

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Letícia Gaertner Mariani**

**Avaliação do Perfil Clínico-  
Epidemiológico e da Resposta  
Terapêutica dos Hemangiomas da  
Infância em Serviço Universitário do  
Sul do Brasil**

**UFCSPA**  
Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre**

**2019**

**Letícia Gaertner Mariani**

**Avaliação do Perfil Clínico-  
Epidemiológico e da Resposta  
Terapêutica dos Hemangiomas da  
Infância em Serviço Universitário do  
Sul do Brasil**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr. Renan Rangel Bonamigo

Co-orientadora: Dra. Ana Elisa Kiszewski Bau

**Porto Alegre**

**2019**

## Catalogação na Publicação

Mariani, Letícia Gaertner

Avaliação do perfil clínico-epidemiológico e da resposta terapêutica dos hemangiomas da infância em serviço universitário do sul do Brasil / Letícia Gaertner Mariani. -- 2019.

81 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2019.

Orientador(a): Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo ;  
coorientador(a): Prof. Dr. Ana Elisa Kiszewski Bau.

1. Hemangioma. 2. Hemangioma Infantil. 3. PHACES. 4. Propranolol. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Agradecimentos**

Primeiramente à Deus e aos meus anjos da guarda por tanto. Agradeço a UFCSPA, minha amada Fundação, que me transformou em médica, dermatologista e agora me dá a oportunidade de ser mestre.

Aos meus pais e à minha irmã por terem me dado a base, o exemplo e o estímulo. Ao meu marido, meu maior incentivador, pelo abraço, palavras de apoio e pela paciência. Eu amo muito vocês e não teria conseguido sem esse apoio incondicional.

Ao Dr Renan, por ter me ensinado muito mais que Dermatologia. Ensinou que se pode admirar uma pessoa muito além do imaginei sonhar. Quem me dera ser, um dia, metade da pessoa e profissional que ele é.

À Dra Ana por ter despertado o meu amor pela Dermatopediatria. Muito obrigada por tanta dedicação, paciência e horas abdicadas de lazer para a conclusão desse trabalho. Obrigada por permitir aprender tanto contigo.

E um agradecimento especial a todos os pacientes e seus pais, sem os quais esse trabalho não seria possível. E à Izabelly Damasio pela arte gráfica.

## **Resumo da Dissertação**

**Introdução:** Hemangioma infantil (HI) é o tumor vascular benigno mais comum na infância. O conhecimento dos achados clínicos, história natural e opções terapêuticas permite o tratamento precoce, reduzindo complicações.

**Objetivos:** caracterizar variáveis clínicas, demográficas e pré-natais dos pacientes diagnosticados com HI e relacionar esses fatores ao risco de complicações e necessidade terapêutica.

**Material e Métodos:** coorte retrospectiva de pacientes com HI atendidos no Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre entre 2006 e 2018. Os dados demográficos, pré-natal, perinatal e sobre o hemangioma coletados foram descritos em protocolo específico e analisados com SPSS 18.0.

**Resultados:** Foram incluídos 190 pacientes, sendo 72% do sexo feminino. O subtipo morfológico mais encontrado foi o misto (59,8%) e a localização mais prevalente foi cabeça e pescoço (74,8%). HI profundos surgiram mais tardiamente que os demais ( $p=0,0192$ ). Em comparação com população geral, HI foram mais frequente em idade materna avançada, prematuros, gêmeos e placenta prévia. Síndrome PHACES foi encontrada em 31% dos pacientes com HI segmentar em cabeça/pescoço. Vinte e quatro por cento complicaram, sendo ulceração a complicação mais frequente. HI segmentares, em cabeça/pescoço, glúteo/genitais e lábios ulceraram mais frequentemente ( $p=0,0004$ ;  $0,0009$  e  $0,0174$ , respectivamente). Pacientes com Síndrome PHACES e HI segmentar necessitaram de tempo de tratamento com propranolol mais prolongado

( $p < 0,001$  e  $p = 0,0407$ , respectivamente), bem como aqueles que iniciaram o tratamento após os 5 meses de idade ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusão:** Sexo feminino, prematuridade, gemelaridade, placenta prévia e idade materna avançada são fatores de risco para HI. O início da terapêutica, quando indicada, deve ser iniciada o mais precocemente possível para redução de sequelas. HI segmentares, síndrome PHACES e HI ulcerados constituem subtipos mais graves. Propranolol é droga bem tolerada e o início mais precoce está relacionado com melhor resposta e menor risco de recidiva.

Palavras-chave: hemangioma, hemangioma infantil, PHACES, propranolol

**Abstract:**

**Introduction:** Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign vascular tumors of childhood. Recognizing their clinical findings, natural history and therapeutic options allow early treatment institution, reducing complications.

**Aim of study:** To characterize demographic, prenatal, and clinical features of patients with infantile hemangiomas and to determine the importance of these factors in predicting rates of complication and treatment.

**Materials and Methods:** We conducted a retrospective cohort in Dermatology Service in Federal University of Health Sciences of Porto Alegre between 2006 and 2018. A standardized questionnaire was used to collect demographic, prenatal, perinatal, and hemangioma-specific data. SPSS 18.0 was used to analyze.

**Results:** 190 patients were included, 72% female. The most common morphological subtype was mixed (59.8%) and the most prevalent location was head and neck (74.8%). Deep IH appeared later than the others ( $p = 0.0192$ ). IH were more frequent in advanced maternal age, preterm infants, twins, and placenta previa compared to general population. 31% infants with segmental IH in head/neck had PHACES syndrome. Twenty-four percent complicated and ulceration was the most frequent complication. IH segmental, localized in head/neck, gluteal/genital and lip ulcerated more ( $p = 0.0004$ ,  $0.0009$  and  $0.0174$ , respectively). Patients with PHACES syndrome and segmental IH required longer treatment with propranol ( $p < 0.001$  and  $p = 0.0407$ , respectively), as well as those that started treatment after 5 months of age ( $p < 0.0001$ )

**Conclusion:** Females, prematurity, multiple gestations, placenta previa and advanced maternal age are risk factors for IH. The initiation of therapy, when indicated, should be started as early as possible to reduce sequelae. Segmental, ulcerated IH, PHACES syndrome are more serious subtypes. Propranolol is a well tolerated drug and the earliest initiation of the therapy is related to better response and lower risk of relapse.

Keywords: Hemangioma, Infantile hemangioma, PHACES, propranolol

**Lista de abreviaturas**

B1: Receptor Beta-1

B2: Receptor Beta-2

ECG: Eletrocardiograma

GLUT1: *Glucose transporter-1*

HI: Hemangioma da Infância ou Infantil

LUMBAR: Hemangioma inferior e outros defeitos cutâneos, anomalias urogenitais, mielopatia, deformidades ósseas, malformação anorretal, anomalias arteriais e renais

NICH: Hemangioma Congênito Não-Involutivo

PDL: *Pulsed Dye Laser*

PELVIS: Hemangioma perineal, malformação da genitália externa, lipomielomeningocele, anormalidades vésico-renais, ânus imperfurado e *skin tag* síndrome

PHACES: malformação cerebral da fossa posterior, hemangiomas, anomalias arteriais, anomalias cardíacas, anomalias oculares e defeitos do esterno

PICH: Hemangioma Congênito Parcialmente Involutivo

RICH: Hemangioma Congênito Rapidamente Involutivo

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

SACRAL: Disrafismo espinhal, anormalidades anogenital, cutâneas, renais e urológicas associadas com angioma lombossacral

S1: Segmento frontotemporal

S2: Segmento maxilar

S3: Segmento mandibular

S4: Segmento frontonasal

TC: Tomografía Computadorizada

**Lista de Figuras**

Figura 1: Hemangiomas segmentares na face .....	19
---	----

**Lista de Tabelas**

Tabela 1: Critérios clínicos e radiológicos para Síndrome PHACES.....	23
Tabela 2: Hemangiomas que podem necessitar investigação .....	27
Tabela 3: Topografia e Riscos dos HI .....	29

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	
	1.1. Introdução	14
	1.2. Epidemiologia	15
	1.3. História Natural	16
	1.4. Síndrome PHACES	19
	1.5. Outras Síndromes	25
	1.6. Diagnóstico	26
	1.7. Risco de Complicações e Indicação Terapêutica	28
	1.7.1.    Ulceração	29
	1.7.2.    Desfiguração	30
	1.7.3.    Prejuízo na Função	31
	1.8. Tratamento	32
	1.8.1.    Propranolol	33
	1.8.2.    Corticosteroides	35
	1.8.3.    Situações Especiais	36
<b>2.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>39</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>47</b>
	3.1. Geral	47
	3.2. Específicos	47
<b>4.</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS</b>	<b>49</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>72</b>
<b>6.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>73</b>

## 1. REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1. Introdução

Os tumores vasculares na infância são um grupo de doenças vasculares caracterizados pela proliferação de células endoteliais. O sistema de classificação mais amplamente aceito, atualmente, é o proposto pela Sociedade de Estudos de Anomalias Vasculares (revisão realizada em 2014) (Wassef *et al.*, 2015):

- Tumores vasculares benignos: hemangiomas da infância, hemangiomas congênitos - hemangioma congênito rapidamente involutivo (RICH), hemangioma congênito não-involutivo (NICH) e hemangioma congênito parcialmente involutivo (PICH), angioma em tufo, hemangioma de células fusiformes, hemangioma epitelióide, granuloma piogênico (ou hemangioma capilar lobular) e outros.
- Localmente agressivos ou tumores vasculares borderlines: hemangioendotelioma kaposiforme, hemangioendotelioma retiforme, angioendotelioma papilar intralinfático, hemangioendotelioma composto, sarcoma de Kaposi e outros.
- Tumores vasculares malignos: angiossarcoma, hemangioendotelioma epitelióide e outros.

Hemangioma infantil (ou da infância, HI) são os tumores vasculares benignos mais comuns da infância (Jinnin *et al.*, 2010; Luu and Frieden, 2010; Püttgen, 2014), ocorrendo entre aproximadamente 4% e 10% da população

(Kilcline and Frieden, 2008; Anderson *et al.*, 2016; Léauté-Labrèze, Harper and Hoeger, 2017).

Os HI podem diferir consideravelmente em relação ao crescimento, tamanho, localização e profundidade. As lesões, em geral, são pequenas, esporádicas e apresentam pouca ou nenhuma complicação (Ji *et al.*, 2012; Bota *et al.*, 2017). Conforme Jinnin M *et al.* (2010), aproximadamente 80% das lesões estão localizadas na cabeça ou região cervical e em 20% dos pacientes há lesões múltiplas. Os HI acometem com frequência a face, sendo as regiões frontal e pré-auricular afetadas mais frequentemente. Em até 10% dos diagnósticos os HI podem afetar as membranas mucosas.

Conforme recente estudo de Léauté-Labrèze C *et al.* (2017), a maioria dos HI não requer tratamento e os mesmos involuem espontaneamente; porém se estima que entre 10% e 15% podem ocorrer complicações, com obstrução, ulceração ou perda funcional (Léauté-Labrèze, Harper and Hoeger, 2017). Nesses casos, costumam destruir tecidos normais e podem ameaçar a vida, dependendo do seu tamanho e/ou da sua localização. Por exemplo, como cita Jinnin *et al.* (2010), na área da boca, nariz ou olhos, lesões grandes podem impedir a alimentação, respiração ou a visão, respectivamente. Tais hemangiomas certamente requererem tratamento ativo (Léauté-Labrèze, Harper and Hoeger, 2017).

## 1.2. Epidemiologia

Os HI ocorrem mais frequentemente em bebês prematuros e no sexo feminino (Metry *et al.*, 2006; Obler and Hogeling, 2016). Drolet BA *et al.* (2008)

afirmam que o baixo peso ao nascer é o fator de risco mais significativo, sendo que para cada 500g a menos no nascimento, o risco de HI aumenta 40% (Drolet, Swanson and Frieden, 2008). Já Jinnin *et al.* (2010) citam como fatores associados a maior incidência de HI: idade materna avançada, etnia caucasiana, gestação múltipla, placenta prévia e pré-eclâmpsia. Embora sejam geralmente esporádicos, a história familiar de HI aumenta o risco de hemangioma, sugerindo que uma predisposição genética pode estar implicada na patogênese de HI (Walter *et al.*, 1999; Püttgen, 2014).

### 1.3. História Natural

HI têm uma história natural única, em geral dividida em fases: (1) surgimento ao nascimento ou logo após; (2) proliferação precoce; (3) proliferação tardia; (4) estabilização (platô); (5) involução (Jinnin *et al.*, 2010; Luu and Frieden, 2010; Püttgen, 2014).

A maioria dos HI não está presente ao nascimento, mas aparecem tipicamente nas primeiras semanas de vida, enquanto alguns pacientes têm lesão precursora ao nascimento: pequena pápula vermelha, telangiectasia, mácula hipocrômica (que corresponde a um nevo anêmico) ou pseudoequimoses. Os tumores crescem rapidamente por 6-10 meses (fase proliferativa), sendo que a maioria atinge seu tamanho máximo entre 3 a 5 meses de idade e lentamente regredem por 7-10 anos (fase involutiva), sendo que regressão completa é vista em 90% dos casos aos 4 anos de idade (Léauté-Labrèze, Harper and Hoeger, 2017). No entanto, segundo Léauté-Labrèze *et al.* (2017), 40-80% dos HI deixam consequências residuais como

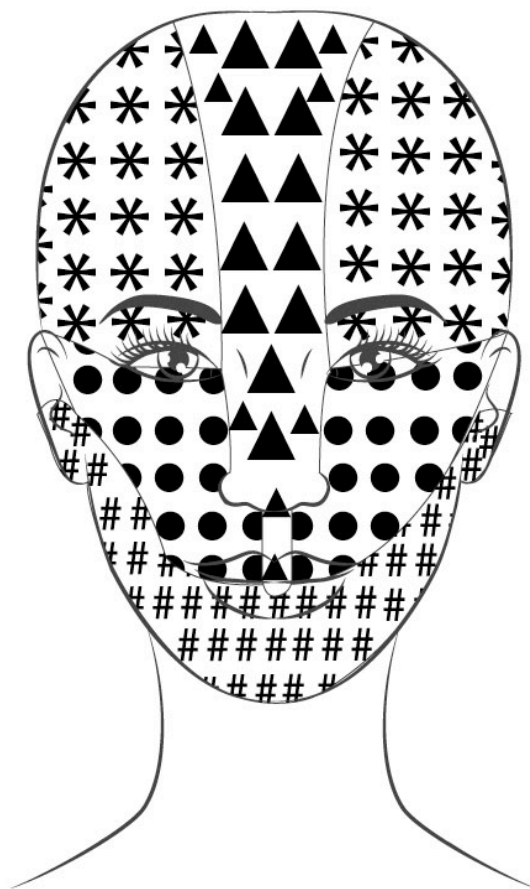
telangiectasias, excesso de tecido fibrogorduroso e pele redundante, devido à destruição de tecido elástico (o que pode causar desfiguração em crianças) (Jinnin *et al.*, 2010; Maguiness and Frieden, 2010; Püttgen, 2014). Jinnin *et al.* (2010) concluem que como a maioria das lesões se localizam na cabeça e pescoço, uma parcela significativa dos pacientes terá lesões na face, com grande probabilidade de cicatriz aparente.

Morfologicamente, HI podem ser classificados em superficiais, profundos ou mistos. O envolvimento da derme, hipoderme e tecidos moles pode ajudar não somente para estabelecer o diagnóstico de hemangiomas profundos, mas também para prever futuras deformidades (Jinnin *et al.*, 2010; Püttgen, 2014). Hemangiomas superficiais apresentam-se como pápulas ou placas de coloração rosa brilhante ou fúcsia. Os profundos se apresentam como nódulos ou tumorações sem alteração da coloração da pele ou, em alguns casos, acompanhados de pseudoequimoses (Chiller, Passaro and Frieden, 2013; Püttgen, 2014). A maioria dos HI são mistos, com componentes superficiais e profundos, agregando as características citadas anteriormente. Para Püttgen (2014), a distribuição na superfície corporal somado à profundidade, fornece informações adicionais sobre o prognóstico, necessidade de tratamento e risco de complicações.

Em extensão, os HI podem ser classificados em localizados, segmentares e multifocais (Jinnin *et al.*, 2010; Chiller, Passaro and Frieden, 2013). Os localizados são os mais comuns (75%) e, em geral, são lesões únicas, podendo ser encontradas em até cinco locais diferentes (Haggstrom *et al.*, 2006; Jinnin *et al.*, 2010). Segundo Püttgen (2014), os HI segmentares

ocupam uma subunidade do corpo como membros superiores, membros inferiores, segmentos do tronco, cabeça ou região cervical. Na face, hemangiomas segmentares têm classificação específica (figura 1). Os hemangiomas multifocais se apresentam como dezenas de pápulas vasculares diminutas de 1 a 5 mm na pele e mucosas. Hemangiomas multifocais constituem a hemangiomatose múltipla e indica um possível acometimento visceral (especialmente cérebro, fígado, pulmão e trato gastrointestinal) (Mulliken, Fishman and Burrows, 2000; Chang *et al.*, 2008).

As lesões segmentares tendem a ser grandes e frequentemente associadas a complicações (Metry *et al.*, 2006; Chiller, Passaro and Frieden, 2013). Pacientes com lesões segmentares na face e região cervical podem apresentar síndrome PHACES (Metry *et al.*, 2006; Patil *et al.*, 2010).



**Legenda:**

* :S1	# :S3
● :S2	▲ :S4

Figura 1. Hemangiomas segmentares na face: (S1) segmento frontotemporal; (S2) segmento maxilar; (S3) mandibular. (S4) frontonasal

#### 1.4. Síndrome PHACES

A Síndrome PHACES é uma síndrome neurocutânea primeiramente descrita por Pascual-Castroviejo no ano de 1978. PHACES é um acrônimo que significa: P= malformação cerebral da fossa posterior, H= hemangiomas, A=

anomalias arteriais, C= anomalias cardíacas, E= anomalias oculares e S= defeitos do esterno.

O diagnóstico está baseado em critérios clínicos e radiológicos. Os critérios maiores e menores correspondem a alterações no sistema cerebrovascular, cerebral, cardiovascular, ocular e na linha média e foram publicados por Metry *et al* em 2009 (Tabela 1).

Para a confirmação de Síndrome PHACES é necessário hemangioma facial maior que 5cm de diâmetro somando-se a 1 critério maior ou a 2 critérios menores; para Síndrome PHACES “possível” seria necessário hemangioma facial > 5 cm de diâmetro mais 1 critério menor ou hemangioma na região cervical ou tronco superior somando-se a 1 critério maior ou 2 critérios menores ou ainda ausência de hemangioma somando-se 2 critérios maiores.

A prevalência de Síndrome PHACES em pacientes com hemangiomas não é completamente conhecida, porém Walter *et al* (1999) em um estudo de coorte prospectivo mostrou que Síndrome PHACES ocorreu em 2% dos pacientes com hemangiomas e em 20% dos pacientes com hemangiomas segmentares na face e pescoço. Estudos posteriores demonstraram que a síndrome ocorre em 90% dos diagnósticos em meninas (Metry *et al.*, 2006; Patil *et al.*, 2010), no entanto a incidência de malformação cerebral é maior no sexo masculino (Metry *et al.*, 2006; Patil *et al.*, 2010).

A etiopatogenia da síndrome PHACES continua incerta. Winter *et al.* (2016) sugerem que os HI consistem da proliferação e diferenciação aberrantes do endotélio derivado da mesoderme com origem placentária. Citam ainda que esse endotélio expressa componentes do sistema renina-

angiotensina o que explicaria a involução acelerada quando utilizado inibidores da renina-angiotensina. Além disso, este endotélio costuma expressar marcadores de células troncos, com capacidade de diferenciação eritropoética, neural, mesenquimal e endotelial e isso sugere que os HI representam uma anomalia de desenvolvimento embrionário.

Conforme Heyer *et al* (2006), malformação cerebelar e na fossa posterior constituem as anomalias cerebrais mais comumente observadas na síndrome. Os mesmos autores afirmam que essas anormalidades incluem agenesia do vermis cerebelar, dilatação cística do quarto ventrículo e alargamento da fossa posterior. Já as anomalias cerebrovasculares comumente detectadas são origem ou curso aberrante dos vasos cerebrais principais, agenesia arterial, aneurisma sacular, displasia arterial e persistência de anastomoses fetais. Anomalias estruturais podem resultar em atraso no desenvolvimento e anomalias cerebrovasculares podem ocasionar estenoses de vasos e acidente vascular encefálico (Heyer *et al.*, 2006; Metry *et al.*, 2008).

Em relação às manifestações cardiovasculares, Patil *et al.* (2010) afirmam que a coarctação da aorta é a mais frequente delas. No entanto, diferentemente da clássica que ocorre distal à origem dos vasos braquiocefálicos, a coarctação de aorta que ocorre na síndrome PHACES é predominantemente medial, proximal ou mesmo incorporando a saída dos grandes vasos.

Conforme Metry *et al.* (2009), as manifestações oculares podem ser explicadas por eventos secundários às alterações vasculares da síndrome e/ou

fenômenos neurológicos. A microftalmia é uma das alterações oftalmológicas mais frequentemente relatadas.

Quanto à lateralidade das lesões (hemangioma cutâneo e defeito estrutural), na maioria dos casos, observa-se ipsilateralidade (Heyer *et al.*, 2006; Patil *et al.*, 2010).

Haggstrom *et al.* (2010) citam o tamanho do hemangioma como fator de risco para a síndrome, assim como o maior número de segmentos faciais envolvidos, dados citados também por Walter *et al.* (1998), Mulliken *et al.* (2000), Metry *et al.* (2006) e Chiller *et al.* (2013).

Estudos prévios sugerem que crianças com hemangiomas no segmento S1 e S4 têm maior risco para anomalias cerebrovasculares e aquelas com hemangiomas S3 têm maior risco para anomalias cardíacas e defeitos esternais (Metry *et al.*, 2006; Haggstrom *et al.*, 2010).

A origem comum das grandes artérias, e suas derivadas, no primeiro arco braquial sugere uma potencial relação entre hemangiomas mandibulares e anomalias cardíacas e aórticas, segundo Haggstrom *et al.* (2010). No entanto, Bayer *et al.* (2013) enfatizam que a distribuição do hemangioma não prediz a presença de anomalias cardiovasculares e que todas as crianças com hemangiomas segmentares em cabeça e/ou pescoço devem ser cuidadosamente avaliadas do ponto de vista cardíaco.

A presença de hemangioma extenso na região cérvico-facial em crianças demanda investigação de achados extracutâneos para síndrome PHACES, particularmente a vascularização intracranial. É recomendado ecocardiografia e ressonância nuclear magnética (RNM) encefálica

precocemente, quando possível nos primeiros três meses de vida, além de angiorressonância de vasos cerebrais e cervicais (Heyer *et al.*, 2006; Haggstrom *et al.*, 2010).

Tabela 1 \* : Critérios clínicos e radiológicos para Síndrome PHACES

<b>Síndrome PHACES</b>		
Hemangioma facial >5cm de diâmetro E 1 Critério Maior OU 2 Critérios Menores		
<b>Possível Síndrome PHACES</b>		
Hemangioma facial >5cm de diâmetro E 1 Critério Menor		
Hemangioma na região cervical ou tronco superior E 1 Critério Maior ou 2 Critérios Menores		
Ausência de hemangioma E 2 Critérios Maiores		
<b>Sistema acometido</b>	<b>Critérios Maiores</b>	<b>Critérios Menores</b>
<b>Cerebrovascular</b>	Anomalias de artérias cerebrais principais: Displasia de grandes artérias cerebrais Estenose ou oclusão Ausência ou hipoplasia Origem ou trajeto aberrante Persistência da artéria	Persistência de outras artérias embrionárias, exceto trigeminal;

	trigeminal	
	Aneurisma sacular	
<b>Cérebro</b>	Anomalias da fossa posterior:	Hemangioma intracraniano
	Complexo de Dandy-Walker ou hipoplasia/ displasia cerebelar	Anomalias da linha média
		Desordem da migração neuronal
<b>Cardiovascular</b>	Anomalias do arco aórtico;	Defeitos no septo ventricular;
	Aneurisma	Arco aórtico à direita
	Origem aberrante da artéria subclávia	
<b>Ocular</b>	Anomalias do segmento posterior	Anomalias do segmento anterior
	Persistência da vascularização fetal	Microftalmia
	Anomalias na retina	Catarata
	Hipoplasia do nervo óptico	Coloboma
	Estafiloma peripapilar	Esclerocórnea
<b>Linha média</b>	Defeitos esternais	Hipopituitarismo
	Fenda esternal	Tireóide ectópica
	Pápula esternal	

---

## Cicatriz supraumbilical

---

\*adaptado de Metry *et al.* (2009)

### 1.5. Outras síndromes:

HI extensos segmentares na região lombossacra ou perineal podem estar associados à lipomielomeningocele ou outras anomalias estruturais (Stockman *et al.*, 2006; Greene, 2011). Vários nomes têm sido usados para descrever essas associações: Síndrome LUMBAR (hemangioma inferior e outros defeitos cutâneos, anomalias urogenitais, ulceração, mielopatia, deformidades ósseas, malformação anorretal, anomalias arteriais e renais), Síndrome PELVIS (hemangioma perineal, malformação de genitália externa, lipomielomeningocele, anormalidades vesico-renais, ânus imperfurado e “skin tag síndrome) e síndrome SACRAL (disrafismo espinhal, anormalidades anogenitais, cutâneas, renais e urológicas associadas com angioma lombossacral) (Girard *et al.*, 2006; Liang and Frieden, 2014).

Os HI localizados na região lombossacra, na linha média, com tamanho superior a 2,5cm em diâmetro parecem ter maior alto risco para apresentar anomalias espinhais, sendo a mais comum a malformação lipomatosa congênita (Medina, 2009; Drolet *et al.*, 2010). Nestes casos, a RNM com contraste (gadolínio) da coluna é a modalidade de escolha para investigação. Em pacientes sem evidências de fístulas, ulceração da pele ou sintomas neurológicos o exame de imagem pode ser postergado até 4-6 meses de idade. Para crianças menores de três meses, o ultrassom pode ser usado

como rastreio, porém as lesões de alto risco devem receber seguimento por RNM, devido ao grande numero de falsos negativos que ocorrem com ultrassom (Kilcline and Frieden, 2008; Schumacher *et al.*, 2012; Liang and Frieden, 2014).

#### 1.6. Diagnóstico

HI superficiais e mistos são geralmente diagnosticados através do exame físico e anamnese, sendo que a maioria não necessita de exames complementares. Os principais diagnósticos diferenciais dos hemangiomas são as malformações vasculares e outros tumores vasculares ou não-vasculares.

HI são firmes ou elásticos, enquanto malformações vasculares são macias e facilmente compressíveis. Os HI profundos podem requerer um estudo de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) para confirmação diagnóstica (Dubois *et al.*, 2002; Jinnin *et al.*, 2010) (Tabela 2).

Jinnin *et al.* (2010) indicam biópsia quando a falha de resposta ao tratamento leva à suspeita de outra anomalia vascular. Neste caso, a realização de imunohistoquímica para GLUT1 deve ser realizada - somente será positiva no hemangioma infantil (Leon-Villapalos, Wolfe and Kangesu, 2005).

Jinnin *et al.* (2010) citam tumores vasculares, malformações vasculares e outras neoplasias benignas ou malignas, tais como glioma nasal, neurofibroma, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, encefalocele, dermatofibrossarcoma protuberante, como diagnósticos diferenciais. Dubois *et*

*al.* (2002) afirmam que nesses casos serão GLUT-1 negativos. Além disso, outros tumores vasculares como o hemangioendotelioma kaposiforme, angioma em tufos, RICH e NICH devem ser distinguidos do HI (Boon, Enjolras and Mulliken, 1996).

Os RICH possuem as lesões já formadas ao nascimento e sofrem involução espontânea antes dos 14 meses de idade (Boon, Enjolras and Mulliken, 1996). Em contraposição, Jinnin *et al.* (2010) afirmam que NICH pode estabilizar ou continuar crescendo ao longo dos anos e não demonstram regressão.

Tabela 2. Hemangiomas que podem necessitar investigação.

Localização/ extensão	Exames de imagem
Hemangiomas em linha média	RNM com gadolínio Ecografia com doppler da lesão
Hemangiomatose múltipla	Ecografia abdominal total Raio-x tórax RNM de encéfalo
Hemangiomas segmentares	TC com contraste
Hemangiomas extensos	RNM com gadolínio
Síndromes PHACES, PELVIS, SACRAL	Angiotomografia Angioressonância

### 1.7. Risco de complicações e indicação terapêutica

A maioria dos HI não requer tratamento e apresentam involução espontânea sem complicações ou sequelas significativas (Luu and Frieden, 2010; Püttgen, 2014). Para esses hemangiomas, o acompanhamento clínico é recomendado e consiste em observação estrita. Luu e Frieden (2010) sugerem a realização de fotografias em série como forma de ajudar a identificar o crescimento e a involução da lesão.

Conforme Luu e Frieden (2010), o tratamento está baseado em três principais indicações: ulceração (ou risco de ulceração), risco de desfiguração e perda funcional. Hemangiomas segmentares apresentam 11 vezes mais chance de complicações (Haggstrom *et al.*, 2006; Darrow *et al.*, 2015).

Estudos mostram que variáveis como o tamanho e a localização na face são importantes preditores de complicação e necessidade de tratamento (Haggstrom *et al.*, 2006; Püttgen, 2014; Darrow *et al.*, 2015) (Tabela 3). O risco de desfiguração permanente é o mais frequente motivo para o início do tratamento (Luu and Frieden, 2010; Darrow *et al.*, 2015). Além disso, hemangiomas superficiais e mistos em regiões específicas, como perianal, perioral, pálpebra, dobras (principalmente axilas e virilhas), pavilhão auricular e pescoço tendem a ulcerar e por este motivo necessitam de intervenção terapêutica precoce (Chamlin *et al.*, 2007; Shin, Orlow and Chang, 2007; Luu and Frieden, 2010). Hemangiomas superficiais e mistos com distribuição segmentar e aqueles que afetam mucosas também apresentam maior risco para ulceração (Chamlin *et al.*, 2007; Shin, Orlow and Chang, 2007; Luu and Frieden, 2010).

Tabela 3. Topografia e Riscos dos HI\*

Localização anatômica de HI associados com aumento de morbidade	
Grande, segmentar na face	PHACES
Segmento 3	HI em via aérea, PHACES, risco de coarctação de aorta
Segmento 1 e 4	Risco de anomalias cerebrovasculares e cerebrais
Ponta nasal, orelha, extenso em face	Desfiguração, cicatriz
Lábios, perioral	Ulceração, desfiguração, dificuldade de alimentação
Periorbital ou retroauricular	Oclusão visual, astigmatismo, ambliopia, obstrução de conduto externo
Lombossacral	Síndrome LUMBAR, anomalias genitourinárias
Perineal, axilar, cervical, perioral	Ulceração
Multifocal	Envolvimento visceral (fígado, trato gastrointestinal)
Hepático	Falência cardíaca, hipotireoidismo

---

\*adaptação de Püttgen (2014)

### 1.7.1. Ulceração

Chamlin *et al* (2007), em estudo multicêntrico prospectivo, encontraram ulceração como a complicação mais comum, ocorrendo em aproximadamente

15-25% dos paciente, sendo o risco maior entre 4-6 meses de idade (Chamlin *et al.*, 2007; Shin, Orlow and Chang, 2007; Luu and Frieden, 2010; Darrow *et al.*, 2015). O aparecimento de coloração branca-acinzentada na superfície do hemangioma entre 2-3 meses de idade é um sensível indicador para o risco de ulceração. Darrow *et al.* (2015) citam fricção e umidade como fatores relacionados ao alto risco de incidência de ulceração no lábio inferior e área intertriginosa. A ulceração resulta em cicatriz em todos os casos, costuma acompanhar-se de dor importante e pode ocorrer prejuízo funcional. Luu and Frieden (2010) demonstraram que sangramento ocorre em aproximadamente 40% das ulcerações. Léauté-Labrèze *et al.* (2017) citam infecção como outra complicação que pode ocorrer em HI ulcerados.

A ulceração pode levar semanas ou até seis meses para a completa cicatrização. Desta forma, os HI com alto risco para ulceração devem ter intervenção terapêutica precoce (5 semanas de vida) e monitoramento clínico fotográfico (Luu and Frieden, 2010; Darrow *et al.*, 2015).

### 1.7.2. Desfiguração

Luu e Frieden (2010) afirmam que o risco de desfiguração depende da localização, subtipo morfológico, tamanho, forma e fase de crescimento do HI. Quando o risco de desfiguração foi estabelecido, o tempo passa a ser o fator mais importante para o início do tratamento. A recomendação atual é que o tratamento deva ser iniciado nas primeiras semanas de vida (cinco semanas), aumentando assim as chances de um melhor desfecho. Isso é particularmente importante para os pacientes com sinais de desenvolvimento de hemangiomas

segmentares, pois estes se associam com desfiguração, prejuízo de função, ulceração e cicatrizes (Chang *et al.*, 2008; Darrow *et al.*, 2015). Para os hemangiomas localizados, variáveis como o tamanho, a localização, a velocidade de crescimento e o risco de ulceração são fundamentais para indicar o início do tratamento.

### 1.7.3. Prejuízo na função

Hemangiomas periorbitais frequentemente causam astigmatismo devido ao efeito de massa na córnea. Outras sequelas, menos comuns, são a obstrução visual e o estrabismo, sendo que ambas podem causar ambliopia e perda de visão permanente (Luu and Frieden, 2010; Darrow *et al.*, 2015).

Outros hemangiomas periorificiais podem cursar com prejuízo de função. Os hemangiomas nos lábios podem acarretar em dificuldades na abertura da boca e alimentação, e hemangiomas intranasais podem causar dificuldades na respiração nasal (obstrução). Hemangiomas no segmento S3, lábio inferior e na região cervical podem estar associados a hemangioma glótico, subglótico e na base da língua, podendo causar disfunção respiratória e/ou disfagia. Além disso, hemangiomas nos lábios apresentam maior risco de ulceração e desfiguração (Maguiness and Frieden, 2010; Darrow *et al.*, 2015). Hemangioma volumoso envolvendo a região cervical pode resultar em torcicolo ou plagiocefalia (Luu and Frieden, 2010; Maguiness and Frieden, 2010).

Luu e Frieden (2010) demonstraram que HI que afetam a via aérea, como os segmentares na face que envolvem S3 (com ou sem Síndrome de PHACES), apresentam maior morbidade e risco de óbito por complicações.

O fígado é o local mais comum de envolvimento extra-cutâneo e HI nesta localização possui maior risco à vida. Chamlin *et al.* (2007) demonstraram que crianças com múltiplos hemangiomas cutâneos (mais que cinco) têm alto risco de envolvimento hepático e, por isso, ecografia abdominal deve ser solicitada como rastreamento. Os HI com potencial para prejuízo de função devem ser tratados precocemente.

### 1.8. Tratamento

A abordagem dos tumores vasculares na infância mudou de forma radical nos últimos 20 anos. Inicialmente, as lesões eram retiradas cirurgicamente, o que produziu um significativo número de sequelas inestéticas e disfuncionais. Em virtude das sequelas cirúrgicas e do óbito a elas relacionadas, a abordagem passou a ser somente expectante, o que foi novamente um equívoco (Drolet *et al.*, 2013), visto que alguns pacientes evoluíam para óbito e outros desenvolviam sequelas físicas e emocionais para toda a vida. A seguir, o corticosteroide sistêmico passou a ser tratamento para os HI com risco de complicações na década de oitenta. Muitos pacientes com HI foram tratados e se obteve bons resultados. Drolet *et al.* (2013) afirmam que até 2011, o corticosteroide sistêmico ainda era a primeira linha de tratamento para o tratamento de hemangiomas. Atualmente, o beta-bloqueador propranolol é o medicamento utilizado como primeira linha de tratamento. Léauté-Labrèze *et al.* (2008) comentam que o efeito terapêutico deste fármaco no manejo de tumores vasculares foi descoberto ao acaso, em 2007.

A seguir, serão discutidos o propranolol e os corticosteroides como primeira e segunda linha de tratamento dos HI, respectivamente.

#### 1.8.1. Propranolol

É um bloqueador beta-adrenérgico classificado como não-seletivo porque bloqueia ambos receptores adrenérgicos B1 e B2 (Ji *et al.*, 2013). Devido aos seus efeitos cronotrópicos e inotrópicos, há diminuição na frequência cardíaca e da pressão sanguínea com seu uso. O mecanismo exato do propranolol no HI ainda é incerto, mas Drolet *et al.* (2013) propuseram algumas hipóteses como vasoconstricção, diminuição da produção de renina, inibição da angiogênese e estímulo para apoptose. A dose utilizada varia de 1-3 mg/kg/dia divididas em 2 a 3 doses iguais (Maguiness and Frieden, 2010; Bertrand *et al.*, 2011; Schupp *et al.*, 2011; Drolet *et al.*, 2013). Drolet *et al.* (2013) sugerem que deva ser iniciado com dose mais baixa e aumentado gradualmente.

Marqueling *et al.* (2013), em uma meta-análise com 41 estudos e mais de 1200 pacientes, demonstraram que a duração média da terapia com propranolol foi de 6,4 meses. Shehata *et al.* (2013) relataram recrescimento dos HI após cessar uso de propranolol, sendo assim Püttgen (2014) afirma ser prudente continuar a terapia até o final da fase proliferativa (9-12 meses de idade) para diminuir o risco de recidiva. Os efeitos colaterais mais comuns são hipoglicemia, hipotensão e bradicardia (Maguiness and Frieden, 2010; Drolet *et al.*, 2013).

As contraindicações para uso de propranolol incluem choque cardiogênico, bradicardia sinusal, hipotensão, falência cardíaca, asma brônquica e hipersensibilidade ao propranolol. Luu e Frieden (2010) sugerem que uma história clínica e exames físicos devam ser realizados, incluindo frequência cardíaca, pressão arterial e ausculta pulmonares e cardíacas antes do início da medicação. Eletrocardiograma (ECG) antes do início da terapia tem sido advogado para todas as crianças, e Drolet *et al.* (2013) recomendam acompanhamento clínico e de eletrocardiograma de forma periódica durante os meses de tratamento.

Drolet *et al.* (2013) afirmam que na síndrome PHACES, teoricamente, o propranolol aumentaria o risco de isquemia cerebral aguda devido a aumento da variabilidade da pressão sistólica e labilidade da pressão arterial, fatores de risco bem conhecidos para isquemia cerebral. Além disso, os mesmos autores citam que as anomalias cardíacas e no arco aórtico são comumente vistas na síndrome requerendo ecocardiograma para avaliação. Os potenciais benefícios e riscos do tratamento com propranolol na síndrome PHACES devem ser devidamente avaliados. Drolet *et al.* (2013) concluem que há alguns estudos pequenos de série de casos que mostraram segurança, embora nenhum grande ensaio terapêutico tenha sido publicado. É recomendado que crianças com hemangiomas faciais extensos e suspeita de síndrome PHACES sejam avaliadas por RNM da cabeça e pescoço, angiorressonância de vasos cervicais e cerebrais e por exame de imagem para avaliação cardíaca, antes do início da terapia com propranolol. Se o potencial benefício ultrapassar o risco, é recomendado usar baixas doses do fármaco, e observação rigorosa

(incluindo internação hospitalar) em crianças de alto risco, conforme Drolet *et al.* (2013). Cabe mencionar que antes do início do propranolol, a criança deve ser avaliada por um cardiologista pediatra e deve fazer um ECG e um ecocardiograma e no acompanhamento o ECG deve ser repetido de forma periódica. No tratamento dos HI é fundamental que o propranolol seja administrado em intervalos regulares e que o nível sérico seja mantido de forma constante. Desta forma, nunca deverá ser manipulado em solução oral e armazenado (medicamento manipulado), uma vez que o princípio ativo se inativa facilmente horas depois de ser diluído em água.

#### 1.8.2. Corticosteróides

Pode ser uma alternativa para casos de HI extensos e quando há contra-indicação ao uso de propranolol. Prednisolona 1-3mg/kg/dia, por um mês, com redução gradual de 1,5mg a cada 2 a 4 semanas até o tratamento ser descontinuado, com 9 a 12 meses de idade ou até que se atinja a dose alvo de propranolol, quando em associação. A dose deve ser fornecida pela manhã para facilitar administração e reduzir risco de supressão adrenal. Vacinas com vírus vivo não devem ser administradas durante o tratamento.

Ao redor de 84% dos pacientes tratados com corticosteroides possui estabilização do crescimento ou regressão. A resposta ao tratamento geralmente é evidente dentro de uma semana do início. A localização do HI não afeta a resposta ao tratamento.

Greene (2011) afirma que os efeitos colaterais são quase sempre reversíveis após o término do tratamento e incluem *facies* cushingóide, mudança na personalidade e irritação gástrica.

A combinação de propranolol com curso curto de corticoide acelera a resposta ao tratamento em HI complicados, com efeitos adversos limitados. O regime é recomendado para hemangiomas com perda funcional e risco de vida, principalmente os que envolvem a via aérea, a abertura ocular e os ulcerados. A resposta é mais pronunciada quando iniciada antes dos seis meses de vida (Schupp *et al.*, 2011; Aly *et al.*, 2015).

#### 1.8.3. Situações específicas:

Zheng and Li (2018) obtiveram bons resultados com timolol tópico 0,5% em HI superficial que necessitem de intervenção pela localização ou pelo risco de ulceração. No entanto, Borok *et al.* (2018) recomendam que mesmo tratando-se de aplicação tópica, o paciente deve ser acompanhado pelo risco de absorção e para-efeitos sistêmicos.

Hemangiomas ulcerados requerem uma abordagem específica. A ulceração poderá ocorrer em HI de forma espontânea, ou mais raramente, após a instituição da terapia com propranolol (Kim, Colombo and Frieden, 2001). As complicações mais frequentes são sangramento, infecção secundária, dor e cicatriz inestética. A abordagem inclui o manejo da ferida com curativos especiais, controle da infecção com antibióticos tópicos ou sistêmicos e controle da dor com paracetamol, paracetamol associado a codeína, assim como lidocaína tópica a 2,5% (Kim, Colombo and Frieden,

2001; Lokmic *et al.*, 2017). Além disso, Aly *et al.* (2015) afirmam que está indicado o tratamento sistêmico do hemangioma com propranolol em dose baixa, associados ou não a corticosteroides. Os mesmos autores advertem que o propranolol em dose alta pode agravar a ulceração. *Pulsed Dye Laser* (PDL) e exérese cirúrgica são indicados em situações específicas (Aly *et al.*, 2015; Charny, Moon and Treat, 2017; Zheng and Li, 2018).

Outros medicamentos sistêmicos são utilizados em situações específicas, caso não haja regressão do HI com propranolol e/ou corticosteroides e em outros hemangiomas. A vincristina é um quimioterápico indicado em hemangiomas agressivos não responsivos. As evidências atuais indicam que em hemangiomas complicados por fenômeno de Kasabach-Merrit, a rapamicina parece ser a melhor opção, mostrando resultados rápidos na regressão do tumor e na normalização da contagem plaquetária (Shin, Orlow and Chang, 2007; Ji *et al.*, 2017).

O uso do laser pode ser considerado em situações específicas. PDL é o mais comumente estudado, existindo múltiplos protocolos de tratamento, aplicados principalmente no caso de lesões residuais, após os 10 anos de idade. Chinnadurai *et al.*, em revisão sistemática de 2015, concluem que PDL é mais efetivo que outros tipos de lasers, como Nd:YAG ou CO<sub>2</sub> para lesões cutâneas. No entanto não há evidências suficientes para indicar PDL associado a betabloqueadores. Os autores concluem que na era da terapia com betabloqueadores, o tratamento com laser pode ser importante em lesões residuais ou refratárias.

Os HI continuam sendo um desafio para pediatras e dermatologistas. A redução das sequelas somente é possível com o diagnóstico precoce e a rápida instituição do tratamento. Desta forma, é imprescindível o conhecimento da clínica, possíveis complicações e opções terapêuticas.

Nesse sentido, esse trabalho visa a elucidação do perfil epidemiológico de paciente com HI no nosso meio, visto que a maioria dos dados apresentados são da literatura internacional. Ainda, tem por objetivo o entendimento de fatores agravantes aos HI, opções terapêuticas e suas repostas para que possa auxiliar na tomada de decisão de novos casos.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aly, M. M. D. *et al.* Therapeutic superiority of combined propranolol with short steroids course over propranolol monotherapy in infantile hemangioma.

*European Journal of Pediatrics*. 2015; 174(11), pp. 1503–1509.

Anderson, K. R. *et al.* Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; Elsevier Inc, 74(1), pp. 120–126.

Bertrand, J. *et al.* Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective comparative study. *Pediatric Dermatology*. 2011; 28(6), pp. 649–654.

Boon, L. M., Enjolras, O. and Mulliken, J. B. Congenital hemangioma : Evidence of accelerated involution. *The Journal of pediatrics*. 1996; 128, pp. 329–335.

Borok, J. *et al.* Safety and efficacy of topical timolol treatment of infantile haemangioma: a prospective trial. *British Journal of Dermatology*. 2018; 178.

Bota, M. *et al.* Infantile hemangiomas: A 7-Year experience Of a single-center. *Clujul Medical*. 2017; 90(4), pp. 396–400.

Chamlin, S. L. *et al.* Multicenter Prospective Study of Ulcerated Hemangiomas.

*Journal of Pediatrics*. 2007; 151(6).

Chang, L. C. *et al.* Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics*. 2008; 122(2), pp. 360–367.

Charny, J. W., Moon, A. T. and Treat, J. R. Scalp Infantile Hemangioma Complicated by Life-Threatening Bleeding. *Pediatric Dermatology*. 2017; 34(4), pp. 473–475.

Chiller, K. G., Passaro, D. and Frieden, I. J. Hemangiomas of Infancy. Clinical Characteristics, Morphologic Subtypes, and Their Relationship to Race, Ethnicity, and Sex. *Archives Dermatology*. 2013; 138.

Chinnadurai, S., Sathe, N.A. and Surawicz, T. Laser treatment of infantile hemangioma: a systematic review. *Lasers in Surgery and Medicine*, vol.48, no.3, pp.221–233,2015.

Darrow, D. H. *et al.* Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015; 136(4), pp. e1060–e1104.

Drolet, B. A. *et al.* Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin. *Journal of Pediatrics*. 2010; Mosby, Inc., 157(5), pp. 789–794.

Drolet, B. A. *et al.* Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics*. 2013; 131(1), pp. 128–140.

Drolet, B. A., Swanson, E. A. and Frieden, I. J. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2008; 153(5), p. 712–715, 715.e1.

Dubois, J. *et al.* Vascular soft-tissue tumors in infancy: Distinguishing features on doppler sonography. *American Journal of Roentgenology*. 2002; 178(6), pp. 1541–1545.

Girard, C. *et al.* PELVIS Syndrome. *Archives of dermatology*. 2006; 142(7), pp. 884–888.

Greene, A. K. Management of hemangiomas and other vascular tumors. *Clinics in Plastic Surgery*. 2011; Elsevier Ltd, 38(1), pp. 45–63.

Haggstrom, A. N. *et al.* Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. 2006; *Pediatrics*, 118(3), pp. 882–887.

Haggstrom, A. N. *et al.* Risk for PHACE Syndrome in Infants With Large Facial Hemangiomas. *Pediatrics*. 2010; 126(2), pp. e418–e426.

Heyer, G. L. *et al.* The Neurologic Aspects of PHACE: Case Report and Review of the Literature. *Pediatric Neurology*. 2006; 35(6), pp. 419–424.

Ji, Y. *et al.* Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012; 47(12), pp. 2216–2223.

Ji, Y. *et al.* The role of  $\beta$ -adrenergic receptor signaling in the proliferation of hemangioma-derived endothelial cells. *Cell Division*. 2013; pp. 1–11.

Ji, Y. *et al.* Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter retrospective study. *Int J Cancer*. 2017; 141(4), pp. 848–855.

Jinnin, M. *et al.* Recent progress in studies of infantile hemangioma. *Journal of Dermatology*. 2010; 37(11), pp. 939–955.

Kilcline, C. and Frieden, I. J. Infantile hemangiomas: How common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatric Dermatology*. 2008; 25(2), pp. 168–173.

Kim, H. J., Colombo, M. and Frieden, I. J. Ulcerated hemangiomas: Clinical characteristics and response to therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 44(6), pp. 962–972.

Léauté-Labrèze, C. *et al.* Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 358(24), pp. 2649–2651.

Léauté-Labrèze, C., Harper, J. I. and Hoeger, P. H. Infantile haemangioma. *The Lancet*. 2007; Elsevier Ltd, 390(10089), pp. 85–94.

Leon-Villapalos, J., Wolfe, K. and Kangesu, L. GLUT-1: An extra diagnostic tool to differentiate between haemangiomas and vascular malformations. *British Journal of Plastic Surgery*. 2005; 58(3), pp. 348–352.

Liang, M. G. and Frieden, I. J. Infantile and congenital hemangiomas. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2014; Elsevier, 23(4), pp. 162–167.

Lokmic, Z. *et al.* Wound management of ulcerated haemangioma of infancy – an audit. *International Wound Journal*. 2017; 14(6), pp. 967–972.

Luu, M. and Frieden, I. J. Hemangioma: Clinical Course, Complications, and Management. *British Journal of Dermatology*. 2010; pp. 4–9.

Maguiness, S. M. and Frieden, I. J. Current Management of Infantile Hemangiomas. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2010; Elsevier Inc., 29(2), pp. 106–114.

Medina, L. S. Spinal dysraphism : categorizing risk to optimize imaging.

*Pediatric Radiology*. 2009; 39, pp. 242–246.

Metry, D. W. *et al.* A Prospective Study of PHACE Syndrome in Infantile Hemangiomas: Demographic Features, Clinical Findings, and Complications. *American journal of medical genetics*. 2006; Part A, 140A, pp. 975–986.

Metry, D. W. *et al.* A comparison of disease severity among affected male versus female patients with PHACE syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58(1), pp. 81–87.

Mulliken, J. B., Fishman, S. J. and Burrows, P. E. Vascular anomalies. *Current Problems in Surgery*. 2000; 37(8), pp. 517–584.

Obler, L. and Hogeling, M. Infantile Hemangioma : A Brief Review of Clinical Manifestations , Associations and Treatment. *Journal of Dermatology and Clinical Research*. 2016; 4(3), p. 1076.

Patil, S. J. *et al.* PHACE/S syndrome: A syndromic infantile segmental hemangioma. *Indian Journal of Pediatrics*. 2010; 77(8), pp. 911–913.

Püttgen, K. B. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatric Clinics of North America*. 2014; 61(2), pp. 383–402.

Schumacher, W. E. *et al.* Spinal dysraphism associated with the cutaneous

lumbosacral infantile hemangioma: UA neuroradiological review. *Pediatric Radiology*. 2012; 42(3), pp. 315–320, 2012.

Schupp, C. J. *et al.* Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: Dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatric Dermatology*, 28(6), pp. 640–644, 2011.

Shehata, N. *et al.* Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol. *Pediatric Dermatology*, 30(5), pp. 587–591, 2013.

Shin, H. T., Orlow, S. J. and Chang, M. W. Ulcerated haemangioma of infancy: A retrospective review of 47 patients. *British Journal of Dermatology*, 156(5), pp. 1050–1052, 2007.

Stockman, A. *et al.* SACRAL syndrome: Spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology*, 214(1), pp. 40–45, 2006.

Walter, J. W. *et al.* Genetic Mapping of a Novel Familial Form of Infantile Hemangioma. 83(August 1998), pp. 77–83, 1999.

Wassef, M. *et al.* Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*, 136(1), 2015.

Winter, P. R. *et al.* PHACE syndrome - Clinical features, aetiology and management. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 105(2), pp. 145–153, 2016.

Zheng, L. and Li, Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. *Archives of Dermatological Research*. Springer Berlin Heidelberg, 310(4), pp. 261–269, 2018.

### **3. OBJETIVOS**

3.1 Geral: analisar as características clínicas, fatores de risco, comorbidades e terapêutica dos pacientes com hemangiomas da infância acompanhados no Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) entre 2006 e 2018.

3.2 Específicos:

- a) verificar a frequência geral dos HI no período amostrado e a frequência dos HI superficiais, mistos e profundos, relacionando com idade de surgimento da lesão.
- b) verificar a frequência de hemangiomas infantis localizados, segmentares e multifocais e relacionar com complicações e tempo de tratamento
- c) verificar a frequência da Síndrome PHACES entre os HI
- d) verificar a frequência de gemelaridade, parto cesáreo, baixo peso ao nascer e idade materna avançada
- e) comparar o tempo de tratamento entre os diferentes subtipos morfológicos e clínicos
- f) verificar a idade média de início do tratamento com propranolol
- g) verificar a frequência de monoterapia ou de tratamento combinado
- h) verificar a frequência de complicações e relacionar com a localização
- i) verificar a frequência de sequelas dentre os hemangiomas tratados e relacionar com o subtipo morfológico
- j) verificar a frequência de efeitos colaterais do uso de propranolol e da associação propranolol e corticosteroide.

- k) verificar a frequência de infecção maternal, diabetes gestacional e trombofilia
- l) avaliar a resposta do uso de propranolol e relacionar com a idade de início do uso do fármaco.
- m) verificar a frequência de pacientes não tratados e relacionar com os subtipos morfológicos e com a localização
- n) verificar a frequência de pacientes que recidivaram após uso de propranolol e relacionar com subtipo morfológico, localização, sexo, média de idade de início e tempo de uso.

#### **4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS**

##### **Infantile Hemangiomas in a Southern Brazilian Cohort Study**

###### **INTRODUCTION**

Infantile Hemangiomas (IHs) are the most common benign vascular tumors in childhood (1-3), occurring in about 4% to 10% of the population (4-6). They can differ considerably in relation to growth, size, location and depth. In most cases the lesions are small, sporadic and involve little or no complication (7,8).

Morphologically, IHs are generally classified as superficial, deep or mixed. In terms of extension, they can be focal, segmental or multifocal (3). The focal type is the most common (3,9), while the segmental types - which occupy a subunit of the body - are often associated with complications (10,11). Patients with segmental lesions on the face and cervical region may present PHACES syndrome (10), which represents a spectrum of associated abnormalities (posterior fossa brain malformation, hemangiomas, arterial, cardiac, eye and sternal abnormalities).

We analyzed a retrospective cohort of patients diagnosed with IH attending a university hospital in southern Brazil, in order to understand the epidemiological profile and clinical aspects of these patients and to better identify the conditions associated with complications and the therapeutic need. Considering these objectives, it can be considered a pioneering study carried out in southern Brazil.

## MATERIALS AND METHODS

It is a retrospective cohort study involving patients with IH attended at the Dermatology Service of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) between the years 2006 and 2018. The study has abided by the principles stated in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Research Ethics Committee of the institution (Registration number: 1,973,303).

Patients were selected from the outpatient database of the UFCSPA Dermatology Service. The inclusion criteria were: diagnosis of IH, medical records available at the Dermatology Service, and the parents' agreement to participate in the study. The legal guardians were informed regarding the technical and scientific background pertinent to the study in a Free and Informed Consent Form, which they were invited to read and sign along with a Use of Image Concession Form.

The diagnosis of IH was essentially clinical, except in cases of deep IH when we requested Doppler ultrasonography, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) to aid diagnosis. For the SACRAL Syndrome, MRI was used, while in suspected cases of multifocal HI, abdominal ultrasound was used. The diagnosis of PHACES syndrome was performed based on the diagnostic criteria published by Metry *et al.* in 2009 (12).

We proceeded with the review of the patients' medical records and photographic analysis. The data collected were included in a specific protocol and any variables not found in the medical records were the subject of

questions asked during the routine medical consultation or by telephone contact.

Clinical, demographic, prenatal and therapeutic variables on the selected patients were studied over the period of one year or until the end of treatment - when the duration of the therapy was less than 12 months – as from the first consultation at UFCSPA's Dermatology Service Outpatient Clinic.

Group comparisons were made using the Student's *t* and Pearson's chi-squared tests or Wilcoxon-Mann-Whitney and Fisher's exact tests when appropriate. The association between time of treatment with propranolol and clinical variables was tested using Generalized Estimating Equation (GEE) modelling. For this analysis, a gamma distribution with log function was chosen, and the robust estimator and the independent method were selected for the covariance and correlation matrixes, respectively. Alpha was set at 5%, and data were analyzed using SPSS 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)

## RESULTS

From 2006 to 2018, we included 190 patients diagnosed with IH treated at the UFCSPA Dermatology Service. Of whom, 138 (73%) were female and 52 (27%) male. The average age at onset of hemangioma in general was, 14 days of life, although 63% of the cases presented precursor lesions at birth. The average age at onset of superficial IH was 11.9 days, 14 days for mixed IH, and 34 days for deep IH ( $p$  0.0192).

Regarding the morphological subtype, the majority presented a mixed component (59.8%) and 74.8% were located in the head and neck region.

Among patients with multiple hemangiomatosis, 25% were visceral hemangioma, liver being the most common site (75%) (Table 1).

Thirty-six patients (19%) had segmental hemangioma, in 29 (80.5%) of whom it was in the head and/or neck region. Nine patients (31%) with segmental IH on head and/or cervical region had suspected PHACES Syndrome. Of these, eight had the diagnosis confirmed and one was classified as possible cases of PHACES according to the diagnostic criteria proposed by Metry *et al.* (12). Regarding this syndrome, the frequency of involvement of each segment is shown in Table 2. However, there were no statistically significant differences between the segments involved ( $p = 0.536$ ) and in most cases 2 or more facial segments were involved (77.7%). The most frequent abnormalities were cerebral and ophthalmologic. The frontotemporal and maxillary segments were those most affected in patients with ocular alteration (33.3% each), the frontotemporal segment with alteration of the central nervous system (33.3%) and mandibular with midline alterations (42.8%).

Forty children (28%) were premature (gestational age <37 weeks). Regarding maternal age, 25% were advanced (> 35 years). The average birth weight was 2980g, however 18% were of low birth weight (<2500g). Prenatal, obstetric and perinatal data are shown in Table 1.

Twenty-four percent (24%) of the patients had some complications. Of these, ulceration was the most frequent (15%), followed by functional alteration, 9%. The hemangiomas most frequently ulcerated were segmental, located in the head/neck, [gluteal region/genital area](#), and lip regions and were statistically relevant ( $p = 0.0004$ ,  $0.0009$  and  $0.0174$ , respectively). On the other hand, IHs

that involved functional alterations were mostly located in the head/neck region (87.5%), the main problem being ocular occlusion (31.25%) - leading to amblyopia or astigmatism - followed by respiratory distress (28.57%). All the IHs that caused difficulty breathing affected the lower lip.

Most of the patients needed some treatment (86%). Propranolol alone was required in 51% of cases, followed by the use of topical timolol (34%) and the combined use of propranolol and corticoids (16%). Vincristine was only required for one patient (<1%).

Regarding the duration of treatment with propranolol, the overall mean of use of the drug was 12.7 months. There was no statistical significance between treatment duration for the different morphological subtypes. In relation to the other clinical subtypes, patients with PHACES syndrome required a longer treatment ( $p < 0.001$ ); began treatment earlier ( $p = 0.0069$ ) and completed it later ( $p = 0.0652$ ) (Chart 1A). Segmental IHs also required longer treatment time ( $p = 0.0407$ ) (Chart 1B).

As for onset of propranolol treatment, 5.68% started before 30 days, 36.58% in up to 2 months, 53.65% in up to 3 months, 69.09% in up to 4 months, and 79.4% in up to 5 months of age. It was also noted that patients that started treatment after 5 months of age required more time under treatment ( $p < 0.0001$ ) (Chart 2).

Of the total of patients treated, 31.2% had some sequelae. Of these, the mixed IH morphological subtype had the highest incidence (36.9%), followed by deep IH (16.66%) and superficial IH (14.8%). Of the 9 patients with PHACES

syndrome, 6 had sequelae, while 52.7% of segmental IH, and 72.41% of ulcerated patients showed sequelae.

A minority of the patients had some side effect of the therapy (7.85%). Patients receiving propranolol alone showed a side effect in 10.86% of the cases, with bronchospasm being the most common (83.3%), followed by pericardial effusion in two patients and agitation in one patient. The combination of corticosteroid therapy and propranolol led to side effects in 14.28%, with diarrhea and edema being reported in equal proportion (one patient each).

Regarding the response to propranolol treatment, 82.6% showed an excellent response, 15.9% a moderate response and 1.44% a poor response. Among those patients who had a moderate response the average age at onset of treatment was 5 months. The average age for patients with excellent response was at 4.3 months. The response to the corticoid-propranolol combination was excellent in 63.6% of cases, with the average onset of treatment at 2.8 months, and moderate in 27.2%, with an average onset of treatment at 5.2 months.

Of the untreated patients, 65% had mixed IH, 30.4% superficial and 4.34% deep. The most common locations were the trunk or limbs in 47.8%, followed by head/neck in 39.13% and buttocks in 13%. Of these patients, 17.39% no received treatment due to delayed arrival and 4.34% received no treatment due to refusal by their parents.

Thirteen percent (13%) of patients treated with propranolol relapsed, all of them female, 50% mixed morphological subtype, 16.6% deep and 16.6% with PHACES syndrome. The region most related to recurrence was the

head/neck (75%), followed by the trunk/limbs (16.6%) and buttocks (8.3%). The average age of introduction of propranolol in relapsed patients was 3.4 months and the average treatment time was 16 months.

## DISCUSSION

The main aim of this study was to analyze the cases of IH in terms of the risk factors, clinical characteristics, comorbidity and therapeutic approach in our population and to correlate our results with those found in the literature.

We found that the deep IHs began to grow later than the other morphological subtypes. This delay had been described in a previous cohort, when the authors noted that the deep IHs started to grow 30 days later than the superficial IHs and continued growing 30 days after (13). It is unclear whether this fact is not simply due to the difficulty in recognizing the deeper lesion and their subtler coloring, or if deep IHs actually begin to grow later.

Classifying the extension of the lesions is important when predicting the risk of complication and the need for treatment (3). Chiller *et al.* reported 72% of localized IH, 18% segmental and 8% indeterminate and multifocal (11), proportions quite similar to those found in our study. Multiple lesions are indicative of visceral involvement (especially the liver and gastrointestinal tract) (3,9,13,14), while segmental lesions are larger and often associated with complications (11). In our study, we noticed that the liver was the extracutaneous site most affected in cases of multiple hemangiomatosis and that behavior of segmental hemangiomas was more severe, more often involved ulceration and required prolonged therapy.

In a previous cohort involving 1096 children, Metry *et al.* found PHACES syndrome in 2.3% of the total cases of IH and 20% in those of segmental IH (10), a proportion similar to that of our study. This confirms that 1/5 of the segmental hemangiomas, especially when located in the face or neck region, will present PHACES Syndrome, so it is very important to investigate these cases. Recent guidelines suggest brain and cervical MRI and echocardiogram in cases of extensive facial or scalp IH (> 5cm diameter) (15).

The location of the hemangioma is also an important predictor for complications and need for treatment. The face is the most commonly involved anatomical area (9). Facial hemangiomas have a high rate of permanent disfiguration in relation to other anatomic subunits, and are often close to vital structures such as the nose and eyes. Hence, many localized and small IHs, which if located in another area of the body would merely be candidates for observation, may be subject to intervention to prevent permanent soft-tissue distortion when located on the face (especially in the central area) (9). This may explain the high rate of treatment need in our study, since 75% of cases involved the head and/or neck region. In addition, these topographies were more commonly involved in complications such as ulceration and functional loss.

A recent literature review cites cerebrovascular changes as being the most common in PHACES Syndrome (83 to 91%), followed by cardiac abnormalities (41 to 67%). Facial IH  $\geq$  5 cm in size is found in most of these cases (16). In our study, all the patients presented facial IH  $\geq$  5 cm, cerebral and ophthalmological manifestations were the most commonly found.

Haggstrom *et al.* related facially located IH and extracutaneous involvement (10). It was observed that IH located in the frontotemporal and frontonasal segment conferred a greater risk of ocular and central nervous system (CNS) involvement, whereas the IH located in the mandibular segment presented a higher risk of midline and cardiovascular defects (10,16). Similarly, we found the frontotemporal segment more involved in ocular and central nervous system alterations and mandibular midline defects. Haggstrom *et al.* found the frontotemporal segment to be most frequently involved in the PHACES Syndrome and claim that the probability of having PHACES syndrome is significantly greater when more than one segment is involved (17). Similarly, most of our patients with PHACES syndrome had more than one facial segment involved, although the maxillary segment was the most commonly affected.

Previous epidemiological studies suggest IH more frequently affects preterm infants and female infants (10,18). Our results are in agreement with the literature. Twenty eight percent of the cases were premature, an index higher than the global preterm data in Brazil, 10-14% of total births (19).

In addition, advanced maternal age, white (non-Hispanic), multiple gestation, placenta previa, and preeclampsia are also known risk factors for IH (3). In our study, advanced maternal age was present in 25% of the cases, while national data show that in 2018, 15% of births were delivered by mothers over 35 years of age (20).

In 2018, the multiple gestation rate in Brazil was 2% (20), while we found about 17%, from which it can be inferred that twinning is a risk factor for IH. Preeclampsia was present in 3.9% of pregnancies in our sample, in line with the

national figure of 2-8% of pregnancies (21). We found 3.9% of the cases with placenta previa, while the rate in Brazil is estimated at 0.3 to 1.7% (22).

The maternal infection most frequently found in our study was urinary tract infection, which is the most common bacterial infection in pregnancy (23). Gestational diabetes mellitus (GDM) was present in 4.68%, followed by other comorbidities such as thyroid diseases (3.12%) and thrombophilia (2.34%). Estimates of the rates of hyperglycemia in pregnancy in Brazil are conflicting, but the estimated prevalence of GDM in the Brazilian Public Health System (SUS) is approximately 18% (24). A prospective observational study, which included 25,000 pregnant women in several countries, concluded there is a positive and linear correlation between maternal glycemic values and the frequency of various maternal and neonatal outcomes (such as preeclampsia, cesarean section, macrosomia and neonatal hypoglycemia) (24, 25). The prevalence of both GDM and IH has increased in the last 35 years and, according to a recent study, these two diseases have a positive correlation (26). The same study also cites the use of progesterone and assisted reproduction as risk factors for IH.

Regarding to thyroid diseases, clinical hypothyroidism occurs in 0.3 to 0.5% of pregnancies, while the subclinical form occurs in 2.3% of pregnancies (27). As yet, thyroid diseases have not been implicated in an increased risk of IH (26).

Little has been published regarding epidemiological data on thrombophilia in Brazil, and impossible to estimate its national prevalence (28). However, it is known to be related to gestational complications such as

placental abruption, preeclampsia, preterm birth and repetitive spontaneous abortion (28,29). Data show that it affects approximately 0.05% - 0.3% of pregnancies (30), a rate lower than that found in our study. Further studies are needed to affirm that thrombophilia is a risk factor for IH.

Regarding types of childbirth, it is estimated that in Brazil 55% are cesarean sections (20). The high rate of this type of delivery in our study (80%) may be justified by the fact that the study was conducted at a referral center for high-risk pregnancies.

Ulceration is estimated to occur in between 5% and 21% of IH cases (31), and was the most common complication in a large prospective cohort, occurring in 16% (32), which is in agreement with the findings of our study. Ulceration can lead to severe pain, bleeding and secondary infection, in addition to the risk of permanent scarring, and is therefore an indication for early treatment (33). Previous studies have shown that certain subtypes of IH present a greater risk of ulceration: superficial and segmental IH (31), IH located on the head, neck, perioral region, perineal region and intertriginous areas (31,32), in line with our findings.

Most cases of IH do not require treatment and present spontaneous involution without complications or significant sequelae (1,2). However, where IH involves risk of permanent scarring or disfigurement (e.g. facial IH), compromised airways or risk of loss of function, ulceration and is associated with abnormalities (e.g. intracranial or aortic arch abnormalities), it may require treatment (2,15). In our study, the high percentage of patients requiring

treatment may be explained because the institution is a tertiary referral center and therefore receives more severe cases.

Typically, the treatment with propranolol must be continued for at least until 6 months of age, often lasting until 12 months and in some situations may exceed that age (15). A retrospective cohort study demonstrated a 25.3% recurrence rate, with a higher risk of recurrence when treatment is discontinued prior to 12 months of age (especially before 9 months) and low risk when discontinued at 12 to 15 months of age (34). These data seem to justify the use of therapy until 1 year of age (15). In our study, female patients with the mixed morphological subtype, located on the head and neck were more prone to relapse, even though they had received therapy for a longer time than the others.

Patients with PHACES syndrome, like those with ulcerated IH or at risk of ulceration (15), should begin with lower doses of propranolol due to the risk of stroke. This recommendation may explain why patients with segmental IH, ulcerated IH and PHACES syndrome required longer time use the drug in our study, and we hypothesized that lower doses might require a longer treatment time.

The vast majority of IHs complete their growth cycle by 5 months of age (13), which explains the need for longer treatment when started after this age. The fastest and most significant growth of IH occurs between 1 and 3 months of age, Therefore, early intervention and/or reference as from the fourth week of life is recommended in cases of high-risk IHs with a view to reducing the risk of permanent sequelae (15). In this study, we found that only half the patients

received treatment before 3 months of life. This can be explained by the difficulty of accessing a tertiary center and/or lack of awareness on the part of pediatricians, dermatologists and clinicians of children with high-risk IH. This delay in initiating therapy may lead to longer treatments and explain a poorer therapeutic response.

Propranolol is safe and has few side effects. A randomized placebo-controlled study showed that bronchospasm, bradycardia, and hypotension occurred infrequently in the population using propranolol, but more often than with the placebo (35). Most of the time, the side effects of the treatment are reversible and benign. The most common (20-25%) are sleep disorders, drowsiness and irritability. Other less common side effects (<1%) include bronchospasm, bronchiolitis, and asymptomatic hypotension. Rare but more serious side effects include bradycardia, exposure of an undiagnosed atrioventricular block and hypoglycemia (6). Use of this drug was well tolerated in our population and the most severe case was due to pericardial effusion, in which there was improvement with drug suspension.

Patients with multiple hemangiomatosis had a poorer response to therapy, a situation previously described by Kim *et al.*, suggesting propranolol does not effectively inhibit the proliferation of abnormal endothelial cells and angiogenesis in patients with a large number of lesions (36).

The combination of propranolol with a short course of corticosteroids can be considered when a rapid treatment response is desired, as in the case of IH affecting the airway, eyes or ulcerated IH. Moreover, this response is greater when treatment is started before 6 months of life (37). In our study, in most

cases, a satisfactory response was seen with this combination, possibly due to the synergistic effect of the two drugs.

## CONCLUSION

To the best of our knowledge, this cohort is the first study to draw a broad epidemiological profile of IH in Brazil. Female gender, prematurity, twinning, placenta previa and advanced maternal age are risk factors for IH. The topography most commonly found is the head and neck region. Thrombophilia may be related to increased risk of IH, however, further studies are needed to confirm this claim. Once deemed necessary, treatment should be initiated within the first month of life and ideally be maintained until approximately one year of age.

Further studies are needed to enhance our understanding of the factors related to ulceration, aesthetic disfiguration and other complications. Segmental IH, ulcerated IH and PHACES syndrome are more serious subtypes, and therefore require earlier initiation of therapy to avoid complications.

Table 1. Infantile Hemangiomas: clinical-epidemiological profile and obstetrical outcomes

Variables	
Gender – n (%)	N =190
Female	138 (73)
Male	52 (27)
Morphological subtype – n (%)	N= 176
Superficial	54 (31)
Mixed	110 (62)
Deep	12 (7)
Location – n (%)	N= 187
Head and neck	140 (74,87)
Anogenital area	14 (7,49)
Other	75 (40,11)
Clinical subtype – n (%)	N= 185
Cyrano	4 (2,16)
PHACES	9 (4,86)
SACRAL	1 (0,54)
Multifocal	16 (8,7)
Delivery subtype– n (%)	N = 127
Cesarean delivery	102 (80,3)
Vaginal Delivery	25 (19,69)
Multiple gestation – n (%)	N= 130
Yes	22 (16,92)
No	108 (83)
Medication during pregnancy (except folic acid and ferrous sulfate) – n (%)	N = 124
Yes	52 (41,94)
No	72 (58,06)
Maternal infection – n (%)	N= 119
Yes	27 (22,69)
No	92 (77,31)
Family history of infantile haemangioma – n (%)	N= 89
Yes	19 (21,35)
No	70 (78,65)
Preterm (<37 weeks) – n (%)	N = 145
Yes	40 (27,58)
No	105 (72,42)
Older maternal age (>35 years old) – n (%)	N= 97
Yes	24 (24,74)
No	73 (75,26)

Table 2. Segments in PHACES syndrome and abnormalities

Patient	Hemangiomas topography	Structural brain abnormalities	Cerebral vascular abnormalities	Aortic and cardiac abnormalities	Ocular abnormalities	Midline or ventral defects
1*	S1, S2, S3, cervical	Asymmetric Merkel cavemen	None	None	Microphthalmia	None
2 <sup>#</sup>	S2, S3, cervical	None	None	None	None	Hemangiomas pyriform sinuses and base of tongue
3*	S1, S2	None	Hypoplastic anterior cerebral artery; persistent vertebro-basilar carotid embryo anastomosis	None	Vascular retinal anomaly	None
4*	S1, S2, S3, S4	Arachnoid cyst in the posterior fossa and prominent cisterna magna	None	None	Microphthalmia	None
5*	S1, S4	Solid expansive lesion in the distal portion of the midbrain	None	None	None	None
6*	S3	None	None	None	None	Sternal defect
7*	S4	Callosal dysgenesis	Prominence of vascular structures of the Willis Polygon. Vascular anomaly in the distal segment left carotid internal, left internal carotid stenosis and left middle cerebral. Tortuosity and ectasia of middle	None	None	None

			and right anterior cerebral			
8 *	S1, S2	None	Hypoplastic internal carotid artery	None	Microptal mia	None
9 *	S2, S3, cervical	None	None	None	None	Sternal cleft

---

\* PHACES Syndrome; #Possible PHACES; <sup>1</sup> Rapidly involuting congenital hemangioma; S1: frontotemporal; S2: maxillary; S3: mandibular; S4: frontonasal

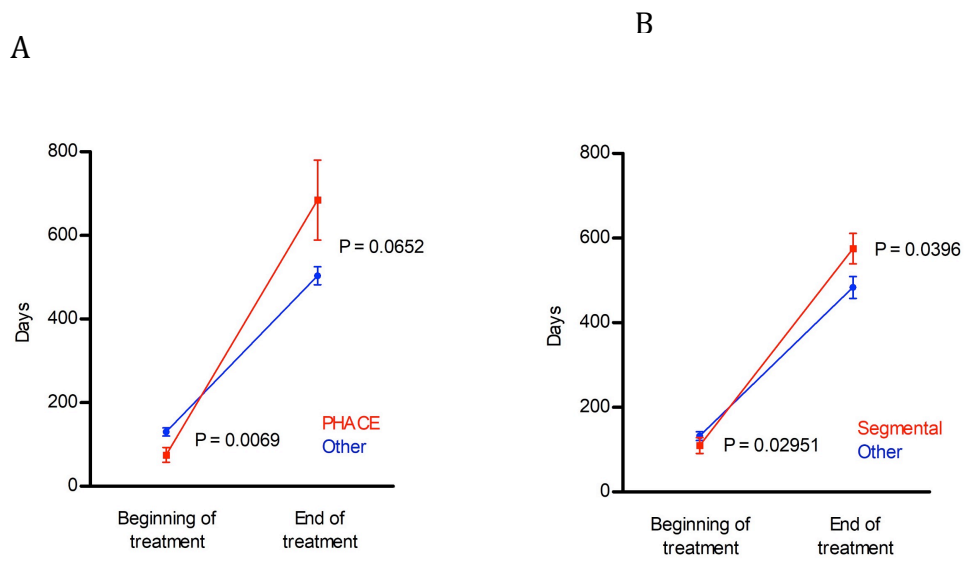


Chart 1 A-B. Infantile Hemangioma treatment: post hoc comparisons of generalized estimation equation models

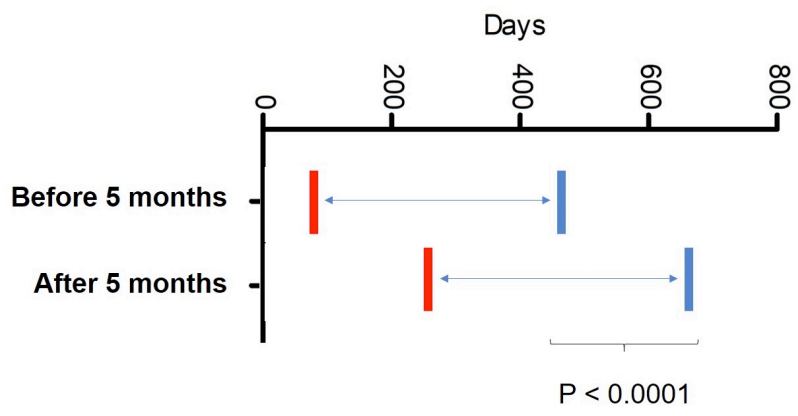


Chart 2. Infantile Hemangioma treatment: post hoc comparisons of the model of generalized estimation equations

## REFERENCES:

1. Püttgen KB. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(2):383–402.
2. Luu M, Frieden IJ. Hemangioma: Clinical Course, Complications, and Management. *Br J Dermatol.* 2010;4–9.
3. Jinnin M, Ishihara T, Boye E, Olsen BR. Recent progress in studies of infantile hemangioma. *J Dermatol.* 2010;37(11):939–55.
4. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: How common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(2):168–73.
5. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2016;74(1):120–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.024>
6. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet [Internet].* 2017;390(10089):85–94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00645-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00645-0)
7. 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.
8. Bota M, Popa G, Blag CL, Leucua DC, Tătaru A. Infantile hemangiomas: A 7-Year experience Of a single-center. *Clujul Med.* 2017;90(4):396–400.
9. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al.

Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. *Pediatrics* [Internet]. 2006;118(3):882–7.

Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-0413>

10. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. A Prospective Study of PHACE Syndrome in Infantile Hemangiomas: Demographic Features, Clinical Findings, and Complications. *Am J Med Genet A*. 2006;140A:975–86.
11. Chiller KG., Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of Infancy. Clinical Characteristics, Morphologic Subtypes, and Their Relationship to Race, Ethnicity, and Sex. *Arch Dermatology*. 2013;138.
12. Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2009;124(5):1447–56. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-0082>
13. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics* [Internet]. 2008;122(2):360–7. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-2767>
14. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg* [Internet]. 2000;37(8):517–84. Available from: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011384000800131%5Cnhttp://www.currprobsurg.com/article/S0011-3840\(00\)80013-1/pdf](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011384000800131%5Cnhttp://www.currprobsurg.com/article/S0011-3840(00)80013-1/pdf)
15. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al.

Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas.

Pediatrics. 2019;143(1):1–27.

16. Rotter A, Rivitti-machado MC, Gontijo B, Rotter A, Samorano LP. Síndrome PHACE: manifestações clínicas, critérios diagnósticos e conduta. *An Bras Dermatol*. 2018;408–14.
17. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, et al. Risk for PHACE Syndrome in Infants With Large Facial Hemangiomas. *Pediatrics* [Internet]. 2010;126(2):e418–26. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-3166>
18. Obler L, Hogeling M. Infantile Hemangioma : A Brief Review of Clinical Manifestations , Associations and Treatment. *J Dermatology Clin Res*. 2016;4(3):1076.
19. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Heal*. 2018;37–46.
20. Svs.aids.gov.br [Internet]. Available from: <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/nascidos-vivos/>
21. Kahhale S, Francisco RPV, Zugaib M. Pré-eclampsia. *Rev Med* [Internet]. 2018;97(2):226. Available from: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/143203>
22. Santana DSN, Maia Filho NL, Mathias L. Conceito, diagnóstico e tratamento de placenta prévia acreta com invasão de bexiga: revisão sistemática da literatura. *Femina*. 2010;38(3):147–53.
23. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez:

[revisão] TT - Urinary tract infection in pregnancy: [review]. Rev Bras Ginecol Obs [Internet]. 2008;30(2):93–100. Available from:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032008000200008](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008000200008)

24. Diabetes OP-A da SM da SFB das A de G e OSB de. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil [Internet]. Vol. 1, Sociedade Brasileira de Diabetes. 2017. 1-36 p. Available from: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-gestacional-relatorio.pdf>
25. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med. 2008;799–807.
26. Schoch JJ, Hunjan MK, Anderson KR, Lohse CM, Hand JL, Davis DMR, et al. Temporal trends in prenatal risk factors for the development of infantile hemangiomas. Pediatr Dermatol. 2018;35(6):787–91.
27. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Tireóide e gravidez. Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. 2008;52(7):1084–95. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302008000700004&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000700004&lng=pt&tlng=pt)
28. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Enoxaparina para gestantes com trombofilia. Ministério da Saúde [Internet]. 2017;43. Available from: <http://conitec.gov.br>
29. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and pregnancy complications. Int J Mol Sci. 2015;16(12):28418–28.

30. Junqueira MSR, Tonani LL, Ribeiro F de S, Leite JM, Soares PC, Souza JHK. Doença tromboembólica na gestação. *Rev Med Minas Gerais*. 2006;16(3):170–3.
31. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: Clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(6):962–72.
32. Shin HT, Orlow SJ, Chang MW. Ulcerated haemangioma of infancy: A retrospective review of 47 patients [4]. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):1050–2.
33. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics* [Internet]. 2015;136(4):e1060–104. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-2485>
34. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, Pope E, Coulie J, Boon LM, et al. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics* [Internet]. 2016;137(4):e20151754–e20151754. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-1754>
35. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J. A Randomized Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *J Vasc Surg*. 2015;62(2):518–9.
36. Kim J, Hong JW, Roh TS, Lee WJ. Oral propranolol therapy in 23 infants with infantile hemangioma. *Arch Plast Surg*. 2018;517–24.
37. Aly MMD, Hamza AF, Abdel Kader HM, Saafan HA, Ghazy MS, Ragab IA. Therapeutic superiority of combined propranolol with short steroids course over propranolol monotherapy in infantile hemangioma. *Eur J Pediatr*. 2015;174(11):1503–9.

## **5. CONCLUSÕES**

Esse trabalho é o primeiro a traçar o perfil epidemiológico de pacientes com HI no sul do Brasil. Os dados encontrados assemelham-se aos dados da literatura internacional. Novos estudos são necessários para afirmar que trombofilia é fator de risco para HI.

Podemos afirmar que o tratamento – quando indicado – deve ser precoce, pois essa prática se relaciona à menor taxa de complicações, bem como a menor risco de cicatrizes inestéticas. O pronto reconhecimento de pacientes com HI com potencial risco de complicações/sequelas é imprescindível para o início precoce da terapêutica. Dessa forma, esse estudo traçou os pacientes com HI mais severos e que exigiram tratamento por tempo mais prolongado e pode ajudar pediatras, dermatologistas e clínicos a entender melhor o perfil de pacientes com HI.

**6. ANEXO I****Ficha Clínica**

1-Nome: \_\_\_\_\_ 2- Sexo: \_\_\_\_\_ 3- Fototipo Fitzpatrick: \_\_\_\_\_

4-Idade do paciente quando surgiu a lesão: \_\_\_\_\_

4-Lesão precursora  sim  não

5- Topografia da lesão: unilateral   bilateral

Se cabeça, considerar segmentos:

S1  S2  S3  S4

6-Tipo de hemangioma:

Congênito RICH  Congênito NICH  Hemangioma da Infância

Hemangiomatose múltipla

Hemangioendotelioma kaposiforme

Angioma em tufo

Linfangioendoteliomatose

Síndrome PHACES  Síndrome SACRAL  Síndrome PELVIS

7- Presença de ulceração sim  não

8- Presença de halo anêmico: sim  não

9- Presença de fenômeno de Kasabach-Merrit sim  não

10-O hemangioma produziu alteração funcional ( ) sim ( ) não

11-O hemangioma deixou sequela ( ) sim ( ) não Se sim, quais:.....

12-Idade do paciente quando iniciou o tratamento:

13-Idade do paciente quando terminou o tratamento:

14-Recidiva após tratamento: ( ) sim ( ) não

15-Motivo do atraso no tratamento:

Médico disse para observar ( ) sim ( ) não

16-Se sim, qual especialista:

( ) pediatra ( ) dermatologista ( ) cirurgião plástico ( ) oncologista

Pais optaram por não tratar ( ) sim ( ) não

17- Exame de imagem

TC com contraste ( ) local anatômico:

RNM com gadolínio ( ) local anatômico:

Angiorressonância ( ) local anatômico:

Descrever as alterações encontradas:

18-Tratamento recebido:

( ) propranolol oral ( ) prednisolona oral ( ) vincristina

( ) rapamicina oral ( ) timolol tópico

( ) tratamento combinado se sim:

Quais medicamentos: ..... qual motivo:.....

19- Efeitos colaterais do tratamento:

20- Resposta ao tratamento:

( ) excelente - redução  $\geq$  80% da lesão

( ) moderada - redução de 50 a 79% da lesão

( ) fraca – redução de até 49% de lesão

21- Exclusivo para pacientes com PHACES:

Anomalias cerebrais: ( ) sim ( ) não

Se sim quais:.....

Anomalias cerebrovasculares ( )sim ( ) não

Se sim quais:

Anomalias cardiovasculares ( ) sim ( ) não

Se sim quais:

Anomalias oftalmológicas ( ) sim ( ) não

Se sim quais:

Anomalia esternal ( )sim ( ) não

Alteração endocrinológica: ( )sim ( ) não

22- Antecedentes obstétricos:

Idade gestacional:

Tipo de Parto: ( ) normal ( ) cesáreo

Gemelar : ( ) sim ( ) não

Pré-natal normal: ( ) sim ( ) não Se não citar o problema:

Uso de medicamentos na gestação: ( ) Sim ( ) Não. Se sim, citar o medicamento.

Infecção materna durante a gravidez ( ) sim ( ) não. Se sim, qual?

Fez ecografia morfológica: ( ) sim ( ) não. Se sim, o hemangioma foi detectado na ecografia ( ) Sim ( ) não

Peso ao nascimento:                      comprimento:                      Apgar:

Idade materna no nascimento:

História familiar de hemangioma:

## **ANEXO II**

### **Termo de Consentimento Livre Informado**

Este trabalho tem como objetivo avaliar os aspectos clínico, radiológico, epidemiológico e terapêutico dos pacientes pediátricos diagnosticados com tumores vasculares no serviço de Dermatologia da UFCSPA, visto que todo o conhecimento que se tem hoje sobre os tumores vasculares se deu a partir da publicação de casos isolados e série de casos publicados na literatura internacional.

Após a realização do consentimento informado, o participante será submetido a uma avaliação médica, com coleta de dados sobre o início das lesões vasculares, história familiar, crescimento e desenvolvimento, resultados de exames realizados, além de exame físico detalhado. Também, após a permissão por escrito, serão feitas fotos para comparação dos tratamentos utilizados. A identidade do paciente em questão não será revelada através das fotos, pois serão utilizados recursos digitais como tarjas ou equivalentes.

Existe a possibilidade de que a participação neste estudo possa fazer o participante se sentir emocionalmente desconfortável. A participação é inteiramente voluntária. O participante *tem o direito de não fazer parte, ou mesmo de pedir desistência na participação desta pesquisa sem que isso represente qualquer forma de prejuízo para o seu atendimento dentro da Instituição onde o projeto está sendo realizado.* Não se dará qualquer informação genética sobre o participante, a outros membros da família, ou a terceiros sem permissão por escrito.

“Pelo presente Consentimento Informado, eu declaro que fui informado de forma clara, detalhada e livre de qualquer constrangimento ou obrigação, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos a que serei submetido, bem como dos desconfortos e benefícios do presente trabalho. Tive também a oportunidade de discutir e fazer perguntas sobre o trabalho. Eu, voluntariamente, concordo em participar deste estudo”.

Nome do paciente:

Assinatura do paciente se maior de 12 anos:

Nome do responsável:

Assinatura do responsável:

Grau de parentesco e RG do responsável:

Nome do pesquisador responsável:

Assinatura do pesquisador responsável:

\* Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA: 3303 8804.

\* Telefone do pesquisador responsável Prof. Dra. Ana Elisa K. Bau: 33615550

Porto Alegre, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**TERMO DE ASSENTIMENTO****(Para menores de 7-18 anos)**

Eu, \_\_\_\_\_, recebi as informações sobre os objetivos e importância desta pesquisa de forma clara e concordo em participar do estudo.

Assinatura da criança/adolescente

Nome:

Data:

**ANEXO III****TERMO DE CONCESSÃO PARA USO DE IMAGEM****(MENORES DE 18 ANOS)**

Eu,

\_\_\_\_\_

portador (a) de cédula de identidade número \_\_\_\_\_,

responsável legal pelo menor \_\_\_\_\_, portador

de cédula de identidade número \_\_\_\_\_, **AUTORIZO** o

registro fotográfico do (a) menor supracitado (a), bem como o uso de tais

imagens em qualquer meio de comunicação para fins didáticos, de pesquisa e

divulgação de conhecimento científico. Estou seguro de que a

descaracterização do indivíduo será realizada por meio de tarjas ou

equivalentes, no intuito de preservar a identidade do paciente em questão.

Fica ainda AUTORIZADA, de livre e espontânea vontade, para os mesmos fins,

a cessão de direitos de veiculação das imagens, não recebendo para tanto

qualquer remuneração.

Porto Alegre, \_\_/\_\_/\_\_.

Assinatura do responsável:

Assinatura do (a) menor:

**ANEXO IV****TERMO DE CONCESSÃO PARA USO DE IMAGEM****(MAIORES DE 18 ANOS)**

Eu,

\_\_\_\_\_

portador (a) de cédula de identidade número \_\_\_\_\_,

**AUTORIZO** o meu registro fotográfico bem como o uso de tais imagens em qualquer meio de comunicação para fins didáticos, de pesquisa e divulgação de conhecimento científico. Estou seguro de que a minha identidade será preservada, através da descaracterização do indivíduo realizada por meio de tarjas ou equivalentes.

Fica ainda AUTORIZADA, de livre e espontânea vontade, para os mesmos fins, a cessão de direitos de veiculação das imagens, não recebendo para tanto qualquer remuneração.

Porto Alegre, \_\_/\_\_/\_\_.

## ANEXO V

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Aspectos clínico, radiológico, epidemiológico e terapêutico dos pacientes pediátricos diagnosticados com tumores vasculares no Serviço de Dermatologia da UFCSPA

**Pesquisador:** Ana Elisa Kiszewski Bau

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 53741216.1.0000.5345

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.973.303

**Apresentação do Projeto:**

Projeto vinculado ao Depto.ao Depto. Clínica Médica - Serviço de Dermatologia

**Objetivo da Pesquisa:**

Analisar de forma observacional e transversal os pacientes diagnosticados com tumores vasculares na infância entre 2006 e 2015 atendidos pelo Serviço de Dermatologia da UFCSPA e verificar as características clínicas e radiológicas, epidemiológico e terapêutica recebida.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

- 1- Risco de quebra de confidencialidade: pesquisadores se responsabilizam para evitar que esse evento ocorra.
- 2- Divulgação de imagens: As fotografias realizadas terão enfoque nas lesões cutâneas e eventuais alterações anatômicas. A identificação dos pacientes será preservada e somente haverá divulgação das mesmas mediante a permissão escrita e documentada de todos os pacientes e/ou seus

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.973.303

responsáveis legais, que receberão todos os esclarecimentos através do Termo de Concessão do Uso de Imagem.

Benefícios: não existe benefício direto, mas maior conhecimento sobre o tema.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Foi submetida emenda para inclusão do Dr Renan Rangel Bonamigo no projeto como co-orientador.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Nas informações básicas do projeto foi incluído o nome do Dr. Renan Bonamigo na equipe de pesquisa.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovada emenda.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do Relator.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_838386 E1.pdf	31/01/2017 14:56:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ASSENTIMENTO.doc	16/04/2016 10:10:01	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	imagens.doc	16/04/2016 10:08:18	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Leticia.doc	16/04/2016 10:05:01	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.doc	16/04/2016 10:04:16	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE.doc	16/04/2016 10:03:36	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.973.303

Justificativa de Ausência	TCLE.doc	16/04/2016 10:03:36	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Outros	declaracao_relatorio.pdf	26/02/2016 18:33:06	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	24/02/2016 22:50:08	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Orçamento	ORcAMENTO.doc	12/02/2016 17:02:54	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	image1.JPG	12/02/2016 17:01:04	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 20 de Março de 2017

**Assinado por:**

**Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br