
2º sem X 4º sem	0,999
2º sem X 6º sem	0,999
2º sem X 8º sem	0,999
4º sem X 6º sem	0,999
4º sem X 8º sem	0,999
6º sem X 8º sem	0,999

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PAS: Pressão arterial sistólica

Os dados indicados nos Gráficos 9 e 10, sugerem que a elevação da PAS no grupo PRED ocorreu gradativamente, sendo significativas ao final do período de tratamento.

4.4.2.2 Pressão arterial diastólica

Na avaliação comparativa entre os grupos não se identificou diferença na comparação da média da PAD. Observa-se que no grupo PRED houve uma tendência de elevação da PAD, apesar desta diferença não se mostrar estatisticamente significativa (Gráfico 11)

Gráfico 11 - Evolução da pressão arterial diastólica ao longo de oito semanas nos grupos PRED e PROP

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol; PAD: Pressão arterial diastólica

4.3.3 Frequência cardíaca

Na avaliação comparativa entre os grupos não houve diferença significativa entre eles no período de oito semanas ($p=0,084$) (Gráfico 12).

Gráfico 12 -Evolução da frequência cardíaca ao longo de 8 semanas nos grupos PRED e PROP

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol; FC: Frequência cardíaca

Na análise, comparando os dois grupos por períodos, identificou-se na sexta semana de tratamento uma diminuição significativa da frequência cardíaca do grupo PROP em relação ao PRED ($p=0,003$) (Gráfico 13). Essa diferença foi isolada e não se manteve no período seguinte.

Gráfico 13 - Análise comparativa da frequência cardíaca entre os grupos PRED e PROP por semana de tratamento

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol; FC: Frequência cardíaca

Realizada comparações múltiplas, através do teste de Bonferroni, e a mesma diferença isolada se manteve no grupo PROP na comparação do período pré-tratamento e a sexta semana ($p=0,021$). No grupo PRED e nos demais períodos as diferenças não foram significativas (Tabela 9)

Tabela 9 - Comparações múltipla dos valores de FC no grupo PROP, teste de Bonferroni, em destaque os valores de $p < 0,05$

Comparações FC grupo PROP	p
PRÉ X 2º sem	0,123
PRÉ X 4º sem	0,999
PRÉ X 6º sem	0,021
PRÉ X 8º sem	0,067
2º sem X 4º sem	0,551
2º sem X 6º sem	0,999
2º sem X 8º sem	0,999
4º sem X 6º sem	0,123
4º sem X 8º sem	0,399
6º sem X 8º sem	0,999

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; FC: Frequência cardíaca

4.3.4 Saturação de oxigênio (SatO₂)

A análise das médias de medida da SatO₂ dos grupos ao longo do seguimento não apresentou alterações em cada grupo e tampouco foram observadas diferenças eles (Gráfico 14).

Gráfico 14 - Evolução da média da saturação de oxigênio ao longo de oito semanas nos grupos PRED e PROP

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol; Sat O₂: Saturação de oxigênio

4.4 Eventos Adversos

Trinta e duas crianças apresentaram algum evento adverso ou falha de tratamento (22 no grupo PRED e 10 no grupo PROP). Alterações cardiovasculares foram os principais EA em ambos os grupos. O aumento da pressão arterial foi identificado em 19 (76%) pacientes no grupo PRED e dentre eles em 6 (24%) pacientes foi diagnosticado hipertensão arterial (grau 2). No grupo PROP hipotensão (grau 1) foi identificada em quatro (19,05%) pacientes. Aparência cushingoide acometeu 14 (56%) dos pacientes no grupo PRED e distúrbios respiratórios acometeram três (14,29%) pacientes no grupo PROP (Figura 4).

Figura 4 - Amostra de caso com aparência cushingoide após o tratamento com prednisolona

A pressão arterial elevada (percentil PA entre 90% e 95%), sistólica e/ou diastólica, foi identificada em 19 casos, considerando o critério de HAS (item 3.9), foi realizado o diagnóstico em seis casos e introduzido tratamento anti-

hipertensivo (anlodipina) e redução gradual do corticosteroide, com normalização da PA ao final. Em dois destes casos, a terceira medida elevada ocorreu na última medição prevista para este estudo, oitava semana, portanto a prednisolona não foi suspensa antes do término da coleta de dados.

No grupo PROP, três casos tiveram seu tratamento suspenso: dois (14,29%) apresentaram distúrbio respiratório (bronqueolite) e um caso de agitação (insônia), ao redor da segunda semana de tratamento, após a suspensão houve melhora do sintoma (Tabela 10).

Tabela 10 - Eventos clínicos adversos identificados nos pacientes do grupo PRED e do grupo PROP, classificados conforme sua gravidade baseada na classificação do CTACE

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
PRED					
Hipertensão	13	6	-	-	-
Infecção	-	1	1	-	-
Cushing	14			-	-
Total	27	7	1		
PROP					
Hipotensão	4	-	-	-	-
Bradicardia	2	-	-	-	-
Broncoespasmo	-	3	-	-	-
Agitação	-	1	-	-	-
Total	6	4			

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol

No total, foram 35 eventos adversos em 22 pacientes do grupo PRED, e 10 eventos adversos em 10 pacientes no grupo PROP.

No grupo PRED, houve um caso de EA grave, relacionado a infecção de hemangioma interglúteo que evoluiu com sintomas de sepse e foi tratada

em ambiente hospitalar, com resolução do quadro infeccioso. Outra criança que apresentou quadro infeccioso, em vigência da prednisolona, foi um caso de varicela, após cinco semanas de tratamento, sem repercussões clínicas e sem alteração laboratorial e o corticoide foi mantido, com remissão das lesões cutâneas, sem outros comemorativos.

A distribuição da gravidade por grupo está ilustrada no Gráfico 15. A correlação entre os diferentes graus dos EA não mostrou diferença significativa entre os grupos, ao teste exato de Fischer ($p=0,417$).

Gráfico 15 - Distribuição de eventos adversos por grupo, conforme grau de gravidade

No grupo PRED, 12 casos apresentaram mais de um EA, e no grupo PROP não houve sobreposição de EA por pacientes. Desta forma, 22 pacientes do grupo PRED apresentaram algum EA enquanto no grupo PROP foram 10 casos. Foram excluídos desta análise os quatro pacientes

que perderam seguimento (um PRED e três PROP). Quando avaliamos a correlação entre a presença ou não de EA nos grupos, identificamos uma relação significativa ao teste de qui-quadrado ($p=0,003$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Pacientes dos grupos PRED e PROP que apresentaram ou não evento adverso, $p=0,003$

	EA presente	EA ausente
PRED	22	3
PROP	10	11

PRED: Grupo de pacientes tratados com prednisolona; PROP: Grupo de pacientes tratados com propranolol, EA: Evento adverso

Desta forma foi possível notar que apesar dos dois grupos apresentaram diversos EA, sendo a maioria deles leves, os pacientes submetidos ao tratamento com corticosteroide, apresentaram um número significativamente maior de eventos do que os pacientes que receberam o propranolol.

5 DISCUSSÃO

Por um longo período, as anomalias vasculares foram diagnosticadas de forma equivocada o que implicou em pesquisas e tratamentos controversos e alguns pouco eficientes, uma vez que englobavam diversas doenças sob o mesmo escopo. A partir de uma definição mais clara e mais coerente, sobre os diferentes diagnósticos, estudos mais específicos começaram a ser desenvolvidos e a patologia pode ser melhor conduzida. No entanto, na prática clínica diária, as ultrapassadas e antigas classificações ainda causam desalinho na comunicação entre as diversas especialidades médicas (pediatras, patologistas, obstetras, radiologistas, cirurgiões) o que dificulta o tratamento adequado dos pacientes. Em um estudo publicado em 2011, avaliando o uso do termo “hemangioma” conforme a classificação da ISSVA, levantou-se artigos publicados no Pubmed ao longo de 2009, identificando que o uso inadequado do termo ocorreu em 71,3% dos artigos (228 de 320 selecionados). Em 20,6% o diagnóstico errôneo levou a tratamentos inadequados. Quando avaliado o uso por especialidade, 60% dos pediatras, 61,4% dos clínicos, 68,9% dos cirurgiões e 70% dos ginecologistas/obstetras utilizaram o termo impropriamente (Hassanein *et al.*, 2011).

Esses dados mostram que apesar dos esforços, a nomenclatura correta do hemangioma infantil ainda tem que ser melhor difundida para que estudos sobre ele sejam melhor conduzido.

A fisiopatologia do hemangioma infantil ainda não está completamente elucidada, mas os indícios apontam para causas multifatoriais. Apesar de ser um tumor benigno e de involução espontânea, em aproximadamente 20% dos casos é necessário tratá-lo. À medida que seu comportamento for mais elucidado, o tratamento será mais adequado.

Corticosteroides eram considerados tratamento de primeira escolha até há pouco. Apesar de uma variabilidade de resultados (Frieden *et al.*, 1997; Pope *et al.*, 2007). Utilizado na rotina médica, para muitas indicações, seu uso é conhecido e associado a diversos eventos adversos (Liu D *et al.*, 2013). Nesse cenário emerge o uso dos betabloqueadores no tratamento do HI, mesmo de maneira fortuita, trouxe imensa mudança no manejo do tratamento do HI.

Tanto o propranolol como a prednisolona são utilizadas na prática médica geral e seus eventos adversos são conhecidos. No entanto, o uso do betabloqueador para o tratamento específico do hemangioma infantil é uma indicação recente.

Nenhuma medicação para o tratamento clínico do HI consta em bula. A diretriz do Ministério da Saúde para o tratamento do HI considera, nos dias de hoje, o corticosteroide como primeira linha, o Interferon- α como segunda linha e menciona o propranolol como opção terapêutica (Brasil, 2013). Reuniões recentes no Ministério da Saúde estão alterando as diretrizes para incluir o propranolol como o tratamento de primeira escolha no HI. Portanto, desde 2008 o uso do propranolol foi considerado como tratamento fora de padrão (*off-label*) ou de uso compassionado. A liberação pelo FDA só ocorreu em 2014.

Estudos iniciais apresentaram eficiência do betabloqueador na regressão do tumor (Baselga, 2008; Sans *et al.*, 2009; Fette, 2013). Nestes estudos o número de pacientes analisados era pequeno e eram poucos os estudos comparativos entre as duas drogas no tratamento do HI, estimulando a realização deste estudo. A tese inicial, supõe que além da ação sobre a regressão tumoral, quando apreciado a quantidade e a gravidade dos eventos adversos, o propranolol se apresenta como uma medicação mais tolerável que a prednisolona. Desta forma abre-se uma janela de oportunidade para oferecermos um tratamento mais efetivo e tolerável para os pacientes com hemangioma infantil. Até mesmo, pressupõe-se expandir as indicações de tratamento para situações em que anteriormente se aguardava a involução espontânea da lesão, ao redor dos sete anos, por ser esta condição melhor que os riscos de EA. Não resta dúvida que antecipar a resolução do problema, diminui a ansiedade dos pais, o isolamento social da criança portadora da lesão e minimiza os efeitos deformantes da expansão do tumor sobre as estruturas em crescimento (Zweegers e van der Vleuten, 2012; Perkins *et al.*, 2014).

5.1 Epidemiologia da Amostra

A população escolhida para o protocolo, envolveu crianças com diagnóstico clínico de hemangioma infantil na fase proliferativa, pois acredita-se que tanto o propranolol como o corticosteroide atuem mais efetivamente nesta fase do tumor, impedindo o crescimento e induzindo sua regressão (Hasan *et al.*, 2000; Boye *et al.*, 2009, Léauté-Labrèze e Taïeb,

2008; Storch e Hoeger, 2010). A definição da fase proliferativa depende de critérios clínicos e histológicos. A opção por pacientes menores que dois anos de idade, para serem selecionados para este estudo, garante, em teoria incluir somente pacientes fora do período involutivo.

Quanto a população estudada, não houve diferença entre os grupos, quando comparados idade, gênero e características da lesão. Tais dados corroboram que a randomização foi efetiva.

A distribuição epidemiológica da amostra neste estudo é concordante com as características esperadas para os pacientes com hemangioma infantil. Sabe-se que o gênero feminino é o mais frequentemente acometido numa proporção três a cinco vezes maior que o gênero masculino. Neste estudo a proporção geral foi de 4,6:1 e apesar do grupo PRED apresentar uma proporção maior essa diferença não foi significativa entre os grupos ($p=0,281$).

Prematuridade e baixo peso ao nascimento são fatores de risco para essa doença. Na amostra em oito casos em cada grupo, o parto foi prematuro (< 36 semanas gestação). Baixo peso ao nascimento (peso < 2500 gramas) foi reportado em 19,3% dos casos do grupo PRED e em 33,3% do grupo PROP. Frequências acima das reportadas por Drolet *et al.* (2008) em uma coorte prospectiva multicêntrica sobre as características do hemangioma infantil, identificaram uma incidência de 19,5% na população pré-termo e 17,75% na população com menos de 2500 gramas ao nascimento. Essa diferença nas proporções poderia ser explicada pela diferença na seleção dos pacientes, uma vez que os pacientes do presente estudo foram recrutados a partir do ambulatório de instituições terciárias e quaternárias, aumentando a incidência de gestantes de alto risco.

Quanto à localização anatômica, a região mais acometida foi a face, seguida do tronco. Na face a localização mais frequente do surgimento do HI foi a bochecha, seguida dos lábios. Tais características foram semelhantes em ambos os grupos e são semelhantes a epidemiologia apresentada em outras publicações (Bruckner e Frieden, 2003; Hochman *et al.*, 2011).

Em suma, a população estudada apresentava características similares aos dados epidemiológicos gerais já publicados.

5.2 Avaliação de Resposta ao Tratamento

A avaliação de resposta ao tratamento do HI é um desafio. O potencial de regressão espontânea pode interferir na interpretação da eficácia de um tratamento. Portanto, a velocidade na resposta ao tratamento e medidas objetivas de avaliação são fundamentais. A avaliação da resposta das lesões com componentes predominantemente superficial ou profundo, e por vezes, a localização em estruturas anatômicas tridimensionais torna ainda mais difícil a tarefa de mensurar as lesões. Desta forma, medidas por meio de imagens fotográficas, USG ou outros métodos de imagens podem ser úteis.

Na literatura, existem diversos artigos propondo métodos para mensurar o hemangioma infantil, tanto quantitativos como qualitativos, pois na ausência de métodos objetivos a escolha de várias modalidades de medidas indiretas se faz necessário. Em relação aos métodos mensuráveis estão descritos as medidas bidimensionais (comprimento e largura), a área e as medidas realizadas por meio do USG. Além desses mais comumente citados, há descrições como o método descrito por Tsang *et al.* (2006), que

criaram uma fórmula matemática, a partir da premissa que o hemangioma é uma esfera, medindo-se o comprimento, a largura e a medida do contorno do hemangioma. Aplicados os dados a esta fórmula, obtêm-se o volume da lesão. No entanto, a premissa inicial pode estar equivocada, pois nem sempre a lesão é esférica e não é possível delimitar o quanto da lesão, que foi medida, está exteriorizada na pele.

Mais recentemente, Burkes *et al.* (2016), propõem a utilização de termografia infravermelho dinâmica para medir a variação de temperatura no hemangioma, comparando as variações de temperatura na lesão antes e após o tratamento.

Métodos qualitativos, geralmente englobam análises fotográficas em que se avaliam as características principais do hemangioma, como volume, coloração e melhora do aspecto geral (Bertrand *et al.*, 2011; Zvulunov *et al.*, 2011).

Boa parte dos estudos descritos avaliando a respostas ao tratamento do hemangioma infantil utilizam medidas qualitativas e quantitativas de forma associadas. Price *et al.* (2011), em um estudo semelhante ao presente estudo, determinaram como medida de resposta um *clearance* de 75% usando como parâmetros: fotografia e medidas (largura, comprimento e altura) para determinar o volume externo da lesão, se diminuíssem 75% dessas medidas ou se a criança apresentasse um resultado cosmético aceitável pelos médicos e/ou responsáveis pela criança, o caso era definido como resultado favorável. Dessa forma classificavam o desfecho em duas categorias: favorável ou desfavorável.

Pope *et al.* (2007), utilizaram em seu trabalho, uma série de fotografias em que um avaliador independente e os pais, sem conhecimento do tratamento recebido, comparavam os tempos 0, 3 meses e um ano de tratamento, através de uma EVA variando de -100 a +100, onde “0” representava sem alterações, “+” diminuição de tamanho e “-” aumento de tamanho da lesão.

Em dois trabalhos prospectivos comparando a ação do propranolol e da prednisolona no tratamento do hemangioma infantil, as metodologias de resposta ao tratamento foram diversas. Bauman *et al.* (2014) definiram como resposta ao tratamento a proporção da área reduzida (área definida como o contorno da lesão visível) e, o clareamento da lesão. Malik *et al.* (2013), por outro lado, utilizaram medidas bidimensionais (maior eixo e eixo perpendicular a este), consistência da lesão e fotografias avaliadas através de EVA (parâmetros: cor, achatamento e redução).

A avaliação da resposta ao tratamento do hemangioma infantil acaba englobando muitas variáveis, sendo algumas pouco objetivas. Ainda há divergências na literatura e, vários estudos utilizam métodos próprios para a avaliação, muitos sem validação. Nesse estudo, optou-se por avaliar a regressão tumoral por meio de medidas quantitativas (no eixo maior da lesão e o eixo perpendicular a esse) e avaliação qualitativa, utilizando a escala visual analógica (avaliação por especialistas – cirurgiões plásticos), por considerarmos métodos mais frequentemente encontrado nos diversos estudos, suprimindo a necessidade de exames subsidiários por serem facilmente aplicáveis e reproduzíveis.

5.2.1 Avaliação quantitativa

As medidas do hemangioma infantil nas fotografias, utilizando do programa ImageJ®, que é um programa de processamento de imagens de código aberto projetado para imagens multidimensionais científicas, desenvolvido pelo *National Institute of Health* (NIH), dos Estados Unidos da América, disponível gratuitamente. Os dados métricos foram obtidos por um avaliador externo sem que os grupos fossem identificados. Conforme os resultados apresentados, ambas as medicações foram efetivas em diminuir as dimensões das lesões. Portanto, do ponto de vista de eficácia terapêutica tanto o corticosteroide quanto o betabloqueador foram equivalentes.

Em outros dois trabalhos prospectivos randomizados, comparando as duas medicações (propranolol e prednisolona) realizado por Bauman *et al.* (2014) e Malik *et al.* (2013) ambos identificaram diminuição das medidas dos tumores, proporcionalmente maior nos pacientes tratados com propranolol, mas também não evidenciaram diferença significativa entre os grupos. Bauman *et al.* (2014), no seu trabalho multicêntrico envolvendo 19 pacientes, descreveram que a área da lesão, após quatro meses, reduziu em 64% no grupo propranolol e 41% no grupo prednisolona. Malik *et al.* (2013) trataram por três meses e, identificaram diminuição nas medidas bidimensionais em 35,5% no grupo recebendo propranolol e 21,5% no grupo prednisolona.

É importante considerar que em concordância com os trabalhos citados, se o tempo de acompanhamento no estudo fosse prolongado, apesar da metodologia ser diferente, a porcentagem de melhora poderia ter sido maior.

5.2.2 A avaliação por pares

A partir da validação das notas dos avaliadores, cada parâmetro foi analisado individualmente comparando os resultados das médias das notas do grupo PRED e PROP (volume, cor, envolvimento funcional e aspecto geral). Na avaliação dos parâmetros evidenciou-se a melhora em todos os quesitos em ambos os grupos, com notas atribuídas mais elevadas no grupo PROP. Apesar da diferença entre o grupo PRED e PROP não ter sido significativa nos parâmetros volume, envolvimento funcional e aspecto geral, houve diferença significativa no parâmetro cor ($p=0,021$). Esta diferença mostra que o efeito sobre a coloração pode ser um reflexo do efeito vasoconstritor mais efetiva da ação periférica do betabloqueador.

A redução volumétrica foi o parâmetro que apresentou média mais elevada no EVA, sendo de 4,35 para o grupo PROP e 4,08 para o grupo PRED ($p=0,901$). Embora não tenha ocorrido diferença entre os tratamentos, o volume parece ser um parâmetro de resposta significativo, concordando com estudos que sugerem que o volume evidencia o resultado mais efetivamente do que as medidas como a área e o diâmetro. Bingham *et al.* (2012) publicaram um estudo em que analisaram retrospectivamente 19 crianças com HI, tratados com propranolol, através da comparação de exames de imagem (USG e RNM), num tempo médio de duas semanas entre as imagens. Identificaram, que a mudança no volume reduzia, uma média de 41% e, a área não diminuía de forma significativa. Outros autores como Kutz *et al.* (2015), em um estudo prospectivo com duração de três meses, estudaram 10 crianças com HI, tratadas com propranolol e, acompanhando as mudanças de medidas métricas

e do volume através do USG *Doppler*, identificaram uma redução em 11% no eixo longitudinal, 24% no eixo transverso, 30% na espessura do tumor, 46% na espessura dos vasos do intralesionais, e 51% no volume médio do hemangioma. Assim o autor também identifica que a redução volumétrica é mais significativa que a redução nos eixos da lesão.

Quanto à coloração da lesão este parece ser um parâmetro relevante para avaliar a regressão tumoral. Em estudo prospectivo com 14 casos, comparando o propranolol com placebo e avaliando os parâmetros cor, elevação e consistência, a alteração na cor foi a primeira a ser significativamente diferente entre os grupos na 12^o semana, seguida do volume e da consistência (Hogeling *et al.*, 2011).

Betlloch-Mas *et al.* (2012) estudaram prospectivamente o uso do propranolol em 20 casos com HI, avaliaram a resposta ao tratamento por meio da coloração e as dimensões da lesão, identificando uma resposta excelente em 55% dos casos, 35% boa e 10% uma resposta mínima na diminuição das lesões e da coloração. Observou ainda que os pais relataram clareamento das lesões iniciando a partir do segundo dia até o quinto dia. Relata o pico de resposta no 4,2 mês (considerado resposta quando ocorria a cicatrização da úlcera), com o tempo médio de tratamento de 6,5 meses.

Malik *et al.* (2013) em seu trabalho prospectivo avaliando 30 pacientes, divididos em três grupos (tratamento com propranolol, prednisolona e as duas medicações associadas) e tratadas por três meses, não encontraram diferença significativa entre os grupos quando analisaram as medidas bidimensionais, mas identificaram uma diferença significativa quando analisou os parâmetros “cor” e “redução” na EVA a partir do terceiro mês.

De forma mais significativa, Bertrand *et al.* (2011), em um estudo retrospectivo comparando prednisolona e propranolol, quanto à melhora no aspecto geral (determinaram como parâmetros cor e tamanho da lesão), observaram que diferenças entre os grupos foram progressivamente maiores, sendo a diferença de avaliação a favor do propranolol.

A metodologia de resposta ao tratamento através da EVA se mostrou efetiva em demonstrar a melhora dos parâmetros avaliados, em concordância com estudos já publicados. Volume da lesão é parâmetro com boa indicação de resposta. A coloração da lesão também é um parâmetro significativo, sendo a característica em que o propranolol tem ação mais significativa que a prednisolona.

Apesar da característica subjetiva do EVA, ela reflete o que é visualmente observado pelos responsáveis das crianças e pela equipe médica, sendo um parâmetro relevante de resposta.

5.3 Avaliação dos Parâmetros Clínicos

Uma vez constatada a eficácia terapêutica, se faz mister definir a tolerabilidade dos diversos tratamentos. A avaliação de efeitos adversos é uma das maneiras de buscar a melhor opção terapêutica.

5.3.1 Peso

Ganho de peso nos primeiros meses de vida são esperados e desejados para qualquer criança. Em ambos os grupos houve aumento de peso ao longo do tempo. No entanto no grupo PRED, identificamos aumento dos percentis de peso, sugerindo uma ação direta, já conhecida do corticosteroide, relacionada a retenção de fluidos. Esse mesmo evento foi identificado por Kelly *et al.* (2010), em 10 dos 16 pacientes de seu estudo com tempo médio de tratamento de 22 semanas.

A retenção fluída pode ser a responsável pelo ganho de peso e aparência cushingoide, que são sintomas mais evidentes no início do tratamento, decorrente da ação do corticosteroide exógeno. Isto difere dos efeitos a longo prazo desta medicação, que levam a um retardo do crescimento da criança e possível alteração de percentil (Boon *et al.*, 1999; Pope *et al.*, 2007; Greene, 2010). Sawa *et al.* (2014), em uma análise retrospectiva, compararam dados antropométricos de pacientes tratados com esteroides e propranolol. Em 16 casos, sendo nove pacientes tratados com esteroides e sete com propranolol, embora no trabalho não fique claro se todos os casos analisados se tratavam de hemangioma infantil. O tempo médio de seguimento foi 511 dias no grupo esteroide e 372 dias no grupo propranolol. Foi identificado que o grupo tratado com esteroides, apresentou uma velocidade de crescimento negativa e no grupo propranolol não houve alteração. O índice de massa corpórea (IMC) no grupo esteroide apresentou uma velocidade de crescimento negativa, e novamente no grupo propranolol não houve diferença.

5.3.2 Parâmetros cardiovasculares

Os efeitos cardiovasculares das duas terapias foram os parâmetros mais expressivos da coleta de dados. A progressiva elevação na PAS do grupo PRED foi significativamente considerada, principalmente ao final do estudo. Por outro lado, a alteração da FC no grupo PROP ocorreu de forma isolada na sexta semana.

Em concordância com os dados clínicos coletados, realizou-se clinicamente o diagnóstico de PA elevada e HAS no grupo PRED. O aumento na pressão sistólica (pelo menos uma medida no percentil de 90% a 95%) foi identificado em 76% dos pacientes do grupo PRED e, o diagnóstico de hipertensão (três medidas maiores que o percentil 95%) foi realizado em 24% da população desse mesmo grupo. Nos casos em que o diagnóstico de HAS foi firmado, o corticoide foi descontinuado de forma progressiva e introduzido anlodipina até a normalização da PA. A suspensão do corticosteroide foi resolutive para a hipertensão e nenhum dos pacientes apresentou sinais de insuficiência cardíaca.

No presente estudo pode-se observar que a ação do tempo de tratamento com o corticosteroide pode estar relacionada com a presença dos eventos adversos cardiovasculares, pois houve um aumento progressivo dos valores da PAS. Ao final do período estipulado de dois meses, em duas das seis crianças com HAS, o diagnóstico foi firmado na última semana do protocolo. Possivelmente, se o tempo de seguimento fosse postergado, um número maior de pacientes com hipertensão poderia ser diagnosticado. Como no estudo de George *et al.* (2004) estudando a ação do corticosteroide, por um período mais

prolongado, em pacientes com HI (dose média: 2,23 mgxkg/dia, tempo médio de seguimento: 28,1 meses), identificaram a elevação da PA e diagnosticaram HAS em 45% de seus casos.

Com relação aos eventos adversos cardiovasculares do betabloqueador, é esperado hipotensão e bradicardia. A análise temporal do grupo PROP isoladamente, não identificou alterações significativas na PAS ou PAD, mesmo quando realizada as comparações múltiplas. A FC por sua vez apresentou um decréscimo isolada e significativo na sexta semana. Na presente casuística foram identificados 4 (19,05%) pacientes com episódios de hipotensão e 2 (9,52%) pacientes com FC menor que 60 bpm, ambos os sinais em medidas isoladas. No entanto, bradicardia sintomática não foi reportada pelos responsáveis. Outros eventos associados aos betabloqueadores como extremidades frias, aumento do tempo de enchimento capilar causados pela vasoconstrição periférica também não foram identificados.

Nos trabalhos iniciais com propranolol existia uma real preocupação com os eventos cardiovasculares associados ao betabloqueador, sendo os primeiros trabalhos realizados com pacientes internados, monitorizados continuamente durante o tratamento e somente instituído o tratamento após a realização de exames de eletrocardiograma e ecocardiograma. Em um estudo multicêntrico prospectivo, liderado pela Léauté-Labrèze, com 456 pacientes tratados, quer fosse com propranolol em diferentes doses ou com placebo, identificaram que nas primeiras quatro horas iniciais do tratamento com propranolol, a média da PAS diminuía, aproximadamente 3 mmHg e, a FC diminuía, em média 7 bpm, na primeira hora após a dose inicial, sem mudanças

significativas após esses períodos. Atualmente, os consensos não indicam a necessidade de monitorização continua na introdução da terapia com propranolol no tratamento do HI (Liu L *et al.*, 2013; Léauté-Labrèze *et al.*, 2015). Em casos específicos, como síndrome de PHACE e suspeitas de cardiopatia, as doses iniciais e a indicação de monitorização podem ser reconsideradas (Starkey e Shahidullah 2011; Solman *et al.*, 2014).

5.3.3 Parâmetros respiratórios

Problemas respiratórios, como chiado, sibilos e broncoespasmos, foram um dos eventos adversos mais frequente e relevante do grupo PROP, apesar da SatO₂ não ter sido alterada em nenhum dos grupos. No grupo recebendo o betabloqueador, 3 (14,29%) pacientes apresentaram sintomas respiratórios, sendo a suspensão do tratamento necessária em dois casos. Eventos respiratórios são descritos em outros estudos com o propranolol, no entanto a frequência deste EA é variável, alguns dados reportados por outros estudos são: Drolet *et al.* (2013) 8% (dose: 1 a 3 mg/kg/dia), Solman *et al.* (2014) 6,8% (dose: 2 mg/kg/dia), Léauté-Labrèze *et al.* (2015) 9% (dose: 3 mg/kg/dia) e 6% (dose: 1 mg/kg/dia).

O propranolol pode induzir broncoespasmo em pacientes susceptíveis, no entanto, distúrbios respiratórios na faixa etária estudada são frequentes e podem estar associados a diversas doenças, tornando a interpretação deste EA com a medicação complexa. Solman *et al.* (2014), também trazem a discussão em seu trabalho, que o evento adverso mais frequentemente encontrado foi o sibilo, mas que a maioria dos casos (dado não quantificado)

estavam com infecções virais associadas. Um trabalho consistente sobre o tratamento do HI com propranolol descrito por Léauté-Labrèze *et al.* (2015), em seu estudo prospectivo comparando placebo, propranolol na dose de 1 mg/kg/dia e na dose de 3 mg/kg/dia, evidenciaram incidência de problemas respiratórios de 2%, 6% e 9%, respectivamente. Nesta casuística mesmo crianças sem o uso da medicação apresentaram sintomas, porém as crianças recebendo propranolol apresentaram mais EA, com relação direta à dose. Até o presente momento o consenso do uso do propranolol no tratamento do HI, descrito em 2013, orienta não administrar esta medicação em pacientes com antecedentes de broncospasmo, indicando suspensão temporária em quadros respiratórios ativos do (Drolet *et al.*, 2013).

5.4 Eventos Adversos

Uma vez que betabloqueadores e corticosteroides possuem diferentes mecanismos de ação, diferentes eventos adversos são esperados, fato esse que dificulta a comparação entre eles. Portanto, não é possível fazer uma comparação direta. Para comparar os EA utilizou-se a classificação da CTCAE, onde cada evento adverso é graduado conforme sua gravidade, variando de 1 a 5, sendo grau 1, um evento adverso leve e 5 o óbito decorrente do uso da medicação. Desta lista de EA, separamos os mais frequentemente descritos na prática clínica para as duas medicações, de forma que tanto os EA do grupo PRED como o do grupo PROP fossem graduados (leve, moderado ou grave). A partir dessa categorização, comparamos a quantidade e a gravidade dos EA dos dois tratamentos.

No grupo PRED, 22 casos apresentaram pelo menos um EA, totalizando 35 eventos, enquanto no grupo PROP 10 casos apresentaram 10 EA, sem sobreposições. Esta diferença foi significativa e portanto, o grupo PRED teve mais EA que o grupo PROP. Dos EA observados a grande maioria foi classificado com grau 1 ou 2 e a diferença com relação a gravidade não foi significativa entre os grupos. Vale notar que apenas um caso do grupo PRED apresentou EA grau 3 (infecção). Portanto, a relevância dos achados em termos de tolerabilidade dos tratamentos está mais relacionada ao número de EA do que a sua gravidade.

A aparência cushingoide foi um evento comumente observado em paciente sob tratamento com corticoesteroides, na nossa casuística este foi o evento mais frequente, (56% dos pacientes do grupo). Fortuitamente tal efeito regrediu após a suspensão da medicação. Apesar da alta incidência, este dado coincide com outros estudos na literatura. Um estudo com 88 pacientes, reportou 61% das crianças que foram tratadas com dose equivalente a 20 mg/dia de prednisona, após três meses, apresentavam aspecto cushingoide. Apesar da aparência cushingoide não ser um EA grave ela pode fazer parte da síndrome de Cushing, que por sua vez aumenta o risco de supressão da glândula adrenal (Liu D *et al.*, 2013). Além das consequências clínicas, na prática ambulatorial, a mudança na aparência das crianças consequente a medicação, gera uma maior preocupação dos pais em relação ao tratamento.

A relação causa e efeito entre o corticosteroide e as infecções descritas neste estudo é difícil de ser estabelecidos uma vez que o número de pacientes e o efeito observado foram pequenos.

Com relação ao propranolol as alterações psicomotoras, são pouco usuais e na presente casuística houve apenas 1 (4,76%) caso com tal sintoma, cuja repercussão foi a alteração do sono, com melhora após suspensão da medicação. Léauté-Labrèze *et al.* (2015) em trabalho comparando doses de propranolol, separaram alterações do sono (alteração exclusiva do sono) e agitação (ansiedade, irritabilidade, estresse) e identificaram nos grupos placebo, propranolol na dose 1mg/kg/dia e 3mg/kg/dia, respectivamente a incidência de alteração do sono 13%, 14% e 22% e, agitação de 11%, 18% e 7%. Tais dados mostram que mesmo pacientes em uso de placebo apresentam alteração do sono e agitação em frequências variáveis e seu estudo não refere como significativa a diferença entre os grupos. Solman *et al.*, (2014) descreveram a incidência de alteração do sono em 3,6% dos 250 casos tratados com propranolol. No consenso de 2013, onde 85 trabalhos envolvendo propranolol e HI foram avaliados, a frequência geral de alteração de sono, foi descrita como sendo de 3,7% (Drolet *et al.*, 2013). No presente estudo, a frequência do EA foi concordante com o consenso de 2013.

Considerando outros estudos comparativos entre corticosteroides e propranolol no tratamento do HI de forma geral os trabalhos demonstram a maior quantidade e gravidade de EA no grupo tratado com os esteroides.

Bertrand *et al.* (2011) identificaram em seu estudo retrospectivo de 2011, nos 12 pacientes estudados, cujo tempo médio de tratamento foi de 12,7 meses para a prednisona e 10,6 meses para o propranolol, diversos EA. No grupo prednisona: irritabilidade (n=2), aftas orais (n=2), insônia

(n=1), hipertensão (n=1) e diminuição do crescimento (n=1). No grupo tratado com propranolol: alteração do sono (n=2), hipotensão transitória assintomática (n=1) e vômitos (n=1). Vale notar que como foi um estudo retrospectivo, obtiveram-se os dados de EA, por relatos dos pais e de prontuários, o que justificaria a discrepância nos números de eventos encontrado deste para os estudos prospectivos, onde a busca por EA foi realizada de forma ativa.

Bauman *et al.* (2014), que também fizeram uso da classificação do CTACAE para classificar o grau de gravidade dos EA, identificaram no total 44 EA no grupo prednisolona (oito pacientes) e 32 no grupo tratado com propranolol (11 pacientes), no entanto quando considerado eventos grau 3, a proporção mudou para 11 casos no grupo prednisolona e um no grupo recebendo propranolol.

Malik *et al.*, (2013) também identificaram significativamente mais EA no grupo medicado com prednisolona, entre eles: aparência cushingoide (n=5), alterações gastrointestinais (n=3), recidiva das lesões (n=3), infecção (n=1), ganho de peso (n=1) e um pacientes não apresentou resposta ao tratamento. Enquanto dois dos 10 pacientes tratados com propranolol apresentaram EA (hipoglicemia e alteração do sono).

5.5 Limitações do Presente Estudo

Este trabalho de caráter prospectivo randomizado, possui algumas limitações que não puderam ser totalmente contempladas e merecem comentários, como não ser um estudo duplo cego, o tamanho da amostra e o tempo de seguimento. Tais limitações, no entanto, não comprometeram os resultados, que poderiam ter sido mais expressivos.

“Cegar” os grupos seria um processo complexo e pouco agregaria ao controle de vieses, uma vez que cada droga apresenta seu evento adverso conhecido e seria facilmente identificado pela equipe que acompanha. As avaliações objetivas e subjetivas (medidas da lesão através das fotografias e avaliação através da EVA), no entanto, foram realizadas por avaliadores que não participaram do estudo e não sabiam a qual grupo de tratamento o paciente em questão pertencia.

Quanto ao tamanho da amostra, o mais limitante foi relacionado às características de atendimento terciário e quaternário, quando muitos pacientes encaminhados já haviam recebido algum tipo de tratamento prévio ou já tinham idade além do determinado para o estudo em sua avaliação inicial. Em estudos similares levantados (tratamento de hemangioma infantil, prospectivo) a casuística varia entre 19 a 40 pacientes na amostra (Hogeling *et al.*, 2011; Bertrand *et al.*, 2011; Bingham *et al.*, 2012; Betlloch-Mas *et al.*, 2012; Fette, 2013; Liu L *et al.*, 2013; Malik *et al.*, 2013; Bauman *et al.*, 2014). Excetua-se um estudo multicêntrico, patrocinado pela indústria farmacêutica (Pierre Fabre) conduzido pela C. Léauté-Labrèze *et al.*, (2015), que apresentam 456 pacientes tratados prospectivamente (placebo e propranolol).

Quanto ao tempo de tratamento, estipulado em dois meses, este foi baseado nos estudos iniciais, em que se tratava com propranolol por um período breve. Em uma metanálise de 2013, avaliando tratamento de hemangioma com corticosteroide ou propranolol, levantados artigos de 1985 a 2012, apresentou como tempo médio de tratamento dos estudos de quatro a oito semanas (Izadpanah *et al.*, 2013). No presente estudo, acredita-se que se o tempo fosse postergado maiores diferenças nos resultados seriam evidenciados, e possivelmente mais números de eventos adversos seriam relatados.

5.6 Considerações Finais

Os esforços da *International Society for the Study of Vascular Anomalies* para divulgar a classificação e definições das anomalias vasculares são um passo fundamental para que todas as áreas da saúde e especialidades médicas utilizem a mesma linguagem. Desta forma estudos poderão serão mais homogêneos e padronizados e resultados mais comparáveis.

Na atualidade, as diretrizes apontam para o propranolol como medicação de primeira escolha para o tratamento do HI, por apresentar eficácia em reduzir o tumor, boa tolerabilidade na população pediátrica e maior flexibilidade de uso em casos de menor gravidade. O presente estudo se soma a outros na direção de definir o uso de betabloqueadores como a principal opção no tratamento do HI.

Em termos de perspectivas futuras, o maior entendimento da origem da doença e razões para sua involução espontânea deverão identificar novas opções de tratamento com ações mais específicas. Desta forma, formulações de ação exclusivamente local, efetivas, com maior tolerabilidade e menor efeito sistêmico poderão ser desenvolvidos.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo clínico permitiu concluir:

a) Propranolol e prednisolona são medicações efetivas em reduzir o hemangioma infantil no período de oito semanas.

b) A metodologia de avaliação quantitativa de resposta ao tratamento, utilizando medidas métricas foi efetiva para demonstrar a redução tumoral e, à avaliação subjetiva foi um método complementar eficiente principalmente para avaliar melhora no volume e na coloração do tumor.

c) A diferença significativa de números de eventos adversos entre os grupos corrobora a hipótese de que apesar das duas medicações serem efetivas na regressão tumoral, o tratamento com propranolol apresenta melhor tolerabilidade o que reforça sua indicação no tratamento do hemangioma infantil.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16/12/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0931/09**, intitulado: "**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O USO DE BETABLOQUEADOR E CORTICOSTERÓIDE ORAL NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO HEMANGIOMA INFANTIL**," apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dov Charles Goldenberg**

CAPPesq, 17 de Dezembro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Anexo B - Clinical trial

7/2/2017 Comparative Study of the Use of Beta Blocker and Oral Corticosteroid in the Treatment of Infantile Hemangioma - Full Text View - ClinicalTrials.gov

This site became the new ClinicalTrials.gov on June 19th. [Learn more.](#)
We will be updating this site in phases. This allows us to move faster and to deliver better services. [Show less](#)

▲ IMPORTANT: Talk with a trusted healthcare professional before volunteering for a study. [Read more...](#)

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Saved Studies (0)

[Give us feedback](#)

Trial record 1 of 2 for: hemangioma | Brazil

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Comparative Study of the Use of Beta Blocker and Oral Corticosteroid in the Treatment of Infantile Hemangioma

<p>This study has been completed.</p> <p>Sponsor: University of Sao Paulo</p> <p>Collaborator: University of Sao Paulo General Hospital</p> <p>Information provided by (Responsible Party): Dov Charles Goldenberg, University of Sao Paulo</p>	<p>ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01072045</p> <p>First received: February 18, 2010 Last updated: December 1, 2014 Last verified: December 2014 History of Changes</p>
---	--

[Full Text View](#) | [Tabular View](#) | [No Study Results Posted](#) | [Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

► Purpose

Infantile Hemangioma (IH) is infancy's most common vascular tumor of infancy and most frequent benign neoplasm.

Treatment of IHs is indicated for approximately 10 to 20% of the cases. Two groups can be defined amongst indications for treatment: patients with absolute indication for treatment and patients with relative indication for treatment.

Absolute or emergency indications comprise function or life threatening situations such as obstruction of airways, obstruction of vision, congestive heart failure, hepatic and coagulation problems.

The following are considered relative indications: cases of large and disfiguring facial hemangiomas; locations that can result in a deformity and/or permanent scar (nose, ear, lip, glabellar area); extensive face hemangiomas, mainly when there is dermal damage (more probable to scar); local complications such as ulceration, infection and bleeding as well as small hemangiomas in exposed areas (hands and face), mainly if pedunculated due to its ease of excision^{2,7}.

Treatment modalities vary according to the extension, location, presence of complications and the evolutionary phase. A combination of various treatments is possible.

Beta blockers are being used in children for approximately 40 years, with proven clinical safety and no cases of death or cardiovascular disease resulting from its direct use. Recently it was reported the use of beta

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01072045?cond=hemangioma&entry1=5A%3ABR&rank=1#wrapper>

1/6

7/2/2017 Comparative Study of the Use of Beta Blocker and Oral Corticosteroid in the Treatment of Infantile Hemangioma - Full Text View - ClinicalTrials.gov

blockers (propranolol) for IH treatment, with significant reduction of tumor volume after introduction of the beta blocker, in a short period of time, with stable results after the end of treatment, which suggested evidences of the benefits of this drug in the tumor treatment. The proposal of this study is to assess the use of propranolol in IH treatment, quantifying its effectiveness and safety under continuous monitoring and comparing it to the use of oral corticosteroid. The investigators propose the assessment of the betablockers' use in comparison to the use of corticosteroids in infants with IH in the proliferative or involuting phases, with indication for clinical treatment, and that are not alarming nor urgent; in other words, the current relative indications for treatment.

Condition	Intervention	Phase
Hemangioma	Drug: Propranolol Drug: Prednisone	Phase 2

Study Type: Interventional
 Study Design: Allocation: Randomized
 Intervention Model: Parallel Assignment
 Masking: Open Label
 Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Comparative Study of the Use of Beta Blocker and Oral Corticosteroid in the Treatment of Proliferative and Involuting Cutaneous Infantile Hemangioma

Resource links provided by NLM:

[MedlinePlus](#) related topics: [Birthmarks](#) [Steroids](#)

Drug Information available for: [Prednisone](#) [Propranolol hydrochloride](#) [Propranolol](#) [Adrenergic beta-Antagonists](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Further study details as provided by Dov Charles Goldenberg, University of Sao Paulo:

Primary Outcome Measures:

- Reduction on tumor volume, based on direct measurement (in centimeters, 2 axis) and photographic analysis (same photo camera, obtained by the same technician) [Time Frame: weekly in the first two months and twice a week in the following months]

Secondary Outcome Measures:

- evidence of collateral effects [Time Frame: weekly on the first 2 weeks and twice a week on the following months]

Enrollment: 50
 Study Start Date: January 2010
 Study Completion Date: December 2014
 Primary Completion Date: December 2014 (Final data collection date for primary outcome measure)

7/2/2017 Comparative Study of the Use of Beta Blocker and Oral Corticosteroid in the Treatment of Infantile Hemangioma - Full Text View - ClinicalTrials.gov

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: Propranolol Oral propranolol, at a dose of 2mg/kg/day, divided in 2 doses.	Drug: Propranolol Oral propranolol, at a dose of 2mg/kg/day, divided in 2 doses, for initial 60 days Other Name: beta-blockers
Active Comparator: Prednisone Oral prednisone, at a dose of 2mg/kg/day, divided in 2 doses.	Drug: Prednisone Oral prednisone, at a dose of 2mg/kg/day, divided in 2 doses, for initial 60 days Other Names: <ul style="list-style-type: none"> corticosteroid metilprednisolone

[+ Show Detailed Description](#)

► Eligibility

Ages Eligible for Study: up to 2 Years (Child)
 Sexes Eligible for Study: All
 Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

- Patients with ages up to 2 years;
- Clinically diagnosed hemangioma, in proliferative or involutive phase, with relative indication for clinical treatment, as itemized:
- lesion causing alteration of regional anatomy with no systemic or functional damage and with a diameter greater than 1 centimeter, or
- lesion causing aesthetic deformity, or
- lesion causing local repetitive complications such as ulceration, bleeding or local infection, or
- lesion causing partial damage of orifices, or
- lesion causing psychological compromise.
- Absence of cardiopathy (normal physical examination, anamnesis, echocardiography, electrocardiography and thoracic radiography);
- Informed consent signed by responsible parties

Exclusion Criteria:

- Hemangioma with absolute indication for treatment, presenting a risk to function or life;
- Patients with previous treatment for infantile hemangiomas;
- Cardiac disease;
- Pulmonary disease (asthma, bronchiolitis, bronchopulmonary dysplasias)
- Raynaud syndrome;
- Pheochromocytoma;
- Altered echocardiography, even if asymptomatic

► Contacts and Locations

Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the Contacts provided below. For general information, see [Learn About Clinical Studies](#).

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT01072045

Locations

Brazil

Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (Pediatric Cancer Treatment Institute) - ITACI - ICR-HCFMUSP
Sao Paulo, Brazil, 05403-900

Sponsors and Collaborators

University of Sao Paulo

University of Sao Paulo General Hospital

Investigators

Study Director: Dov C Goldenberg, MD Division of Plastic Surgery - Hospital das Clinicas - University of S

► More Information

Additional Information:

[website of the International Society for the Study of Vascular Anomalies](#)

Publications:

[Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. Pediatr Dermatol. 2009 Sep-Oct;26\(5\):610-4. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00975.x.](#)

[Frieden IJ, Drolet BA. Propranolol for infantile hemangiomas: promise, peril, pathogenesis. Pediatr Dermatol. 2009 Sep-Oct;26\(5\):642-4. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00977.x.](#)

[Maturo S, Hartnick C. Initial experience using propranolol as the sole treatment for infantile airway hemangiomas. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010 Mar;74\(3\):323-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.12.008. Epub 2010 Jan 13. Review.](#)

[Buckmiller LM. Propranolol treatment for infantile hemangiomas. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Dec;17\(6\):458-9. doi: 10.1097/MOO.0b013e328332a4eb. Review.](#)

[Mousa W, Kues K, Haas E, Lauerer P, Pavlakovic H, Schön MP, Zutt M. Successful treatment of a large hemangioma with propranolol. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Mar;8\(3\):184-6. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07266.x. Epub 2009 Sep 25. English, German.](#)

[Pérez RS, Mora PC, Rodríguez JD, Sánchez FR, de Torres Jde L. \[Treatment of infantile hemangioma with propranolol\]. An Pediatr \(Barc\). 2010 Feb;72\(2\):152-4. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.05.019. Epub 2009 Jul 23. Spanish.](#)

7/2/2017 Comparative Study of the Use of Beta Blocker and Oral Corticosteroid in the Treatment of Infantile Hemangioma - Full Text View - ClinicalTrials.gov

[Denoyelle F, Le Boulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009 Aug;73\(8\):1168-72. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.04.025. Epub 2009 May 29.](#)

[Michel JL, Patural H. \[Response to oral propranolol therapy for ulcerated hemangiomas in infancy\]. Arch Pediatr. 2009 Dec;16\(12\):1565-8. doi: 10.1016/j.arcped.2009.09.008. Epub 2009 Nov 4. French.](#)

[Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008 Dec 25;359\(26\):2846; author reply 2846-7. doi: 10.1056/NEJMc086443.](#)

[Léauté-Labrèze C, Taïeb A. \[Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences\]. Ann Dermatol Venereol. 2008 Dec;135\(12\):860-2. doi: 10.1016/j.annder.2008.10.006. Epub 2008 Nov 20. Review. French.](#)

[Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358\(24\):2649-51. doi: 10.1056/NEJMc0708819.](#)

Responsible Party: Dov Charles Goldenberg, Professor of Surgery, Division of Plastic Surgery, Hospital das Clinicas, University of Sao Paulo, University of Sao Paulo

ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT01072045](#) [History of Changes](#)

Other Study ID Numbers: CAPPesq0931/09

Study First Received: February 18, 2010

Last Updated: December 1, 2014

Keywords provided by Dov Charles Goldenberg, University of Sao Paulo:

Hemangioma

Proliferative hemangioma

Treatment

Propranolol

Corticosteroid

Additional relevant MeSH terms:

Hemangioma

Hemangioma, Capillary

Port-Wine Stain

Neoplasms, Vascular Tissue

Neoplasms by Histologic Type

Neoplasms

Skin Abnormalities

Congenital Abnormalities

Skin Diseases

Prednisone

Propranolol

Adrenergic beta-Antagonists

Anti-Inflammatory Agents

Glucocorticoids

Hormones

Hormones, Hormone Substitutes, and Hormone

Antagonists

Physiological Effects of Drugs

Antineoplastic Agents, Hormonal

Antineoplastic Agents

Adrenergic Antagonists

Adrenergic Agents

Neurotransmitter Agents

Molecular Mechanisms of Pharmacological Action

Anti-Arrhythmia Agents

Antihypertensive Agents

Vasodilator Agents

ClinicalTrials.gov processed this record on July 01, 2017

Anexo C - Research Randomizer

Research Randomizer Form v4.0
20/01/10 20:24

[Randomize](#)
[Tutorial](#)
[Links](#)
[About Us](#)

To generate random numbers, enter your choices below (using integer values only):

How many sets of numbers do you want to generate? [Help](#)

How many numbers per set? [Help](#)

Number range (e.g., 1-50): From: To: [Help](#)

Do you wish each number in a set to remain unique? [Help](#)

Do you wish to sort the numbers that are generated? [Help](#)

How do you wish to view your random numbers? [Help](#)

Site Overview

[Randomize Now](#)

Use the Randomizer form to instantly generate random numbers.

[Quick Tutorial](#)

See some examples of how Research Randomizer can be used for random sampling and random assignment.

[Related Links](#)

Visit links on random sampling, random assignment, and research methods.

[About Research Randomizer](#)

Learn more about Research Randomizer and read our User Policy.

Randomizer Box

Add this tool to your website and generate your own number sets.

Copyright ©1997-2008 by Geoffrey C. Urbaniak and Scott Plous | Site Statistics

<http://www.randomizer.org/form.htm>

Página 1 de 1

Results - Research Randomizer

20/01/10 20:26

Print

Download in Excel

Close

Research Randomizer Results

1 Set of 50 Non-unique Numbers Per Set

Range: From 1 to 2 -- Unsorted

Job Status: **Finished****Set #1:**

2, 2, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 2, 2, 1, 1, 1, 1, 2, 2, 2, 1, 1, 2, 1, 1, 1, 1, 2, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 2, 1, 1, 1,
2, 1, 2, 2, 1, 1, 2, 1, 1, 2

Anexo D - Protocolo de coleta de dados

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS TUMORES VASCULARES Disciplina de Cirurgia Plástica da FMUSP Responsável: Dr. Dov C. Goldenberg

I. IDENTIFICAÇÃO E DADOS GERAIS

1. PACIENTE: _____ 3. CLÍNICA DE ORIGEM _____
 2. RGHC: _____ 4. IDADE: _____ 5. DATA NASC: ____/____/____ 6. SEXO [] M [] F
 7. COR [] B [] P [] PD [] A 8. DATA 1ª CONSULTA ____/____/____
 9. ENDEREÇO: _____

II. DADOS DA GESTAÇÃO, PARTO E ANTECEDENTES FAMILIARES

1. GESTAÇÃO
 1.1 REALIZOU PRÉ-NATAL [] SIM [] NÃO
 1.2 INFECÇÃO [] SIM [] NÃO
 1.3 SANGRAMENTO [] SIM [] NÃO
 1.4 BIÓPSIA VILO CORIAL [] SIM [] NÃO
 1.5 TRAUMA [] SIM [] NÃO
 1.4 US PRÉ NATAL [] SIM [] NÃO
 COM DIAGNÓSTICO [] SIM [] NÃO
 1.5 DISTÚRBIO PLACENTÁRIO [] SIM [] NÃO
 1.6 DISTÚRBIO LIQ. AMNIOTICO [] SIM [] NÃO

2. PARTO [] TERMO _____ [] PRÉ-TERMO _____ [] PÓS-TERMO _____
 3. PESO AO NASCIMENTO _____
 4. TIPO DE PARTO NORMAL _____
 5. INTERNADO APÓS NASCIMENTO DIAS _____
 [] BERÇÁRIO [] UTI
 6. ICTERÍCIA NEONATAL _____
 [] SIM [] NÃO

7. ANTECEDENTES FAMILIARES
 7.1 FAMILIAR AFETADO _____
 [] MÃE [] PAI [] IRMÃO [] IRMÃ [] OUTROS TIA E PRIMO

III. ASPECTOS CLÍNICOS

1. CARACTERÍSTICAS ATUAIS DA LESÃO

1.1 LOCALIZAÇÃO

- ☐ FACE
 ☐ frontal _____ ☐ glabella
 ☐ pálpebra superior ☐ pálpebra inferior
 ☐ nariz ☐ dorso ☐ ponta ☐ asa ☐ columela
 ☐ lábio sup ☐ lábio inf
 ☐ bochecha ☐ D ou ☐ E
 ☐ mento
 ☐ região parotídea ☐ D ou ☐ E
 ☐ acometimento intraoral
☐ PESCOÇO
☐ TRONCO
 ☐ ANTERIOR
 ☐ mamas ☐ D ou ☐ E
 ☐ POSTERIOR
☐ MEMBRO SUPERIOR ☐ braço ☐ antebraço ☐ Mão ☐ D ou ☐ E
☐ MEMBRO INFERIOR ☐ coxa ☐ perna ☐ pé ☐ D ou ☐ E

2.2 TIPO DE LESÃO

- 2.2.1 CONTORNO
☐ PLANA
☐ TUMORAL

 2.2.2 PROFUNDIDADE
☐ SUPERFICIAL
☐ PROFUNDA

 2.2.3 COLORAÇÃO
☐ SEM ALTERAÇÃO CUTÂNEA
☐ TELANGECTASIAS
☐ AVERMELHADA
☐ VINHO DO PORTO
☐ OUTROS

2.3 EXAME FÍSICO

- ☐ SÓLIDA
☐ COMPRESSÍVEL
☐ REENCHIMENTO
☐ FRÊMITO
☐ SOPRO
☐ VARIAÇÃO DE TAMANHO
 ☐ POSIÇÃO ☐ PRESSÃO ARTERIAL
 ☐ CHORO ☐ TEMPERATURA
 ☐ GESTAÇÃO
☐ VARIAÇÃO DE COLORAÇÃO
 ☐ POSIÇÃO ☐ PRESSÃO ARTERIAL
 ☐ CHORO ☐ TEMPERATURA
 ☐ GESTAÇÃO

☐ ULCERAÇÃO
☐ SANGRAMENTO
☐ INFECÇÃO
☐ ANEMIA

2.4 OUTROS SINTOMAS CLÍNICOS

- ☐ NEUROLÓGICOS
- ☐ PLAQUETOPENIA
- ☐ COAGULOPATIA
- ☐ INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
- ☐ SINTOMAS VISCERAIS

3. ASPECTO FUNCIONAL E ESTÉTICO

- ☐ Comprometimento funcional de estruturas vitais
- ☐ Comprometimento anatómico de estruturas em crescimento
- ☐ Comprometimento estético
- ☐ Comprometimento psicológico

4. DADOS EVOLUTIVOS

4.1 INÍCIO DOS SINTOMAS

- ☐ PRÉ-NATAL
- ☐ NASCIMENTO
- ☐ APÓS NASCIMENTO ____d ____m ____a

4.2. CARACTERÍSTICAS DOS PRIMEIROS SINTOMAS

4.2.1 SURGIMENTO

- ☐ ESPONTÂNEO
- ☐ TRAUMA
- ☐ OUTROS _____

4.2.2 QUADRO CLÍNICO INICIAL

- ☐ TUMOR
- ☐ MANCHA
- ☐ SANGRAMENTO
- ☐ PRURIDO
- ☐ TELANGECTASIA

4.2.3 PROGRESSÃO DA LESÃO

4.2.3.1 INÍCIO DA FASE PROLIFERATIVA

- ☐ IMEDIATO
- ☐ PRIMEIROS 7 DIAS
- ☐ 7-14 DIAS
- ☐ 15-21 DIAS
- ☐ 21-28 DIAS
- ☐ > 29 DIAS

4.2.3.2 INÍCIO DA FASE INVOLUTIVA

- ☐ _____

4.2.3.3 TÉRMINO DA FASE INVOLUTIVA

- ☐ _____

IV. CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DIAGNÓSTICA

1. TUMOR VASCULAR
☐ HEMANGIOMA
☐ SUPERFICIAL ☐ PROFUNDO ☐ MISTO
☐ HEMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME
☐ COM SKM ☐ SEM SKM
☐ OUTRO TUMOR VASCULAR
2. ☐ MALFORMAÇÃO VASCULAR
☐ CAPILAR
☐ ARTERIAL
☐ VENOSA
☐ ARTERIO-VENOSA
☐ MACROFÍSTULA
☐ MICROFÍSTULA
☐ LINFÁTICA
☐ COMPLEXA

V. CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA/DETALHES IMPORTANTES

VI. TERAPÊUTICA

1. ☐ EXPECTANTE
2. ☐ CLÍNICA
- 2.1 ☐ CORTICÓIDE LOCAL
Medicamento: Dose: Num.
Doses: Tempo:
Dose total
- 2.2 ☐ CORTICÓIDE SISTÊMICO
Medicamento: Dose: Num.
Doses: Tempo:
Dose total
- 2.3 ☐ BETABLOQUEADOR
Medicamento: Dose(UI/Kg/d): Num.
Doses: Tempo:
Dose total
- 2.4 ☐ ALFA-INTERFERON
Medicamento: Dose(UI/Kg/d): Num.
Doses: Tempo:
Dose total

3. ☐ CIRÚRGICA

- 3.1 ☐ RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA
☐ EMBOLIZAÇÃO
☐ TERAPÊUTICA ☐ PRÉ-OPERATÓRIA

3.2 ☐ ALCOOLIZAÇÃO

- 3.3 ☐ LASER
TIPO:
POTÊNCIA:
NÚMERO DE SESSÕES

- 3.4 ☐ CIRURGIA
☐ RESSECÇÃO PARCIAL
☐ RESSECÇÃO COMPLETA
☐ RECONSTRUÇÃO PRIMÁRIA
☐ OUTROS TIPOS DE REPARO _____

VII. DIAGNÓSTICO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

1. Biópsia ☐ _____
2. Peca cirúrgica ☐ _____

VIII. EVOLUÇÃO

- ☐ RESOLUÇÃO ESPONTÂNEA
☐ RESOLUÇÃO COMPLETA
☐ RESOLUÇÃO PARCIAL
☐ SEQUELAS ESTÉTICAS
☐ SEQUELAS FUNCIONAIS

Anexo E - Compilação de eventos adversos extraídos do *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* as respectivas gravidades

ADVERSE EVENTS (AE)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
General	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of limiting self care ADL**.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death related to AE.
Hypertension	Prehypertension (systolic BP 120 - 139 mm Hg or diastolic BP 80 - 89 mm Hg)	Stage 1 hypertension (systolic BP 140 - 159 mm Hg or diastolic BP 90 - 99 mm Hg); medical intervention indicated; recurrent or persistent (≥ 24 hrs); symptomatic increase by >20 mm Hg (diastolic) or to $>140/90$ mm Hg if previously WNL; monotherapy indicated Pediatric: recurrent or persistent (≥ 24 hrs) BP $>ULN$; monotherapy indicated	Stage 2 hypertension (systolic BP ≥ 160 mm Hg or diastolic BP ≥ 100 mm Hg); medical intervention indicated; more than one drug or more intensive therapy than previously used indicated Pediatric: Same as adult	Life-threatening consequences (e.g., malignant hypertension, transient or permanent neurologic deficit, hypertensive crisis); urgent intervention indicated Pediatric: Same as adult	Death
Definition: A disorder characterized by a pathological increase in blood pressure; a repeatedly elevation in the blood pressure exceeding 140 over 90 mm Hg. For children: The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents <i>Pediatrics</i> 2004;114:555					
Hypotension	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Medical intervention or hospitalization indicated	Life-threatening and urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a blood pressure that is below the normal expected for an individual in a given environment.					
Sinus bradycardia	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic, medical intervention indicated	Severe, medically significant, medical intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with a heart rate less than 60 beats per minute that originates in the sinus node.					
Cushingoid	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated	Severe symptoms; medical intervention or hospitalization indicated	-	

Continua

ADVERSE EVENTS (AE)	Conclusão			
	Grade 1	Grade 2	Grau 3	Grau 4
Definition: A disorder characterized by signs and symptoms that resemble Cushing's disease or syndrome: buffalo hump obesity, striae, adiposity, hypertension, diabetes, and osteoporosis, usually due to exogenous corticosteroids.				
Agitation	Mild mood alteration	Moderate mood alteration	Severe agitation; hospitalization not indicated	Con Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Definition: A disorder characterized by a state of restlessness associated with unpleasant feelings of irritability and tension.				
Bronchospasm	Mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Limiting self care ADL; oxygen saturation decreased	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated
Definition: A disorder characterized by a sudden contraction of the smooth muscles of the bronchial wall.				
Infections and infestations - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Death				

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

** Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Ref.: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

Anexo F - Casos avaliados para esta casuística**Comparação de fotos dos pacientes
pré e pós tratamento**

Foto lado a lado:
À esquerda: foto pré tratamento
À direita: foto pós tratamento

Foto uma sobre a outra:
Superior: pré tratamento
Inferior: pós tratamento

Paciente 1 **Paciente 2** **Paciente 3** **Paciente 4** **Paciente 5**

Paciente 6

Paciente 7

Paciente 8

Paciente 9

Paciente 10

Paciente 11

Paciente 12

Paciente 13

Paciente 14

Paciente 15

Paciente 16

Paciente 17 a

Paciente 17 b

Paciente 18

Paciente 19

Paciente 20

Paciente 21

Paciente 22

Paciente 23

Paciente 24

Paciente 25

Paciente 26

Paciente 27

Paciente 28

Paciente 29 a

Paciente 29 b

Paciente 30

Paciente 31

Paciente 32

Paciente 33

Paciente 34

Paciente 35

Paciente 36

Paciente 37

Paciente 38

Paciente 39

Paciente 40

Paciente 41

Paciente 42

Paciente 43

Paciente 44

Paciente 45

Paciente 46

Paciente 47

Paciente 48

Paciente 49

Paciente 50

Paciente 51

Anexo G - Escala Visual analógica

Paciente N:

Avaliação do resultado de tratamento por avaliador especialista
cirurgião plástico

Orientações

- Para os quesitos abaixo assinale na escala, a posição em que melhor define a evolução da lesão nos pacientes, através das fotos comparativamente do pré-tratamento para o pós-tratamento.
- Considere 0: inalterado, valores negativos como piora e, valores positivos como melhora.
- Considere nas fotos lado a lado, à esquerda: foto pré tratamento e à direita: foto pós tratamento. Nas foto uma sobre a outra: superior: pré tratamento e inferior: pós tratamento.

Piora Inalterado Melhora

Volume:

Cor:

Envolvimento funcional:

Aspecto geral:

8 REFERÊNCIAS

Adami JG. *The principles of pathology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1908.

Auger N, Fraser WD, Arbour L, Healy-Profítós J, Drolet BA. Pre-eclampsia and risk of infantile haemangioma. *Br J Dermatol*. 176(2):371-7.

Baselga E. Propranolol for treatment of infantile hemangioma of infancy. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(6):674.

Bauland CG, van Steensel MA, Steijlen PM, Rieu PN, Spauwen PH. The pathogenesis of hemangiomas: a review. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(2):29e-35e.

Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, Oh AK, Preciado DA, He J, Greene EA, Puttgen KB. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(4):323-30.

Berg JN, Walter JW, Thisanagayam U, Evans M, Blei F, Waner M, Diamond AG, Marchuk DA, Porteous ME. Marchuk and M E. Porteous. Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas: are somatic mutations involved in haemangioma formation? *J Clin Pathol*. 2001;54(3):249-52.

- Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, Powell J. Propranolol versus Prednisone in the Treatment of Infantile Hemangiomas: a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(6):649-54.
- Betlloch-Mas I, Martínez-Miravete MT, Lucas-Costa A, Martín de Lara AI, Selva-Otalaurruchi J. Outpatient treatment of infantile hemangiomas with propranolol: a prospective study. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103(9):806-15.
- Bingham MM, Saltzman B, Vo NJ, Perkins JA. Propranolol reduces infantile hemangioma volume and vessel density. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147(2):338-44.
- Bischoff J. Monoclonal expansion of endothelial cells in hemangioma: an intrinsic defect with extrinsic consequences? *Trends Cardiovasc Med*. 2002; 12(5):220-4.
- Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(6):1616-23.
- Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise. *J Craniofac Surg*. 2009;20 Suppl 1:678-84.
- Boye E, Olsen BR. Signaling mechanisms in infantile hemangioma. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(3):202-8.
- Boye E, Yu Y, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest*. 2001; 107(6):745-52.

Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Hemangioma infantil*. 2013. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/ANEXO/anexo_prt1326_25_11_2013.pdf>. Acesso em 18 jul 2017.

Brown TJ, Friedman J, Levy ML. Levy. The diagnosis and treatment of common birthmarks. *Clin Plast Surg*. 1998;25(4):509-25.

Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):477-93.

Burkes SA, Patel M, Adams DM, Hammill AM, Eaton KP, Randall Wickett R, Visscher MO. Infantile hemangioma status by dynamic infrared thermography: a preliminary study. *Int J Dermatol*. 2016;55(10):e522-32.

Cheung DS, Warman ML, Mulliken JB. Mulliken. Hemangioma in twins. *Ann Plast Surg*. 1997;38(3):269-74.

Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Frieden. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999;341(3):173-81.

Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, Chun RH, Garzon MC, Holland KE, Liberman L, MacLellan-Tobert S, Mancini AJ, Metry D, Puttgen KB, Seefeldt M, Sidbury R, Ward KM, Blei F, Baselga E, Cassidy L, Darrow DH, Joachim S, Kwon EK, Martin K, Perkins J, Siegel DH, Boucek RJ, Frieden IJ. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128-40.

Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ; Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr*. 2008;153(5):712-5, 715.e1.

Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol*. 1999;29(12):879-93.

Edgerton MT. The treatment of hemangiomas: with special reference to the role of steroid therapy. *Ann Surg*. 1976;183(5):517-32.

Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Wassef M, Kozakewich HP, Burrows PE. Burrows. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(7):1647-54.

Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol*. 1997;24(11):701-10.

Ethunandan M, Mellor TK. Haemangiomas and vascular malformations of the maxillofacial region--a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2006;44(4):263-72.

Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 1992;326(22):1456-63.

Fette A. Propranolol in use for treatment of complex infant hemangiomas: literature review regarding current guidelines for preassessment and standards of care before initiation of therapy. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:850193.

Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(4):631-7.

George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2004;140(8):963-9.

Goldenberg DC, Hiraki PY, Marques TM, Koga A, Gemperli R. Surgical Treatment of Facial Infantile Hemangiomas: An Analysis Based on Tumor Characteristics and Outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(4):1221-31.

Goldenberg DC. *Estudo crítico dos resultados obtidos no tratamento dos hemangiomas cutâneos cervicofaciais* [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2003.

Goldenberg DC. *Indicações e resultados do tratamento cirúrgico do hemangioma infantil cérvico-facial: experiência pessoal de treze anos* [tese]. São Paulo - SP, Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2010.

Gontijo B, Silva CMR, Pereira LB. Hemangioma of infancy. *An Bras Dermatol*. 2003; 78(6):651-73.

Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br J Dermatol*. 2013;169(1):12-9

Greene AK. Systemic corticosteroid is effective and safe treatment for problematic infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(3):322-3.

Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Frieden IJ. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-7.

Hasan Q, Tan ST, Gush J, Peters SG, Davis PF. Steroid therapy of a proliferating hemangioma: histochemical and molecular changes. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):117-20.

Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Greene AK. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(1):347-51.

Hochman M, Adams DM, Reeves TD. Current knowledge and management of vascular anomalies, II: malformations. *Arch Facial Plast Surg*. 2011;13(6):425-33.

Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128(2):e259-66.

ISSVA - International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Introduction: ISSVA Classification*. Inglaterra: Cambridge University Press, 2007. p. 1-10.

Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(6):759-65

Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. Biology of infantile hemangioma. *Front Surg*. 2014;1:38.

Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(3):601-13.

Jackson IT, Carreño R, Potparic Z, Hussain K. Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91(7):1216-30.

Ji Y, Li K, Xiao X, Zheng S, Xu T, Chen S. Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells. *J Pediatr Surg*. 2012;47(12):2216-23

Kelly ME, Juern AM, Grossman WJ, Schauer DW, Drolet BA. Immunosuppressive effects in infants treated with corticosteroids for infantile hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):767-74.

Kum JJ, Khan ZA. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma. *Dermatoendocrinol*. 2015;6(1):e979699.

Kutz AM, Aranibar L, Lobos N, Wortsman X. Color Doppler Ultrasound Follow-Up of Infantile Hemangiomas and Peripheral Vascularity in Patients Treated with Propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(4):468-75

Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649-51.

Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, Phillips RJ, Caceres H, Lopez Gutierrez JC, Ballona R, Friedlander SF, Powell J, Perek D, Metz B, Barbarot S, Maruani A, Szalai ZZ, Krol A, Boccara O, Foelster-Holst R, Febrer Bosch MI, Su J, Buckova H, Torrelo A, Cambazard F, Grantzow R, Wargon O, Wyrzykowski D, Roessler J, Bernabeu-Wittel J, Valencia AM, Przewratil P, Glick S, Pope E, Birchall N, Benjamin L, Mancini AJ, Vabres P, Souteyrand P, Frieden IJ, Berul CI, Mehta CR, Prey S, Boralevi F, Morgan CC, Heritier S, Delarue A, Voisard JJ. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372(8):735-46.

Léauté-Labrèze C, Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135(12):860-2.

Lee PW, Frieden IJ, Streicher JL, McCalmont T, Haggstrom AN. Characteristics of noninvoluting congenital hemangioma: a retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2014 May;70(5):899-903.

Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A, Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30.

Liu LS, Sokoloff D, Antaya RJ. Twenty-four-hour hospitalization for patients initiating systemic propranolol therapy for infantile hemangiomas--is it indicated? *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):554-60.

Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med*. 2004;26(3):309-14.

Malik MA, Menon P, Rao KL, Samujh R. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. *J Pediatr Surg*. 2013;48(12):2453-9.

Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69(3):412-22.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.

North PE, Waner M, James CA, Mizeracki A, Frieden IJ, Mihm MC Jr. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol*. 2001;137(12):1607-20.

Park H, Park H, Chung HY, O TM, Waner M. Comparative Analysis of the Extracellular Matrix Composition in Proliferating and Involved Infantile Hemangiomas. *Arch Plast Surg*. 2015;42(5):544-51.

Perkins JA, Chen BS, Saltzman B, Manning SC, Parikh SR. Propranolol therapy for reducing the number of nasal infantile hemangioma invasive procedures. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(3):220-7.

Pitanguy I, Machado BH, Radwanski HN, Amorim NF. Amorim. Surgical treatment of hemangiomas of the nose. *Ann Plast Surg*. 1996;36(6):586-92.

Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, Stempak D, Stephens D, Weinstein M, Ho N, Baruchel S. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1239-47.

Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, Connelly EA. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol*. 2011;147(12):1371-6.

Reinhoff WF. Congenital arteriovenous fistula: An embryologic study, with report of a case. *Johns Hopkins Hosp Bull*. 1924; 35(403):271-84.

Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, Lipsker D, Dupuis E, Ezzedine K, Vergnes P, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009;124(3):e423-31.

Sawa K, Yazdani A, Rieder MJ, Filler G. Propranolol therapy for infantile hemangioma is less toxic but longer in duration than corticosteroid therapy. *Plast Surg (Oakv)*. 2014;22(4):233-6.

Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2846.

Solman L, Murabit A, Gnarr M, Harper JI, Syed SB, Glover M. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Child*. 2014;99(12):1132-6.

Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child*. 2011;96(9):890-3.

Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):269-74.

Tsang MW, Garzon MC, Frieden IJ. How to measure a growing hemangioma and assess response to therapy. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(2):187-90.

Uihlein LC, Liang MG, Mulliken JB. Pathogenesis of infantile hemangiomas. *Pediatr Ann*. 2012;41(8):1-6.

Walter JW, Blei F, Anderson JL, Orlow SJ, Speer MC, Marchuk DA. Marchuk. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am J Med Genet*. 1999;82(1):77-83.

Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, Burrows P, Frieden IJ, Garzon MC, Lopez-Gutierrez JC, Lord DJ, Mitchel S, Powell J, Prendiville J, Vikkula M; ISSVA Board and Scientific Committee. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203-14.

Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, Mancini AJ, Puttgen KB, Dohil M, Fischer G, Powell J, Cohen B, Ben Amitai D. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(2):94-8.

Zweegers J, van der Vleuten CJ. The psychosocial impact of an infantile haemangioma on children and their parents. *Arch Dis Child*. 2012;97(10):922-6.

APÊNDICE

Apêndice A- Publicação

12/08/2017
Surgical Treatment of Facial Infantile Hemangiomas: An Analysis Based on Tumor Characteristics and Outcomes. - PubMed - NCBI

PubMed

Format: Abstract

Full text links

Wolters Kluwer

Plast Reconstr Surg. 2016 Apr;137(4):1221-31. doi: 10.1097/PRS.0000000000002016.

Surgical Treatment of Facial Infantile Hemangiomas: An Analysis Based on Tumor Characteristics and Outcomes.

Goldenberg DC¹, Hiraki PY, Marques TM, Koga A, Gemperli R.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Surgical treatment of infantile hemangiomas may interfere with patient appearance. The use of an algorithm is essential to select candidates. The objective of this study was to evaluate outcomes of surgical treatment based on tumor characteristics.

METHODS: Seventy-four patients were treated surgically between 1997 and 2010. Demographics, tumor characteristics, surgical approach, and outcomes were evaluated.

RESULTS: The female-to-male ratio was 5.7:1. Mean age and follow-up were 24 years and 33 months, respectively. Surgery was elective in 83.8 percent and emergent in 16.2 percent of patients. Most frequent locations were lips, nose, eyelids, and cheeks. Surgery was performed during the proliferative phase in 43 patients (58.1 percent), and growth-related deformity was the main indication. No significant association between sex and the presence of complications or treatment indication was observed. Patients who underwent emergency procedures were younger ($p = 0.0031$) and had a higher incidence of evolutonal complications ($p = 0.012$). Also, they were more frequently operated on during the proliferative phase ($p = 0.011$). Favorable outcome of surgical treatment was observed in both simple and complex cases for facial contour, volume reduction, and need for reoperation. The best candidates for elective surgery were patients with localized eyelid, nasal, or lip hemangiomas, presenting growth-related deformities during the proliferative phase. For patients undergoing emergency procedures, the best candidates were nonresponders to pharmacologic therapy with segmental periorbital hemangiomas, treated by partial resection.

CONCLUSIONS: A profile of patients and their specific surgical approach was established. Satisfactory results could be achieved following the proposed algorithm.

CLINICAL QUESTION/LEVEL OF EVIDENCE: Therapeutic, IV.

Comment in

Discussion: Surgical Treatment of Facial Infantile Hemangiomas: An Analysis Based on Tumor Characteristics and Outcomes. [Plast Reconstr Surg. 2016]

Surgical Treatment of Facial Infantile Hemangiomas: An Analysis Based on Tumor Characteristics and Outcomes. [Plast Reconstr Surg. 2016]

Surgical Treatment of Facial Infantile Hemangiomas: An Analysis Based on Tumor Characteristics and Outcomes. [Plast Reconstr Surg. 2016]

PMID: 26761514 DOI: 10.1097/PRS.0000000000002016

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26761514>

1/2