



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 6, DE 23 DE FEVEREIRO DE 2018.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hemangioma Infantil.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre o hemangioma infantil no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 315/2017 e o Relatório de Recomendação nº 334 – Dezembro/2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hemangioma Infantil.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do hemangioma infantil, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento hemangioma infantil.

Art. 3º Os gestores Estaduais, Distrital e Municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 1.326/SAS/MS, de 25 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 230, de 27 de novembro de 2013, seção 1, página 165.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS HEMANGIOMA INFANTIL

1 INTRODUÇÃO

Os hemangiomas infantis (HI) são os tumores vasculares benignos mais comuns na infância (1,2). A grande maioria dos HI não apresenta complicações nem necessita de intervenção terapêutica, mas alguns deles podem estar associados a alterações estéticas relevantes e morbidade manifesta. São caracterizados por uma fase de rápida proliferação de vasos sanguíneos no primeiro ano de vida, seguida por uma fase de involução, na qual ocorre uma regressão gradual do tecido vascular, que é substituído por tecido fibroso (1), e uma fase na qual não há mais modificação na lesão, chamada involuída (3,4). É importante ressaltar que hemangiomas congênitos são uma entidade biológica e de comportamento diferente dos HI – aqueles são caracterizados por estar presentes e totalmente desenvolvidos ao nascimento, não apresentando a fase proliferativa pós-natal e não sendo objeto deste Protocolo (1,2,5).

Com relação à epidemiologia, os hemangiomas estão presentes em cerca de 4%-5% da população (6). Se avaliados durante o primeiro ano de vida, a incidência aumenta para 10%-12%. Cerca de 80% das lesões são observadas durante o primeiro mês de vida, sendo localizadas na região cervicofacial em 60% dos casos (3,7). O sexo feminino é acometido com uma frequência de duas a três vezes maior do que o sexo masculino. As lesões complicadas tendem também a acometer mais as mulheres (8). Fatores de risco incluem prematuridade, sobretudo se associada a baixo peso, e fatores maternos (idade materna, placenta prévia e pré-eclâmpsia, entre outros) (9). São esporádicos em sua maioria, embora exista uma forma familiar de transmissão (10).

A patogênese desses tumores não é completamente conhecida. Eles parecem se originar de células endoteliais progenitoras intrínsecas ou de angioblastos de origem placentária. Seu crescimento é afetado por mecanismos intrínsecos, como fatores angiogênicos, e por fatores externos, como hipóxia (1). Estudos que avaliaram espécimes patológicos demonstraram haver expressão aumentada do transportador de glicose GLUT-1 em células endoteliais do hemangioma (11), bem como de antígenos vasculares associados à placenta (12). Tais alterações não são observadas em células endoteliais normais, podendo ser consideradas um marcador fenotípico do hemangioma. Fatores celulares e moleculares, como fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento de fibroblastos e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (1), estão relacionados às fases de proliferação e regressão.

Há uma enorme heterogeneidade em termos de apresentação e evolução clínica. Ocorrem mais comumente na cabeça e no pescoço, embora possam estar presentes em qualquer região da pele, mucosas e órgãos internos. Em geral, os HI não são clinicamente evidentes ao nascimento, mas tornam-se aparentes nas primeiras quatro semanas de vida e têm a maior parte de seu crescimento até o quinto mês, na fase denominada proliferativa, que eventualmente pode se estender até os 12 meses. Entre 6 e 12 meses, a maior parte dos casos entra na fase involutiva, na qual ocorre a regressão da lesão, geralmente até os quatro anos de idade. Apesar de os HI apresentarem regressão espontânea, a involução máxima não necessariamente significa resolução completa. De 50% a 70% dos HI são resolvidos espontaneamente,

deixando alterações cutâneas residuais, como teleangiectasias, tecido fibrogorduroso, pele redundante, despigmentação cutânea ou cicatrizes (1,13).

A forma clínica superficial é a mais comum, geralmente consistindo em uma pápula vermelha, sem um componente subcutâneo discernível. Tende a aparecer antes e a iniciar a regressão mais precocemente. Já a forma profunda caracteriza-se por uma nodulação da mesma cor da pele com um matiz azulado, acompanhada ou não por uma área de teleangiectasia. Tende a aparecer mais tardiamente e apresentar uma fase proliferativa mais prolongada. O padrão misto envolve a coexistência de características de ambos HI, superficial e profundo (1).

Os HI também podem ser classificados com relação à sua configuração anatômica como localizados (focais), segmentares, indeterminados ou multifocais. Os localizados são lesões discretas que se originam de um único foco, ao passo que os segmentares ocupam um território presumivelmente decorrente de sua origem embrionária neuroectodérmica, tendendo a envolver uma extensa área de pele. O tipo indeterminado refere-se às lesões que não se enquadram nos subtipos anteriores. Consideram-se multifocais as lesões que ocorrem em mais de um sítio anatômico. A maior parte das lesões são localizadas (67,5%), seguidas pelas indeterminadas (16,5%), segmentares (13%) e multifocais (3%). Por sua vez, a maior parte das lesões multifocais estão restritas à pele, mas podem sinalizar a presença de hemangiomas hepáticos. Quando mais de cinco lesões cutâneas estão presentes, é sugerida a realização de ultrassonografia abdominal para avaliação hepática (1).

As complicações, embora infrequentes na população em geral, podem estar presentes em até 25% dos pacientes encaminhados para serviços terciários (1). Tamanho e localização são os principais fatores de risco para sua ocorrência. Entre as complicações mais comuns, incluem-se ulceração, sangramento, acometimento da via aérea, comprometimento visual, complicações viscerais e outras, dependendo da localização anatômica, como obstrução do canal auditivo e prejuízo na alimentação ou fonação por hemangioma na cavidade oral (1,14).

A ulceração, a complicação mais comum, é particularmente frequente em hemangiomas com rápida proliferação e localizados em regiões predispostas a trauma ou áreas de pressão. É em geral dolorosa, podendo levar a sangramentos ou infecções. Sua cicatrização pode deixar algum grau de deformidade. A conduta normalmente se limita a cuidados tópicos da ferida (1,15). O sangramento espontâneo do hemangioma, apesar de temido pelos pais, raramente ocorre. Pressão local resolve o problema na maior parte das vezes (15).

O risco de hemangioma de via aérea é maior na presença de hemangiomas segmentares de cabeça e pescoço. Os sintomas podem evoluir de disfonia inicial até insuficiência respiratória (1,13). Os hemangiomas periorbitais podem comprometer o desenvolvimento visual normal. A maioria dos casos que levam a prejuízo visual localizam-se na pálpebra superior, mas outras localizações periorbitais também podem ter consequências deletérias (1,14).

Hemangiomas hepáticos gigantes (com mais de 5 cm) eventualmente apresentam ruptura espontânea ou após trauma abdominal fechado. Hemangiomas do trato gastrointestinal podem complicar com sangramento. Hemangiomas grandes, em qualquer localização, podem desencadear insuficiência cardíaca de alto débito (1,14). Em um pequeno subgrupo de pacientes, os HI podem fazer parte de uma síndrome congênita, como a síndrome PHACE, caracterizada pela associação de malformações da fossa

cerebral posterior, hemangiomas faciais grandes, anomalias anatômicas das artérias cerebrais, coarctação da aorta e outras anomalias cardíacas e oculares (1,14). A presença da síndrome PHACE deve ser aventada em crianças com hemangiomas faciais grandes.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à atenção básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do hemangioma infantil. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D18.0 Hemangioma de qualquer localização

3 DIAGNÓSTICO

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Hemangiomas que acometem a superfície cutânea são facilmente diagnosticados por exame físico devido ao seu aspecto clínico característico. Ao contrário das marcas de nascença, cujo aspecto tende a se manter relativamente constante ao longo da vida, os hemangiomas mostram mudanças nos primeiros meses de vida. O diagnóstico é confirmado pela presença de uma lesão vascular de aspecto típico com crescimento nos primeiros meses de vida. Deve ser feito diagnóstico diferencial com outras lesões, como manchas de vinho do porto, malformações arteriovenosas, malformações venosas e malformações linfáticas. Os hemangiomas superficiais envolvem a derme superficial e se apresentam como lesões vermelhas e brilhantes, tanto na forma de placas como de pápulas ou nódulos; os hemangiomas profundos envolvem a camada profunda da derme e o tecido subcutâneo e se apresentam como nódulos da mesma cor da pele ou azulados (1,2,14). Hemangiomas de localização mucosa ou em estruturas internas podem suscitar suspeita pela história e pelo exame físico, mas geralmente necessitam de confirmação por métodos de imagem (1).

3.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

O diagnóstico da maioria dos pacientes é realizado pela avaliação clínica. Alguns pacientes, entretanto, podem necessitar de avaliação por imagem devido ao diagnóstico duvidoso, para avaliar a extensão da lesão ou mesmo a resposta ao tratamento.

A ultrassonografia é usualmente o primeiro método de imagem a ser empregado na avaliação dos HI (1). Normalmente, revela uma lesão hiperecoica, homogênea e bem delimitada. A fluxometria por doppler pode mostrar a presença de fluxo sanguíneo em 10%-50% dos casos, não aumentando, portanto, a acurácia da ultrassonografia para o diagnóstico de hemangioma (16). É um exame útil nos casos de lesões multifocais para avaliar o acometimento hepático ou visceral. Auxilia ainda na avaliação de hemangiomas cutâneos extensos para determinar a profundidade, o acometimento de estruturas adjacentes e a resposta ao tratamento (1).

A ressonância magnética é o exame não invasivo de melhor acurácia para o diagnóstico de hemangiomas e a determinação de sua extensão (1). O aspecto típico é o de uma lesão homogênea, bem delimitada, com baixa intensidade de sinal em T1 e hiperintensidade em T2. Áreas de fibrose no interior do hemangioma podem gerar áreas hipointensas em T2. A administração de contraste paramagnético (gadolínio) resulta em realce nodular periférico ou realce globular precoce na fase arterial, com progressivo realce centrípeto nas fases posteriores, de forma semelhante à da tomografia. A ressonância magnética pode ser particularmente útil para diferenciar hemangiomas de malformações arteriovenosas e venosas, além de avaliar a extensão de lesões complicadas, especialmente na cabeça e no pescoço (1,14).

A tomografia computadorizada revela, na fase sem contraste, uma lesão hipodensa e bem delimitada. O contraste provoca um realce nodular periférico precoce seguido de um padrão centrípeto durante a fase tardia. Pode ser útil para avaliação da extensão de hemangiomas complicados ou para avaliação complementar de lesões suspeitas de hemangioma hepático quando a ultrassonografia é inconclusiva. Sua grande desvantagem é a exposição da criança à radiação ionizante (1,14).

A arteriografia, um exame invasivo que requer radiação ionizante, é raramente utilizada para diagnóstico. Fica reservada para lesões com aspecto de tumor vascular cuja etiologia não foi adequadamente esclarecida por outros métodos. Exames endoscópicos, como fibrobroncoscopia, endoscopia digestiva e colonoscopia, podem visualizar hemangiomas localizados em superfícies mucosas da via aérea superior e no trato gastrointestinal superior e inferior, e são recomendados na avaliação de lesões suspeitas nessas topografias (1).

A biópsia da lesão é raramente necessária, além de trazer um risco de complicações, como ulceração e sangramento. Fica reservada para lesões atípicas, quando há suspeita de outros tumores de partes moles no diagnóstico diferencial (por exemplo, hemangioendotelioma kaposiforme e rabdomiossarcoma, entre outros) (1).

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com menos de 5 anos de idade com diagnóstico clínico (que pode ser complementado por exames de imagem, avaliação endoscópica ou anátomo-patológico) de HI e que apresentem pelo menos uma das características abaixo:

- acometimento de via aérea ou trato gastrointestinal;
- acometimento de estrutura com risco de dano funcional ou cosmético permanente;
- presença de dor ou sangramento;
- insuficiência cardíaca de alto débito decorrente de hemangioma; ou
- hemangioma cutâneo extenso ou de rápido crescimento em período não superior a 1 ano.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão serão considerados de forma independente a cada medicamento recomendado neste Protocolo e terão como base a presença de hipersensibilidade ou contraindicação ao uso:

- Propranolol: choque cardiogênico, bradicardia crônica, hipotensão crônica, bloqueios atrioventriculares superiores a primeiro grau, insuficiência cardíaca, coarctação de aorta grave,

história de broncoespasmo ou sibilância e recém-nascidos pré-termo com idade corrigida de menos de cinco semanas (idade pós-natal em semanas - número de semanas pré-termo);

- Corticosteroides: história de imunodeficiência ou tumor maligno, presença de infecções fúngicas sistêmicas ativas;
- Alfainterferona: presença de hepatite autoimune, presença de hepatopatia grave definida por elevação de transaminases/aminotransferases (cinco vezes acima do valor da normalidade) ou prolongamento no tempo de protrombina (razão normalizada internacional – RNI maior que 1,5).

6 TRATAMENTO

A conduta terapêutica deverá ser individualizada de acordo com tamanho da lesão, localização, presença ou possibilidade de complicações, potencial para fibrose e deformações permanentes, idade do paciente e taxa de crescimento ou regressão no momento da avaliação. O risco potencial do tratamento deverá sempre ser considerado em relação a seus benefícios (1,2,15).

Dado seu potencial de regressão, a grande maioria dos casos de HI é conduzida de forma expectante, com adequada orientação aos pais sobre a história natural e potenciais complicações (1,2,15). As crianças precisam ser reavaliadas periodicamente a fim de se monitorar o crescimento e regressão das lesões, bem como avaliar as implicações psicossociais. Os HI não complicados podem, eventualmente, ser alvo de tratamentos tópicos, mas esse tipo de terapia não é alvo deste Protocolo.

Para pacientes com HI complicados, que necessitam tratamento, a conduta medicamentosa é a escolha para a maioria dos pacientes. As principais opções terapêuticas são o propranolol, os glicocorticoides e a alfainterferona (1,2,15). O propranolol é atualmente a primeira opção de tratamento medicamentoso, frente à sua eficácia e segurança, demonstrada em estudos recentes (17-20). Contudo, antes da escolha terapêutica, é fundamental a avaliação do risco/benefício de cada uma das opções.

O propranolol, um betabloqueador não seletivo, inibe o crescimento e induz a regressão dos HI por meio de mecanismos que incluem vasoconstrição e redução da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do fator de crescimento de fibroblastos, bem como pela indução de apoptose. O seu uso é contraindicado na presença de choque cardiogênico, bradicardia crônica, hipotensão crônica, bloqueios atrioventriculares superiores de primeiro grau, insuficiência cardíaca, coarctação de aorta grave, história de broncoespasmo ou sibilância e recém-nascidos pré-termo com idade corrigida de menos de cinco semanas (idade pós-natal em semanas – número de semanas pré-termo) (1).

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, fase 2-3, publicado por Léaute-Labréze et al., comparou o uso de propranolol oral (1 mg/kg/dia ou 3 mg/kg/dia) contra placebo por 3 ou 6 meses em 456 bebês entre 5 semanas e 5 meses de vida. O critério de inclusão foi a presença de HI com indicação de tratamento (lesões maiores de 1,5 cm), tendo sido excluídos os pacientes com formas graves da doença. O desfecho primário foi a resolução completa ou quase completa do hemangioma, avaliado de forma central e cega com análise fotográfica na semana 24. O desfecho foi observado em 60% dos pacientes que fizeram uso de propranolol 3 mg/kg/dia por seis meses, contra 4% daqueles tratados com placebo. Dos pacientes que atingiram o desfecho primário no grupo propranolol, 10% necessitaram de tratamento sistêmico posterior por falha terapêutica. Efeitos adversos foram reportados em 90% dos

pacientes do grupo propranolol e 76% do grupo placebo, sendo em sua maioria leves. Os mais comuns foram diarreia, distúrbios do sono, extremidades frias, hiperreatividade brônquica, infecções do trato respiratório superior e febre. Eventos adversos graves foram raros, tendo sido descritos bloqueio atrioventricular de segundo grau, bronquiolite, bradicardia e ulceração do hemangioma (17). Ressalta-se que se trata de um estudo patrocinado, em que o fabricante do medicamento esteve envolvido em todas as etapas de sua condução.

A taxa esperada de regressão dos HI foi o desfecho avaliado em meta-análise em rede de Chinnadurai et al., com inclusão de 18 estudos, dos quais 10 eram ensaios clínicos randomizados e oito eram estudos observacionais comparativos. O estudo incluiu 1.265 pacientes com idade entre 2 semanas e 9 anos. A taxa de regressão esperada do grupo controle foi de 6% (IC95% 1%-11%), enquanto no grupo de propranolol oral (doses de 1 a 4 mg/kg/dia) foi de 95% (IC95% 88%-99%) e no grupo dos glicocorticoides orais foi de 43% (IC95% 21%-66%). A qualidade da evidência foi considerada boa para a comparação entre propranolol e placebo/observação e moderada para a comparação entre propranolol e glicocorticoides (18). Em outras duas meta-análises, conduzidas por Liu et al. e Lou et al., o propranolol foi considerado mais eficaz e seguro do que outras opções terapêuticas para HI, como corticosteroides, ablação por *laser* ou cirurgia (19,20). Porém, a qualidade metodológica desses estudos é bastante limitada pelo fato de terem incluído um grande número de estudos retrospectivos, não comparativos. Uma revisão sistemática publicada por Xu et al. buscou comparar a eficácia do propranolol com corticosteroides em crianças com HI. Devido à grande heterogeneidade entre os estudos, em sua grande maioria de baixa qualidade metodológica, não foi possível realizar avaliação meta-analítica. Os autores concluíram que o propranolol poderia ser uma alternativa terapêutica aos corticosteroides, havendo a necessidade de estudos maiores, de melhor qualidade metodológica, para adequadamente responder à questão proposta (21). Outra revisão sistemática publicada na mesma época por Marqueling et al. avaliou a experiência dos primeiros anos de uso de propranolol e apontou alta eficácia e baixa taxa de efeitos adversos (22).

A segurança do uso do propranolol oral no tratamento dos HI foi o tema da revisão sistemática conduzida por Léaute-Labréze et al. A revisão incluiu estudos com pelo menos 10 crianças que utilizaram propranolol em doses iniciais variadas (1 a 4 mg/kg/dia) para HI e que reportaram qualquer efeito adverso ou tinham a avaliação de efeitos adversos dentro de seus objetivos. Foram incluídos também dados fornecidos pelo fabricante da formulação oral de propranolol em seus estudos clínicos e programa de uso compassivo. Foram incluídos 5.862 pacientes tratados com propranolol, dos quais 1.945 tiveram algum efeito adverso reportado. Os efeitos adversos mais comuns foram distúrbios do sono, extremidades frias, diarreia e agitação. Entre os efeitos adversos graves, destacam-se os bloqueios atrioventriculares, bradicardia, hipotensão, broncoespasmo e convulsões relacionadas à hipoglicemia. Eventos adversos foram descritos em 90,2% dos pacientes provenientes da base de dados dos estudos prospectivos do fabricante, 9,7% dos pacientes do programa de uso compassivo e 15,3% dos pacientes dos demais estudos avaliados, o que demonstra um claro viés de subnotificação. Eventos adversos graves foram reportados por 4,8% dos pacientes da base de dados dos estudos e 2,4% dos pacientes do programa de uso compassivo. A mortalidade foi de 0,2% no programa de uso compassivo e de 0,1% na literatura geral, não tendo ocorrido óbitos nos pacientes da base de dados dos estudos clínicos do fabricante (23).

Phillips et al. avaliaram as características de HI refratários ao uso de propranolol. Os critérios de inclusão foram pacientes que iniciaram o uso antes dos 6 meses de idade e mantiveram o tratamento por pelo menos 4 meses. Foram consideradas falhas terapêuticas o crescimento adicional da lesão durante o tratamento ou uma regressão inferior a 20%. Das 135 crianças incluídas na análise, 14 apresentaram falha de tratamento (10%). A única variável associada a uma maior taxa de falha foi a localização da lesão na face (OR 3,0; IC95% 0,7-17). Não foram encontradas características histopatológicas associadas a falhas terapêuticas (24).

Outra opção terapêutica, os corticosteroides, têm um mecanismo de ação sobre os hemangiomas não completamente conhecido. Acredita-se haver uma inibição direta da produção de fatores de crescimento relacionados à proliferação vascular (25). Com relação à eficácia, uma meta-análise revisou 24 séries de casos de pacientes com hemangiomas tratados com corticosteroides. Os pacientes incluídos, com hemangiomas cutâneos complicados, foram tratados com prednisona na dose de 3 mg/kg/dia ou dose equivalente de outro corticosteroide. Foram excluídos pacientes com mais de 2 anos de idade e aqueles com hemangiomas estáveis ou em regressão. O desfecho primário (resposta ao tratamento) foi definido como ausência de crescimento adicional ou regressão da lesão após o início da administração do corticosteroide. Foi observada ainda a ocorrência de recaída, definida como crescimento da lesão após suspensão ou redução da dose do fármaco. A média de idade dos pacientes foi de 4,5 meses, tratados em média por 1,8 mês (IC95% 1,5-2,2 meses) antes do início da redução da dose. A taxa média de resposta foi de 84% (IC95% 78%-89%), e a de recaída, de 34% (IC95% 29%-44%). Efeitos adversos foram observados em 35% dos casos, sendo os mais comuns irritabilidade, alterações do comportamento, aspecto cushingoide e atraso transitório no crescimento (26).

Apesar da conhecida resposta dos HI aos corticosteroides, a melhor forma de administração e dose permanecem motivo de debate (27,28). Um pequeno ensaio clínico envolvendo 20 crianças com menos de 4 meses de idade com hemangiomas complicados comparou prednisolona (2 mg/kg/dia por via oral) com metilprednisolona em pulsoterapia (30 mg/kg/dia por 3 dias, uma vez por mês). O corticosteroide por via oral foi superior em relação à indução da regressão da lesão (desfecho primário do estudo) (29). Diante da evidência disponível, recomenda-se a utilização de corticosteroide por via oral nas doses habituais para o tratamento de HI.

A alfainterferona é também alternativa terapêutica para pacientes com hemangiomas complicados refratários aos corticosteroides, visto ser um potente inibidor da angiogênese (30-32). Ezekowitz et al. avaliaram seu uso em 20 crianças com hemangiomas complicados refratários aos corticosteroides. O fármaco foi administrado na dose diária de 3.000.000 UI/m², por via subcutânea. As lesões reduziram-se em mais de 50% em 18/20 pacientes após um período médio de tratamento de 7,8 meses (variação de 2-13 meses). Com relação aos efeitos adversos, todos os pacientes apresentaram reação febril e neutropenia transitória. Não foram relatados outros efeitos tóxicos (32).

Outro estudo avaliou o uso de alfainterferona em crianças com menos de 4 anos de idade e com hemangiomas complicados refratários aos corticosteroides. Aos 20 pacientes incluídos foram administradas doses de 3.000.000 UI/m², por via subcutânea, cinco vezes por semana durante 6 meses, sendo a frequência posteriormente reduzida para três vezes por semana por 6-24 meses. Em 85% dos pacientes, houve regressão da lesão em mais de 50% em 6 meses. A toxicidade foi de curta duração.

Todos os pacientes apresentaram reação febril facilmente controlada com antitérmicos. Não se observou toxicidade hematológica. Foram descritos também efeitos adversos como cansaço (dois pacientes), alopecia (dois pacientes), náusea e vômitos (um paciente). Os pacientes foram observados por 7-10 anos, sem relato de toxicidade tardia (31).

Uma série de casos de crianças com menos de um ano de idade com hemangiomas complicados tratados com alfainterferona foi publicada por Chao et al. As 21 crianças foram tratadas com alfainterferona na dose diária de 50.000 UI/kg/dia, por via subcutânea. Se houvesse boa tolerância, a dose era aumentada para 100.000 UI/kg/dia (equivalente a 3.000.000 UI/m²) a partir da segunda semana. De acordo com a resposta, o tratamento poderia ser efetuado em dias alternados a partir do terceiro mês, com tempo máximo de 12 meses. Seis pacientes (29%) apresentaram redução de mais de 25% da lesão ao final do primeiro mês. Em 20 pacientes (95%), houve redução da lesão em mais de 50% em 12 meses, e em 15 (71%), foi observada regressão total das lesões em um tempo médio de 13,5 meses (variação de 7-50 meses). Neutropenia (definida por contagem de neutrófilos abaixo de 1.000/mm³) ocorreu em 11 pacientes, com rápida recuperação após a interrupção transitória do tratamento. Os demais efeitos adversos foram discretos e transitórios (30). Outros autores descreveram séries de HI tratados com alfainterferona com boa resposta (33-35).

A única revisão sistemática da Cochrane disponível, publicada em 2011, avaliou a eficácia e a segurança de intervenções farmacológicas (corticoides, bleomicina) e não farmacológicas (radiação, luz pulsada intensa e *laser*), localizou apenas quatro ensaios clínicos pequenos e concluiu que o nível de evidência embasando cada uma dessas intervenções é baixo. Essa revisão tem papel limitado no momento, visto ter sido publicada previamente aos estudos que avaliaram o uso de propranolol (36).

O tratamento cirúrgico é geralmente reservado para pacientes com fibrose cicatricial extensa após regressão da lesão, hemangiomas cutâneos pedunculados (devido ao risco de fibrose) e lesões com regressão lenta em áreas esteticamente delicadas. O tratamento cirúrgico pode ainda ser considerado em casos de hemangiomas ulcerados refratários ao tratamento sistêmico, lesões periorbitárias e aquelas localizadas na ponta do nariz. É importante destacar que a cicatriz cirúrgica pode ter conseqüências estéticas mais deletérias do que a fibrose da regressão espontânea, devendo a relação risco/benefício sempre ser adequadamente avaliada (1,2,15,37).

O tratamento cirúrgico de HI pode interferir na aparência do paciente, e o uso de um algoritmo é essencial para selecionar candidatos. Um estudo recente, de 2016, avaliou 74 pacientes que foram tratados cirurgicamente entre 1997 e 2010, quanto a demografia, características tumorais e abordagem cirúrgica. A proporção de mulheres para homens foi de 5,7:1. A média de idade e o seguimento foram de 24 anos e 33 meses, respectivamente. A cirurgia foi eletiva em 83,8% dos casos e de emergência em 16,2% dos pacientes. Os locais mais frequentes foram lábios, nariz, pálpebras e bochechas. A cirurgia foi realizada durante a fase proliferativa em 43 pacientes (58,1%), e a deformidade relacionada ao crescimento foi a principal indicação. Os procedimentos de emergência ocorreram nos mais jovens ($p = 0,0031$) e apresentaram maior incidência de complicações ($p = 0,012$). Além disso, eles foram mais frequentemente operados durante a fase proliferativa ($p = 0,011$). Os melhores candidatos para cirurgia eletiva foram pacientes com hemangiomas localizados nas pálpebras, nariz ou lábios, apresentando deformidades relacionadas ao crescimento durante a fase proliferativa. Para pacientes que passaram por procedimentos

de emergência, os melhores candidatos foram os que não responderam à terapia farmacológica, com hemangiomas periorbitários segmentares, tratados por ressecção parcial (38).

O papel da terapia com dispositivos emissores de energias lumínicas, como *lasers* e luz intensa pulsada, na regressão de HI foi avaliada em revisão sistemática publicada por Chinnadurai et al. A revisão incluiu 29 estudos, em sua maioria séries de casos retrospectivas, havendo apenas quatro ensaios clínicos randomizados. Além de comparar tecnologias diferentes, o estudo reporta uma grande heterogeneidade de desfechos entre os estudos avaliados. A modalidade de luz intensa pulsada foi a mais estudada, embora com uma grande variabilidade entre os protocolos de aplicação. Em comparação com a observação, o uso de luz intensa pulsada obteve uma maior taxa de sucesso na regressão das lesões, porém com grande variação da magnitude do efeito. Em comparação com outras formas de *lasers*, a luz intensa pulsada também parece apresentar resultados melhores. A comparação entre o tratamento inicial com emissores de energias lumínicas e propranolol foi limitada pelo pequeno número de estudos e pela heterogeneidade entre eles. A conclusão do autor é que essas tecnologias poderiam ter um papel no tratamento de lesões residuais ou refratárias. Os efeitos adversos relacionados a tais tecnologias incluem atrofia de pele, sangramento, ulceração, alterações de pigmentação e presença de cicatrizes (39). Sendo assim, esse procedimento ainda necessita de maiores estudos para que se possa concluir sobre sua efetividade e incorporação.

Dados nacionais acerca do tratamento de crianças com HI foram publicados por Serra et al. e Della Nina et al. (40,41). O primeiro descreve 122 pacientes tratados na Universidade de Brasília no período de março de 2000 a dezembro de 2006, dos quais 98 foram submetidos a um único tratamento (em 38 deles a conduta foi expectante) e 24 necessitaram múltiplos tratamentos. O tratamento ativo mais utilizado foi o corticosteroide oral, seguido pelo corticoide intralesional e cirurgia. A resolução completa dos casos submetidos a uma única modalidade terapêutica ocorreu em 31%, tendo os demais apresentado melhora parcial. Já nos pacientes submetidos a múltiplos tratamentos, a resolução completa ocorreu na metade dos casos. Nesses pacientes, a sequência de tratamento mais comum foi uso de corticoide seguido por cirurgia (40). Já Della Nina et al. descreveram a experiência de 40 casos de HI tratados na Universidade de São Paulo. A conduta conservadora foi adotada na maioria (74%) dos pacientes, seguida por corticosteroide (13%) e crioterapia (8%). A resolução completa das lesões ocorreu em 50% dos casos até os 3 anos de idade, 58% até os 6 anos de idade, 83% até os 9 anos de idade e em todos os casos até os 11 anos de idade (41).

Pacientes com hemangioma com indicação de tratamento sistêmico deverão ser inicialmente submetidos ao uso de propranolol, salvo se houver contraindicação. Na impossibilidade de seu uso, na ausência de resposta ou na presença de efeitos adversos limitantes, deverão ser tratados com corticosteroide. Na ocorrência de falha ou contraindicação aos agentes anteriores, recomenda-se o uso de alfainterferona. Na falha deste fármaco, este Protocolo não recomenda novo tratamento sistêmico. Nessa situação, os pacientes deverão ser avaliados quanto à viabilidade e ao risco/benefício do tratamento cirúrgico. O tratamento cirúrgico pode também ser considerado a qualquer momento, a critério médico. Os tratamentos sistêmicos deverão consistir de monoterapia.

6.1 FÁRMACOS

- Propranolol: comprimidos de 10 mg e 40 mg;
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg;
- Prednisolona: solução oral de 1 mg/mL e 3 mg/mL;
- Alfainterferona: frasco-ampola de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI e 10.000.000 UI.

6.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Propranolol: 2 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas ou três doses diárias; iniciar com 1 mg/kg/dia e aumentar a dose em 0,5 mg/kg/dia por semana. Deve ser ingerido preferencialmente junto ou próximo às refeições a fim de minimizar o risco de hipoglicemia.
- Prednisona ou prednisolona: 3 mg/kg/dia, por via oral, diariamente, com redução gradual de dose após resposta terapêutica.
- Alfainterferona: 3.000.000 UI/m²/aplicação (ou 100.000 UI/kg/aplicação), por via subcutânea, cinco vezes por semana durante 3 meses; após 3 meses, se houver necessidade de manter o tratamento, reduzir a frequência de aplicação para três vezes por semana, no máximo até 12 meses.

6.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento deve ser apenas o suficiente para regressão das lesões a ponto de não apresentarem mais risco à vida ou de complicações funcionais ou estéticas. Tão logo esse objetivo seja alcançado, deve ser considerada a interrupção do tratamento para minimizar a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos.

Como a resposta aos medicamentos tende a ocorrer precocemente na maioria das vezes, um paciente deverá ser considerado refratário ao tratamento quando não apresentar regressão de mais de 25% da lesão após 90 dias do início do tratamento. Nesse caso, deverá ser considerada a substituição terapêutica conforme a sequência descrita anteriormente.

O tempo de tratamento com prednisona não deverá ultrapassar 6 meses, a menos que já esteja sendo realizado esquema de redução de doses para retirada. O tempo de tratamento com propranolol e interferona deverá ser de até 12 meses. O tratamento deverá ser interrompido a qualquer tempo na ocorrência de efeitos adversos graves que ofereçam risco à vida por qualquer um dos medicamentos.

6.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Com o tratamento, espera-se uma redução das proporções da lesão, com diminuição dos sintomas decorrentes. O objetivo é a prevenção ou a reversão de complicações com risco de vida ou de disfunção permanente e a prevenção ou a minimização de deformações (1,15).

7 MONITORIZAÇÃO

Com relação ao ambiente ideal de início do tratamento com propranolol (ambulatorial ou intra-hospitalar), não existem estudos conclusivos. Um consenso de especialistas sugere que para bebês com até 8 semanas de idade gestacional corrigida, na presença de comorbidades ou na ausência de suporte social adequado, o início do tratamento seja feito em âmbito intra-hospitalar. Para os demais casos, o

início pode ser feito de forma segura em âmbito ambulatorial (1,15). Há divergência de opiniões com relação à necessidade de monitorização dos sinais vitais após a primeira dose e os subsequentes incrementos de dose. Alguns especialistas sugerem avaliar a frequência cardíaca e a pressão arterial uma e duas horas após a primeira dose e após cada aumento de dose de 0,5 mg/kg/dia, o que também é recomendado neste Protocolo. É importante que os pais sejam educados quanto aos sinais clínicos que possam estar relacionados aos efeitos adversos graves (hipotensão, bradicardia, sibilância e hipoglicemia). Se houver hipotensão arterial ou bradicardia com repercussão clínica, a dose deverá ser reduzida pela metade. Mães devem ser orientadas a alimentar as crianças de forma regular a fim de reduzir o risco de hipoglicemia. Caso a criança fique sem se alimentar por mais de 4-6 horas, as doses subsequentes devem ser suspensas até que se retorne a alimentação.

Um eletrocardiograma pré-tratamento deve necessariamente ser obtido em crianças com frequência cardíaca inferior à esperada para a idade, história ou presença de arritmia, história familiar de doença cardíaca congênita ou história materna de doença do tecido conjuntivo; para crianças que não apresentam esses fatores, é recomendada, mas não é obrigatória, a realização do eletrocardiograma. Em pacientes com diagnóstico de síndrome PHACE ou de risco para tal, um ecocardiograma é recomendado para afastar a possibilidade de coarctação aórtica grave, uma contraindicação ao propranolol.

Os pacientes deverão ser avaliados semanalmente no primeiro mês de tratamento, quinzenalmente no segundo mês e mensalmente a partir do terceiro mês no que diz respeito aos resultados do tratamento e à presença de efeitos adversos. Exames de imagem para avaliação da resposta terapêutica deverão ser realizados somente por pacientes que deles necessitarem pelo menos a cada 90 dias até que o benefício esperado seja atingido.

Os efeitos adversos relacionados ao uso do propranolol incluem diarreia, distúrbios do sono e extremidades frias, além dos efeitos potencialmente graves listados acima.

Os efeitos adversos mais comuns com o uso de prednisona são alterações do comportamento (agitação, insônia, humor deprimido), desenvolvimento de aspecto cushingoide, retardo do crescimento e desconforto epigástrico. Complicações graves associadas ao uso de corticosteroide, como necrose asséptica do quadril, hipertensão, osteoporose e cataratas, são muito raras em crianças. Retardo do crescimento costuma ser transitório, com a criança recuperando a curva normal de crescimento em torno dos 2 anos de idade. Se forem observados efeitos adversos toleráveis, a dose deverá ser reduzida para a menor dose clinicamente eficaz até sua suspensão. Como já expresso no sub-item 6.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção, acima, o tratamento deverá ser interrompido se houver efeitos adversos graves.

A alfainterferona tem como principais efeitos adversos febre, irritabilidade, neutropenia e alteração dos níveis das enzimas hepáticas (aminotransferases/transaminases – AST/TGO e ALT/TGP). Infreqüentemente, pode ocorrer hipotireoidismo. A avaliação clínica de rotina deverá ser complementada com a realização de hemograma completo e dosagem de AST/TGO e ALT/TGP nas semanas 2, 8 e 12 e a cada 60 dias posteriormente, ou quando clinicamente indicado. A dosagem de TSH deverá ser realizada previamente e após o término do tratamento ou a qualquer tempo se houver clínica de hipotireoidismo. Se ocorrer neutropenia moderada (neutrófilos de 500-1.000/mm³) ou elevação assintomática de aminotransferases/transaminases (até cinco vezes o valor de referência), recomenda-se interromper

temporariamente o tratamento e reiniciá-lo com redução da dose em 30% após a normalização dos exames. Se ocorrer neutropenia grave (neutrófilos abaixo de 500/mm³), alterações sintomáticas de aminotransferases/transaminases ou ainda elevação além de cinco vezes o valor de referência, o tratamento deverá ser interrompido até a normalização dos exames e reiniciado com redução da dose em 50%. A ocorrência de efeito adverso com risco à vida implicará a suspensão definitiva do tratamento.

8 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Concluído o tratamento, os pacientes deverão manter-se sob acompanhamento médico semestral nos primeiros 2-3 anos. Pacientes cujas lesões não possam ser completamente avaliadas por exame físico deverão submeter-se a exames de imagem de forma complementar no acompanhamento. Após 2-3 anos, o risco de recaída da doença é mínimo, e os pacientes poderão manter-se sob o acompanhamento pediátrico usual.

9 REGULÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos e do acompanhamento pós-tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se cientificar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11 REFERÊNCIAS

1. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, Section On Dermatology SOO-H, Neck S, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015;136(4):e1060-104.
2. Randel A. American Academy of Pediatrics Releases Report on Infantile Hemangiomas. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):526-7.
3. Hiraki PY, Goldenberg DC. Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil. *Rev Bras Cir Plást*. 2010;25(2):388-97.
4. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):477-93; quiz 94-6.
5. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):875-82.
6. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):168-73.
7. 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.
8. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol*. 2002;138(12):1567-76.
 9. Hemangioma Investigator G, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007;150(3):291-4.
 10. Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol*. 1998;134(6):718-22.
 11. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*. 2000;31(1):11-22.
 12. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol*. 2001;137(5):559-70.
 13. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008;122(2):360-7.
 14. DW M. Epidemiology; pathogenesis; clinical features; and complications of infantile hemangiomas. In: Levy ML, UpToDate 2017 [Acesso em agosto/2017]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/infantile-hemangiomas-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-complications>
 15. DW M. Infantile Hemangiomas: Management. In: Levy ML, UpToDate 2017 [Acesso em agosto/2017]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/infantile-hemangiomas-management>
 16. Perkins AB, Imam K, Smith WJ, Cronan JJ. Color and power Doppler sonography of liver hemangiomas: a dream unfulfilled? *J Clin Ultrasound*. 2000;28(4):159-65.
 17. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372(8):735-46.
 18. Chinnadurai S, Fannesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, et al. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153896.
 19. Liu X, Qu X, Zheng J, Zhang L. Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138100.
 20. Lou Y, Peng WJ, Cao Y, Cao DS, Xie J, Li HH. The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(1):44-57.
 21. Xu S, Jia R, Ge S, Lin M, Fan X. Treatment of periorbital infantile haemangiomas: a systematic literature review on propranolol or steroids. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(4):271-9.
 22. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(2):182-91.

23. Leaute-Labreze C, Boccarda O, Degrugillier-Chopinnet C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbe G, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016;138(4).
24. Phillips RJ, Lokmic Z, Crock CM, Penington A. Infantile haemangiomas that failed treatment with propranolol: clinical and histopathological features. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(8):619-25.
25. Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med*. 2010;362(11):1005-13.
26. Bennett ML, Fleischer AB, Jr., Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol*. 2001;137(9):1208-13.
27. Delesalle F, Staumont D, Houmany MA, Breviere GM, Piette F. Pulse methylprednisolone therapy for threatening periocular haemangiomas of infancy. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(5):429-32.
28. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatr*. 1996;128(1):141-6.
29. Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, Stempak D, Stephens D, Weinstein M, et al. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1239-47.
30. Chao YH, Liang DC, Chen SH, Wang LY, Yeh TC, Liu HC. Interferon-alpha for alarming hemangiomas in infants: experience of a single institution. *Pediatr Int*. 2009;51(4):469-73.
31. Jimenez-Hernandez E, Duenas-Gonzalez MT, Quintero-Curiel JL, Velasquez-Ortega J, Magana-Perez JA, Berges-Garcia A, et al. Treatment with interferon-alpha-2b in children with life-threatening hemangiomas. *Dermatol Surg*. 2008;34(5):640-7.
32. 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.
33. Fledelius HC, Illum N, Jensen H, Prause JU. Interferon-alfa treatment of facial infantile haemangiomas: with emphasis on the sight-threatening varieties. A clinical series. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(4):370-3.
34. Garmendia G, Miranda N, Borroso S, Longchong M, Martinez E, Ferrero J, et al. Regression of infancy hemangiomas with recombinant IFN-alpha 2b. *J Interferon Cytokine Res*. 2001;21(1):31-8.
35. Bauman NM, Burke DK, Smith RJ. Treatment of massive or life-threatening hemangiomas with recombinant alpha(2a)-interferon. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(1):99-110.
36. Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;5):CD006545.
37. Walker RS, Custer PL, Nerad JA. Surgical excision of periorbital capillary hemangiomas. *Ophthalmology*. 1994;101(8):1333-40.
38. 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.
39. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med*. 2016;48(3):221-33.
40. Della Nina BI, De Oliveira ZNP, Machado MCDMR, Macéa JM. Apresentação, evolução e

tratamento dos hemangiomas cutâneos – experiência do ambulatório de Dermatologia Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. An Bras Dermatol. 2006;81(4):323-7.

41. Serra AM, Soares FM, Cunha Junior AG, Costa IM. Therapeutic management of skin hemangiomas in children. An Bras Dermatol. 2010;85(3):307-17.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

PROPRANOLOL, PREDNISONA, PREDNISOLONA E ALFAINTERFERONA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente ou de seu responsável legal), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **propranolol, prednisona, prednisolona e alfainterferona**, indicados para o tratamento do **hemangioma infantil**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento prescrito pode trazer as seguintes melhoras:

- redução das proporções da lesão, com diminuição dos sintomas dela decorrentes ou minimização do risco de dano funcional ou estético permanente.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso desses medicamentos:

- Não se sabe ao certo os riscos do uso desses medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, deve avisar imediatamente o médico;
- Propranolol: os efeitos adversos mais comuns são cansaço, bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos), extremidades frias, fenômeno de Raynaud (palidez, dormência e dor nos dedos), distúrbios do sono e pesadelos.
- Prednisona/prednisolona: os efeitos adversos mais comuns são dor de cabeça, vertigem, barriga inchada, suor excessivo, manchas roxas na pele, crescimento excessivo de pelos, retenção de sódio e líquidos, bolinhas vermelhas na pele, cansaço excessivo, convulsões, aumento de peso, cataratas, perda de cabelo, aumento da pressão intraocular, perda de massa muscular, dificuldade de cicatrização, alterações no período menstrual, gordura na região abdominal e no pescoço, olhos salientes ou estrias vermelhas.
- Alfainterferona: os efeitos adversos mais comuns são dor de cabeça, cansaço, ansiedade, tristeza, irritabilidade, febre, tontura, coceira, queda de cabelo, secura na pele, borramento da visão, gosto metálico na boca, alteração nas enzimas do fígado e reações no local de aplicação da injeção (dor, coceira e vermelhidão).

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim/meu(minha) filho(a), comprometendo-me a devolvê-lo caso eu/ele(ela) não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for

interrompido. Sei também que eu/meu(minha) filho(a) continuarei/continuará a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

O tratamento constará do seguinte medicamento:

- () propranolol
- () prednisona
- () prednisolona
- () alfainterferona

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A) LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM ESPECIALISTAS

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS (SIGTAP) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hemangioma Infantil (HI) vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas, foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o orientado no PCDT de HI, conforme a Portaria SAS/MS nº 1.326, de 25 de novembro de 2013;
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: prednisona, prednisolona, propranolol e alfainterferona;

- Não há solicitação de nova tecnologia na CONITEC.

Na enquete da CONITEC nº 03/2016, realizada sobre os PCDT, foram levantadas as seguintes questões:

- “Uso de novas terapêuticas em casos selecionados”: não foram especificadas as terapêuticas a que o autor do comentário se refere.

- “Propranolol como primeira escolha no tratamento”: após a revisão da literatura, a versão atual do PCDT recomenda o propranolol como primeira escolha terapêutica.

- “Disponibilidade de propranolol em solução oral, sobretudo em lactentes”: na data da elaboração do PCDT, o propranolol em solução oral não estava disponível no Brasil.

- “Uso da terapia com emissores de energias lumínicas”: foi incluído no texto do Protocolo um parágrafo discutindo a terapia, porém a tecnologia não foi proposta para incorporação, pelos motivos expostos.

- “Uso de medicamentos cutâneos (betabloqueadores, corticosteroides, entre outros)”: o tratamento tópico não foi abordado no Protocolo, visto que se destina ao tratamento de hemangiomas complicados.

- “Uso de novos imunossuppressores, como sirolimus”: não foi localizada literatura que subsidiasse seu uso. O artigo citado pela autora do comentário relata experiência com outros tumores vasculares, mas não HI.

B) REUNIÃO COM ESPECIALISTAS

Foi realizada reunião com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT, na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizado pelos metodologistas. Os consultores especialistas também não apontaram a necessidade de incorporação de tecnologias no PCDT.

Assim, foi estabelecido que o protocolo se destina a pacientes com HI, de ambos os sexos, e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

C) BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente, foi realizada busca na literatura sobre **intervenções terapêuticas** definida pela pergunta PICO estabelecida no Quadro 1.

Quadro 1- Pergunta PICO

População	Pacientes com hemangioma infantil
Intervenção	Tratamento
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Eficácia e segurança – taxa de regressão do hemangioma e efeitos adversos
Tipos de estudos	Meta-análises e revisões sistemáticas

A seleção dos artigos levou em consideração apenas os critérios estabelecidos na pergunta PICO. O Quadro 2 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

Quadro 2 - Buscas sobre intervenções terapêuticas – meta-análises e revisões sistemáticas

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
MEDLINE (via PubMed) Data da busca: 16/05/2017	"Hemangioma"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	22	3 Motivos das exclusões: - 12 artigos cujo tema não é HI - 4 artigos de aspectos fora do escopo do protocolo - 2 revisões não sistemáticas - 1 artigo por não ter acesso na íntegra
EMBASE Data da busca: 16/05/2017	'hemangioma'/exp AND 'therapy'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2013-2017]/py	52	7 Motivos das exclusões: - 33 artigos cujo tema não é HI - 2 artigos de aspectos fora do escopo do protocolo - 4 artigos por serem revisões não sistemáticas ou séries de casos - 2 artigos por serem resumos em anais de eventos - 2 artigos por não ter acesso na íntegra
Cochrane Library Data da busca: 18/05/2017	MeSH descriptor: [Hemangioma] explode all trees in Cochrane Reviews	2	1 Motivo das exclusões: - 1 revisão sobre outro assunto

Os artigos selecionados encontram-se na Tabela 1.

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente, foi realizada busca na literatura sobre diagnóstico nos principais consensos e diretrizes internacionais. O Quadro 3 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

Quadro 3 - Busca por consensos e diretrizes internacionais sobre diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
------	------------	-------------	--------------

MEDLINE (via PubMed) Data da busca: 18/05/2017	"Hemangioma"[Mesh] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Government Publications[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	7	2 Motivos das exclusões: - 3 artigos sobre outros assuntos - 2 artigos relacionados a uma mesma diretriz já incluída
National Guideline Clearinghouse Data da busca: 18/05/2017	https://www.guideline.gov/search?q=hemangioma&page=1&f_Guideline_Category=Diagnosis	4	0 Motivo das exclusões: - 4 diretrizes em que hemangioma não é o foco

Para informações adicionais de dados nacionais sobre a doença, também foi realizada uma busca na literatura, conforme o Quadro 4, que apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

Os artigos selecionados também encontram-se na Tabela 1.

Quadro 4 - Busca por dados nacionais sobre a doença

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
MEDLINE (via PubMed) Data da busca: 18/05/2017	"Hemangioma"[Mesh] AND "Brazil"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	4	0 Motivos das exclusões: - 2 artigos cujo tema não é HI - 2 artigos de aspectos fora do escopo do protocolo
EMBASE Data da busca:	'hemangioma'/exp AND 'brazil'/exp AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim	21	2 Motivo das

18/05/2017			exclusões: - 19 artigos cujo tema não é HI
------------	--	--	------------------------------------------------------

Foram também utilizados como referência a base de dados UpToDate, versão 28.0. Da versão anterior do PCDT, 23 referências foram mantidas e 18 acrescentadas, sendo que sete referências eram de conhecimento dos autores.

Tabela 1- Principais estudos selecionados

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p><i>Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Years Later: A Systematic Review, 2013.</i></p>	<p>- Revisão sistemática.</p> <p>- Período da busca: 12 de junho de 2008 a 15 de junho de 2012.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, Cochrane.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: os estudos tinham de reportar dados de pelo menos 10 pacientes.</p> <p>- Objetivo: avaliar a eficácia e os eventos adversos (EAs) de propranolol no tratamento de hemangioma infantil.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 41 (séries de casos, estudos clínicos prospectivos, 1 ensaio clínico randomizado, ECR).</p> <p>- Número de participantes: 1.264.</p>	<p>- A maioria dos estudos incluiu crianças com hemangioma infantil em várias localizações.</p>	<p>- Intervenção: propranolol VO, dose média de 2,1 mg/kg/dia, variando de 1 a 4 mg/kg/dia.</p> <p>- Controle: placebo.</p> <p>- Tempo de uso: duração média do tratamento de 6,4 meses, variando de 1 semana a 15 meses.</p>	<p>- Eficácia;</p> <p>- EAs.</p>	<p>- A taxa média de resposta foi de 98% (82-100%). Vinte e nove estudos (73%) reportaram uma taxa de resposta de 100%. A resposta ao tratamento foi definida, na maioria dos estudos, como qualquer melhora com uso de propranolol;</p> <p>- Quatro estudos categorizaram a resposta ao tratamento. Zaher et al. reportaram 80% (24/30) dos pacientes com boa ou excelente resposta, definida como melhora de mais de 50%. Price et al. mostraram que 82% (56/68) dos pacientes tiveram pelo menos 75% de melhora. Talaat et al. reportaram 75% (60/80) dos pacientes com melhora de mais de 75% e 94% (75/80) com melhora de mais de 50%. Bertrand et al. reportaram 2 estudos, um com 100% (12/12) dos pacientes com melhora de mais de 50% e outro com 97% (34/35) dos pacientes com melhora entre 25% e 75%;</p> <p>- Trinta e nove estudos forneceram dados sobre EAs. Houve um total de 371 EAs reportados em 1.189 pacientes. Os EAs mais comuns foram alterações de sono (n = 136) e acrocianose (n = 61). Alterações de sono incluíram relatos de fadiga, insônia, pesadelos, inquietação noturna e distúrbio do sono;</p> <p>- Hipotensão foi reportada em 39 pacientes (embora somente 5 tenham apresentado sintomas). Bradicardia foi incomum, ocorrendo em 8 pacientes (apenas 1 sintomático). Hipoglicemia foi reportada em 4 pacientes (1 apresentou convulsão). Eventos adversos respiratórios foram reportados em 35 pacientes (bronquiolite, infecção respiratória, broncoconstrição foram os mais comuns). Houve 41 relatos de sintomas gastrointestinais, principalmente refluxo gastroesofágico e</p>	<p>- O grande número de séries de casos e ensaios prospectivos dificultam a sumarização dos dados para gerar conclusões. Além disso, o desfecho primário para os ensaios incluídos – a resposta ao tratamento – é subjetivo e varia entre os estudos, que usaram diferentes métodos para avaliar a resposta, assim como EAs.</p>

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						diarreia. Outros EAs incluíram agitação (n = 12), sudorese (n = 2), rash (n = 3) e hipotonia temporária (n = 3).	
<i>Infantile haemangiomas that failed treatment with propranolol: Clinical and histopathological features, 2014.</i>	<p>- Série de casos.</p> <p>- Local: vascular birthmarks clinic, Royal Children's Hospital, Melbourne, Austrália.</p> <p>- Período: junho de 2008 a fevereiro 2012.</p> <p>- Objetivo: descrever as características clínicas e histopatológicas de hemangioma infantil em que houve falha no tratamento com propranolol oral.</p>	<p>- Número de participantes: 135</p>	<p>- População: pacientes que foram tratados com propranolol oral para hemangioma infantil na vascular birthmarks clinic, no Royal Children's Hospital, em Melbourne, de junho de 2008 a fevereiro de 2012.</p> <p>- Foram excluídos pacientes com 6 meses ou mais de idade ao iniciarem o tratamento com propranolol, ou se foram tratados por menos de 4 meses, ou se o diagnóstico de hemangioma infantil era incerto.</p>			<p>- De 135 pacientes, 14 apresentaram falha de tratamento, sendo que 11 desses tinham hemangioma facial focal;</p> <p>- Para a histologia e a imuno-histoquímica, tecidos dos 4 pacientes que não responderam ao tratamento e que foram submetidos a excisão cirúrgica foram comparados a 4 controles já existentes.</p> <p>- Não foram encontradas diferenças na morfologia do tecido, inervação, expressão de receptores beta-2-adrenérgicos, número de células ou distribuição de mastócitos, e número de hemangiomas entre os dois grupos. Não foi identificada razão histopatológica para justificar o porquê de alguns hemangiomas não responderem ao tratamento.</p>	
<i>Treatment of periorbital infantile haemangiomas: A systematic literature review on propranolol or steroids, 2014.</i>	<p>- Revisão sistemática.</p> <p>- Período da busca: até 2 de março de 2013.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Ovid MEDLINE, EBSCO, Springer, Web of Knowledge, Cochrane Library, CNKI.</p> <p>- Crítérios de elegibilidade: estudos (séries de casos) com populações infantis portadoras de hemangiomas periorbitais ou</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 31</p> <p>- Número de participantes: 425 (70,6% do sexo feminino), sendo que 187 crianças ficaram no grupo do propranolol.</p>	<p>- Crianças com hemangioma (a média de idade no início do tratamento foi de 6,4 meses). A localização dos hemangiomas poderia ser na pálpebra (89,6%), extensão da órbita (4,9%), canto do olho (3,8%) ou glabella (1,7%).</p>	<p>- Intervenção: propranolol oral (0,1 a 3 mg/kg/dia) ou corticosteroides (injeção intralesional de uma combinação de triancinolona 40 mg e betametasona/dexametasona 46 mg, creme tópico de propionato de clobetasol 1x/dia, colírio de prednisolona 4x/dia, esteroides orais prednisona 2</p>	<p>- Eficácia: diminuição de volume em mais de 25% ou a taxa de resposta já dada pelos autores dos estudos incluídos.</p> <p>- Segurança: EAs.</p>	<p>- A taxa de resposta média foi de 94% para propranolol e 82,3% para corticosteroide (p = 0,001). A taxa de crescimento rebote foi de 13,9% para o propranolol e 12,0% para os esteroides (p = 0,71). O astigmatismo foi reduzido nos estudos de propranolol e esteroides (p < 0,0001, p < 0,0001), mas uma redução significativa na hiperopia foi demonstrada apenas nos estudos com propranolol (p = 0,005). Um total de 31,1% dos pacientes tratados com corticosteroides desenvolveu ambliopia pós-operatória em comparação com 16,7% dos pacientes tratados com propranolol (p = 0,04). O propranolol oral</p>	<p>- Ausência de ECR;</p> <p>- Heterogeneidade dos estudos incluídos;</p> <p>- Grau de qualidade média dos estudos incluídos (observacionais).</p>

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>perioculares, sendo esses pacientes tratados com corticosteroides ou propranolol.</p> <p>- Objetivo: comparar a eficácia e segurança do propranolol em relação aos corticosteroides para o tratamento do hemangioma periorbital infantil.</p>			<p>mg/kg/dia).</p> <p>- Tempo de acompanhamento: média de 16,1 meses.</p>		<p>pareceu induzir mais EAs temporários do que a administração intralesional de corticosteroides (24,0% vs. 9,6%, p = 0,006);</p> <p>- O propranolol foi relacionado a desordens do sono (31,3%), broncoespasmo ou outros sintomas respiratórios (18,8%), hipotensão leve e extremidades frias (18,8%), sintomas gastrointestinais (12,4%), febre (6,2%), hiperglicemia (3,1%), <i>rash</i> cutâneo (3,1%), comportamento anormal (3,1%) e bradicardia leve (3,1%). No caso dos corticosteroides, os EAs mais comuns foram dano à aparência local após injeção intralesional (60%), incluindo hematomas leves, necrose superficial, atrofia de gordura, depósitos subcutâneos e ulceração. Outros EAs foram crescimento linear reduzido (10%) e infecção local (10%).</p>	
<p><i>Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis, 2015.</i></p>	<p>- Meta-análise.</p> <p>- Período da busca: dezembro de 2014.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, EMBASE, Ovid.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos de populações infantis, tamanho da amostra ≥ 20 (a amostra do timolol/atenolol era ≥ 10), estudos retrospectivos, prospectivos e ECRs, descrição clara da terapia e medidas de desfechos bem reportadas.</p> <p>- Objetivo: investigar a efetividade e segurança de propranolol oral vs. outros tratamentos para hemangioma infantil.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 61.</p> <p>- Número de participantes: 5.130.</p>	<p>- Crianças com hemangioma (média de idade de 6,2 meses), sendo que entre os casos, 3.761 eram localizados na cabeça e no pescoço, 216 no tronco e 160 nas extremidades.</p>	<p>- Intervenção: propranolol 2 mg/kg/dia ou mais; esteroides sistêmicos; ablação a <i>laser</i>; outros β-bloqueadores adrenérgicos; cirurgia.</p>	<p>- Eficácia: tratamento de hemangioma infantil através de avaliação dos desfechos por medidas visuais, escores fotográficos, ultrassonografia Doppler e ressonância magnética;</p> <p>- Segurança: EAs.</p>	<p>- Propanolol pareceu ser a mais efetiva modalidade no tratamento de hemangioma infantil (OR = 0,92; IC95%, 0,89-0,95) e teve menos complicações comparado a outros tratamentos, incluindo esteroides sistêmicos (OR = 0,68; IC95%, 0,59-0,76); ablação a <i>laser</i> (OR = 0,55; IC95%, 0,43-0,67); outros β-bloqueadores adrenérgicos (OR = 0,56; IC95%, 0,50-0,61); e cirurgia (OR = 0,55; IC95%, 0,28-0,81);</p> <p>- A análise de um subgrupo de propranolol mostrou que a dose de 2 mg/kg/dia ou mais mostrou melhores resultados (OR = 0,92; IC95%, 0,88-0,95; OR = 0,95; IC95%, 0,89-1,00), e hemangioma infantil que não foi previamente tratado teve melhor resposta ao tratamento com propranolol (OR = 0,95; IC95%, 0,91-0,98);</p> <p>- Foram observados EAs em 286 pacientes: hipotensão (n = 33); hipoglicemia (n = 10); insônia (n = 75); diarreia (n = 26);</p>	<p>- Alta heterogeneidade foi observada entre os estudos (p < 0,0001; I2 = 87,1%);</p> <p>- Medida de desfechos variada entre os estudos, o que enfraqueceu a força da associação identificada;</p> <p>- Alguns dos estudos usaram métodos visuais somente, enquanto outros usaram métodos objetivos como ultrassonografia com Doppler, ressonância magnética e endoscopia para avaliar os desfechos dos tratamentos. Essa discrepância pode levar a vieses na estimativa de</p>

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						extremidades frias (n = 17); fadiga (n = 13); constipação (n = 10); desordens respiratórias (n = 28); desordens gastrointestinais (n = 9); outros (n = 65).	OR.
<i>Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review, 2016.</i>	<p>- Revisão sistemática.</p> <p>- Período da busca: janeiro de 2007 a julho de 2014.</p> <p>- Bases consultadas: EMBASE, MEDLINE. Estudos não publicados do fabricante de Hemangiol (Pierre Fabre Dermatologie, Lavour, França).</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos em inglês com pelo menos 10 participantes com hemangioma infantil tratados com propranolol VO. Os estudos deveriam incluir análise de EAs.</p> <p>- Objetivo: avaliar o perfil de segurança de propranolol VO no tratamento de hemangioma infantil.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 83 estudos das bases de dados, 3 ensaios clínicos do banco de dados do fabricante. Dados do Compassionate Use Program (CUP), também do fabricante.</p> <p>- Número de participantes: 5.862.</p> <p>- A maioria dos estudos era retrospectivo ou prospectivo, não randomizado, incluindo relatos de séries e estudos de coorte. Foram incluídos 4 ECRs.</p>	- Pacientes com hemangioma infantil (sem limite de idade) tratados com propranolol oral.	<p>- Intervenção: propranolol oral 0,75-4 mg/kg/dia BID ou TID.</p> <p>- Controle: placebo, corticosteroides, outros betabloqueadores.</p> <p>- Tempo de uso: 2-4 semanas.</p>	- EAs.	<p>- EAs foram relatados por 1.945 dos 5.862 pacientes tratados com propranolol. Os EAs reportados com maior frequência incluíram distúrbios do sono, agitação e <i>peripheral coldness</i>;</p> <p>- Os EAs graves (bloqueio atrioventricular, bradicardia, hipotensão, broncoespasmo e convulsões relacionadas a hipoglicemia) foram manejados com a redução das doses ou descontinuação temporária ou permanente do propranolol;</p> <p>- Nos ensaios clínicos do fabricante, uma porcentagem maior de pacientes tratados com propranolol teve EAs (88,5%), EAs relacionados (38,2%) e EAs graves (4,8%) comparado com placebo (67,8%, 15,3% e 2,5%, respectivamente);</p> <p>- Houve menos EAs levando à descontinuação definitiva (incluindo piora do hemangioma) nos pacientes tratados com propranolol (2,5%) do que no grupo placebo (4,2%). Dados do CUP e da literatura refletiram padrão similar, mas em uma porcentagem menor de pacientes;</p> <p>- Cinco dos 5.862 pacientes morreram: 3 (0,2%) no CUP (nenhuma morte considerada relacionada ao tratamento) e 2 na literatura (falência renal aguda pós-diarreia e piora de arteriopatia periférica com infartos digitais e distúrbio de sono severo em um paciente com PHACE).</p> <p>- Nos ensaios clínicos do fabricante, os EAs</p>	<p>- Ampla variedade de métodos, delineamentos de estudo, coleta de informações relacionadas ao perfil de segurança do tratamento em questão;</p> <p>- Alguns estudos com amostra pequena;</p> <p>- Fatores de confusão como uso prévio ou mesmo concomitante de outros medicamentos.</p>

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>mais frequentemente reportados nos pacientes tratados com propranolol e que foram reportados em porcentagem três vezes maior do que no placebo foram efeitos colaterais não graves conhecidos do propranolol ou eventos não específicos que ocorrem frequentemente em crianças. Os EAs mais comuns considerados relacionados ao tratamento foram <i>peripheral coldness</i>, diarreia, insônia, desordem do sono e pesadelos.</p> <p>No CUP, 1 EA foi reportado em 2% ou mais dos pacientes [bronquiolite (2,3%), pesadelos (1,1%), desordem do sono (0,8%), agitação (0,5%)].</p> <p>Na literatura, os EAs mais frequentemente reportados ($\geq 2\%$) foram redução dos batimentos cardíacos (4,4%) e da pressão arterial (4,1%, dos quais 54% foram reportados em um único artigo), hipotensão (3,1%, dos quais 42% foram reportados em um único artigo), desordem do sono (2,9%), e <i>peripheral coldness</i> (2,7%).</p>	
<p><i>Laser Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review, 2016.</i></p>	<p>- Revisão sistemática.</p> <p>- Período da busca: de 1982 a junho de 2015.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), EMBASE. Referências dos artigos incluídos e revisões recentes sobre intervenções em hemangioma infantil.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos comparativos (ECRs, estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos) e séries de casos</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 29 (4 ECRs, 8 estudos de coorte retrospectivos e 17 séries de casos).</p>	<p>- A maioria dos estudos incluiu crianças com hemangioma infantil em várias localizações; um incluiu somente crianças com hemangioma em via aérea e outro incluiu somente crianças com hemangioma na mão.</p> <p>- A idade dos pacientes variou de menos de 1 mês até mais de 40 anos.</p>	<p>- Intervenção: PDL, Nd:YAG <i>laser</i>.</p> <p>- Controle: observação, betabloqueadores, Nd:YAG <i>laser</i>, PDL, <i>laser</i> de argônio, <i>laser</i> de CO₂.</p>	<p>- Efetividade;</p> <p>- EAs.</p>	<p>- A maioria dos estudos reportou uma taxa maior de sucesso com <i>longer pulse PDL</i> comparado com apenas observação no manejo do tamanho do hemangioma infantil, embora a magnitude de efeito tenha diferido substancialmente;</p> <p>- <i>Laser</i> de CO₂ foi usado em hemangioma subglótico em um único estudo, tendo maior sucesso e menos complicações do que os braços Nd:YAG e observação;</p> <p>- Estudos comparando <i>laser</i> com betabloqueadores ou em combinação com betabloqueadores reportaram melhora no tamanho da lesão nos braços combinados vs. betabloqueadores sozinhos e efeitos maiores de</p>	<p>- Foram inclusos apenas estudos em língua inglesa;</p> <p>- Os estudos comparando <i>lasers</i> usaram diferentes intervenções e controles, limitando comparações entre os estudos;</p> <p>- Estudos comparativos com n pequeno;</p> <p>- Diferenças nos protocolos de tratamento e metodologias impossibilitaram a</p>

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>com pelo menos 25 participantes.</p> <p>- Objetivo: avaliar a efetividade e os EAs de tratamentos a <i>laser</i>.</p>					<p><i>lasers</i> em hemangioma infantil misto superficial e profundo;</p> <p>EAs associados com tratamento a <i>laser</i> incluíram atrofia cutânea, sangramento, cicatriz, púrpura ulcerada e mudanças na pigmentação.</p>	<p>demonstração de superioridade de um método.</p>
<p><i>Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis, 2016.</i></p>	<p>- Meta-análise.</p> <p>- Período da busca: de 1982 a junho de 2015.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE via PubMed, EMBASE e outras bases de dados.</p> <p>- Crítérios de elegibilidade: estudos comparativos (ECRs, coortes prospectivas ou retrospectivas) que acessassem a efetividade do tratamento e estudos comparativos, além de séries de casos com no mínimo 25 participantes para avaliar EAs. Foram incluídos estudos nos quais os desfechos eram reportados, em que um ou mais grupos avaliaram uma única intervenção. Tratamentos farmacológicos não controlados podiam ser classificados como uma dessas classes: propranolol oral, intralesional ou tópico; triamcinolona intralesional; timolol tópico ou oftalmológico; e esteroides orais.</p> <p>- Objetivo: fazer meta-análise de estudos de intervenções farmacológicas para crianças com hemangioma.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 18.</p> <p>- Número de participantes: 1.265.</p>	<p>- Recém-nascidos, bebês, crianças e adolescentes de até 18 anos de idade com hemangioma infantil ou suspeita de hemangioma em vários locais anatômicos e vários tipos de lesão.</p>	<p>- Intervenção: propranolol oral (doses variando de 1-4 mg/kg/dia); diferentes formas de propranolol (oral 2 mg/kg/dia, intralesional 1 mg, tópico 1%); propranolol oral (2,0-2,7 mg/kg/dia); timolol tópico (0,5%);</p> <p>- Controle: placebo ou observação; prednisona ou prednisolona oral (2-4 mg/kg/dia); bleomicina intralesional (0,5 mg/kg); outros β-bloqueadores (1-4 mg/kg/dia); triamcinolona intralesional.</p> <p>- Tempo de seguimento pós-tratamento: alguns estudos compararam fotografias pré e pós-</p>	<p>- Eficácia:</p> <p>- Avaliação subjetiva de resposta (bom, razoável, ruim, completo, parcial ou sem resposta);</p> <p>- Melhoria em 50% ou mais ou 75% ou mais;</p> <p>- Redução percentual reportada, mudança na área total de superfície ou diminuição de porcentagem significativa do tamanho.</p>	<p>- Propranolol oral teve a maior estimativa média da depuração esperada (95%; 95% BCI: 88-99%) em relação aos corticoides orais (43%, 95% BCI: 21-66%) e o controle (6%, 95% BCI: 1-11%);</p> <p>- A força de evidência foi alta para os efeitos do propranolol em reduzir o tamanho da lesão comparado com o placebo. Corticosteroides demonstraram efetividade em reduzir tamanho/volume (força da evidência moderado para melhora em hemangioma infantil). A força da evidência foi baixo para os efeitos do timolol tópico vs. placebo.</p>	<p>- Foram incluídos apenas estudos publicados em inglês e não foram procurados dados não publicados;</p> <p>- A caracterização do hemangioma foi apresentada de maneira diferente por cada estudo;</p> <p>- Mudanças fornecidas na nomenclatura e variações na forma do hemangioma infantil estão descritas e tratadas. É possível que alguns estudos tenham incluído lesões que não eram hemangioma;</p> <p>- Uso de variadas medidas de desfecho para avaliar a resolução das lesões;</p> <p>- Pelo fato de não existirem análise laboratorial ou outras medidas objetivas para determinar mudanças no tamanho, os investigadores</p>

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
				tratamento para avaliar a melhora no hemangioma e reportar mudanças.			desenvolveram várias técnicas e os estudos nem sempre reportavam as escalas claramente.

