

HELOISA GALVÃO DO AMARAL CAMPOS

**ANOMALIAS VASCULARES DA INFÂNCIA:
AVALIAÇÃO DE 10 ANOS DE EXPERIÊNCIA DO
HOSPITAL DO CÂNCER**

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências.**

Área de Concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Beatriz de Camargo

São Paulo

2000

Aos meus pais, Sônia e Paulo,

pelo exemplo de compreensão, dedicação, honestidade, integridade e inteligência, para dizer o mínimo.

Ao Tito,

pelo companheirismo, carinho, bom humor e pela paciência com que acompanhou a minha dedicação a este trabalho.

Ao meu querido filho André,

pela sua responsabilidade e admirável independência.

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Alois Bianchi**, pelo exemplo de dedicação profissional, por ter reconhecido a minha capacidade de trabalho e pelo constante estímulo.

Ao **Dr. José Hermílio Curado**, a quem devo muito do que sei sobre anomalias vasculares e cirurgia reparadora. Pela confiança com que me permitiu dar continuidade ao seu trabalho.

À **Dra. Beatriz de Camargo**, pelo incentivo, amizade e paciência com que me orientou na elaboração deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. William Saad Hossne**, a quem devo a minha introdução na pesquisa e muito admiro pelo apreço ao rigor científico e a ética.

Ao **Dr. Humberto Torloni**, pelo constante estímulo e incentivo.

À **Dra. Maria do Rosário Latorre**, que me orientou na análise estatística deste trabalho; e a **Karina**, pela disponibilidade em auxiliar sempre que solicitada.

Aos **Drs. Alexandre Katalinic Dutra e Maurício Castelo Domingues**, cirurgiões plásticos do Departamento de Cirurgia Reparadora, pela colaboração no atendimento aos pacientes.

Ao **Dr. Antônio Sérgio Petrilli**, pela participação na banca de qualificação e na banca de defesa do mestrado, pelo interesse e estímulo.

Ao **Dr. Flávio Adolfo Costa Vaz**, pela participação na banca de defesa do mestrado, pelos comentários e sugestões.

Ao **Dr. Paulo Chap Chap**, pela participação na banca de qualificação e na banca de defesa do mestrado. Pelas valiosas sugestões que permitiram a finalização deste trabalho.

Ao **Dr. Luis Paulo Kowalski** e ao **Dr. Ruy Geraldo Bevilacqua**, membros da banca de qualificação, pelas sugestões e comentários.

À **Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente**, que me proporcionou a infra-estrutura para a realização deste trabalho. À **Sra. Ana Maria A. Kuniari** e todos os funcionários da Pós-Graduação, pela dedicação e incentivo.

Ao **Dr. Paschoal Napolitano Neto** pelo apoio, amizade e pela harmonia que reina dentro da nossa equipe de cirurgia pediátrica. Pelo exemplo de dedicação profissional.

Aos **médicos titulares, residentes, enfermagem e funcionários** do Hospital do Câncer, especialmente da Pediatria, pela colaboração no atendimento multidisciplinar dos nossos pacientes.

À **Sra. Hirde Contesini** e a todos os funcionários do SAME, pelo auxílio na consulta dos prontuários.

À **Srta. Thereza Alberto do Nascimento** e demais funcionários do Desenho e Fotografia, pela excelência do nosso arquivo fotográfico.

À **Sra. Sueli Francisco Neves Epifanio**, bibliotecária do Hospital do Câncer, pela revisão das referências bibliográficas. Aos funcionários da Biblioteca, pela ajuda na obtenção dos trabalhos citados como referência.

Às **Sras. Maria Helena Amaral Muniz de Carvalho e Ana Maria A. Kuniari**, pela revisão do texto.

Aos meus mestres da **Faculdade de Medicina de Botucatu** que me ensinaram, na teoria e na prática, a responsabilidade e dedicação que requer o exercício da Medicina.

E o meu mais profundo agradecimento aos pacientes e a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração deste estudo....

A CRIMSON STAIN ON A HARVARD UNIVERSITY PRESIDENT

No other president did so much to change and direct Harvard University as Charles William Eliot, during his 40 year tenure. He took a special interest in upgrading the medical curriculum, and he played a pivotal role in moving the Harvard Medical School from Boston's Back Bay to the Longwood area at the turn of the century. The school's quadrangle of neoclassical buildings and grassy enclosure was officially dedicated on September 25, 1906. As president Eliot rose to give the final consecration, no one could help but notice that the right side of his face was distorted and colored a deep crimson hue.

Charles William Eliot was the third of five children, born on March 20, 1834 to a long-established patrician family of Eliots and Lymans. The novelist Henry James describes that day in the house on Beacon Street across from the Common:

“His entrance upon the scene brought a shock to a family which was justified in expecting its men and women to be good-looking. The new child carried an ugly and unconcealable birthmark, a swollen, liver-colored welt that occupied most of the right side of his face down to his mouth. It was impossible to overlook the naevus, or to see it and forget it.”

It was said that Eliot's mother taught the boy that his vascular birthmark was a cross which he must carry to his grave and which he must bear manfully.

Nevertheless, with the support of his family and by strength of character, he was able to overcome this handicap and grow from a shy boy to a leader of men. He was a man characterized by remarkable integrity, joy in hard work, and talent for organization.

JAMES, 1930

RESUMO

Campos HGA. **Anomalias vasculares da infância: Análise de 10 anos de experiência do Hospital do Câncer.** São Paulo; 2000. [Tese de Mestrado – Fundação Antônio Prudente].

As anomalias vasculares (AV) são lesões chamadas genericamente de hemangiomas e linfangiomas. Em geral são pequenas manchas ou tumorações observadas no período neonatal, assintomáticas, algumas sujeitas à regressão espontânea. Existem vários tipos de AV e essa diversidade impediu o consenso quanto à classificação e o tratamento destas lesões. A precisão no diagnóstico é fundamental para a escolha do momento e da modalidade terapêutica correta. Neste estudo analisamos as características sociodemográficas e clínicas de 955 casos tratados no Setor de Hemangioma do Hospital do Câncer, no período de 1988 a 1997. Destes, 930 puderam ser classificados de acordo com a classificação clínica de Curado: 64 (6,9%) hemangiomas planos, 239 (25,7%) de hemangiomas fragiformes, 372 (40,0%) hemangiomas tuberosos, 8 (0,9%) hemangiomas fragiformes associados a tuberosos, 133 (14,3%) hemangiomas cavernosos, 10 (1,1%) hemangiomas planos associados a cavernosos, 91 (9,8%) linfangiomas, 6 (0,6%) hemangiomas planos associados a linfangiomas e 7 (0,7%) com outras associações.

As principais características da nossa casuística estão apresentadas a seguir: idade média na admissão de 2,7 anos, 70% sexo feminino, 86% raça branca, 41,5% primogênitos, 1,5 % com irmãos gêmeos, 90% de lesões detectadas ao nascimento ou durante o primeiro mês de vida seguindo-se um ritmo de crescimento rápido em um terço dos casos, 28% com ferimentos e 21% com sangramento. Predominaram as lesões únicas; e na metade dos casos as lesões foram superficiais, restritas à pele, subcutâneo e mucosas. A localização preferencial foi segmento cefálico, seguida pelo tronco, membros, períneo e vísceras. O diagnóstico foi clínico em 95% dos casos. O tipo mais freqüente foi hemangioma tuberoso. As síndromes hemangiomatosas ocorreram em 5%.

A conduta expectante foi adotada para dois terços dos nossos pacientes. As modalidades terapêuticas mais indicadas foram: cirurgia (22,9%), tratamento

sistêmico (11,4%) e escleroterapia (7,1%). O tempo médio de seguimento foi 2,7 anos e observamos lesões em involução ou resolução em dois terços dos pacientes.

Para evitar a confusão de terminologia que envolveu as AV durante décadas, optamos por separar os nossos casos em dois grupos, de acordo com a classificação biológica de Mulliken e Glowacki, e obtivemos a seguinte distribuição: 304 malformações vasculares (MV) e 619 hemangiomas proliferativos (HP). O teste de associação das variáveis de estudo entre os dois grupos de AV demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação a idade na admissão, sexo, raça, ordem de nascimento do paciente, idade na detecção da lesão, idade ao crescimento da lesão, ulceração, sangramento, tratamento prévio, história familiar, tamanho da lesão, profundidade da lesão, localização em membro inferior, localização em regiões específicas do segmento cefálico e presença de malformações associadas. As diferenças encontradas permitiram um diagnóstico clínico em 99% dos HP e 83% das MV. As modalidades terapêuticas também foram diferentes entre os dois grupos. A cirurgia foi realizada em 17,3% dos HP e em 34% das MV. O tratamento sistêmico foi realizado em 15,8% dos HP e em 3% das MV. No seguimento observamos involução ou regressão em 84,4% dos casos de HP e em 41,8% dos casos de MV.

Os fatores preditivos independentes para intervenção terapêutica com drogas sistêmicas, para os HP, foram: extensão da lesão maior que 5 cm, lesões com componente profundo associado, localização em pálpebra superior e comprometimento extenso da face.

SUMMARY

Campos HGA. **Vascular anomalies of infancy and childhood: ten years experience of the Hospital do Câncer.** São Paulo; 2000. [Tese de Mestrado – Fundação Antônio Prudente].

Vascular anomalies (VA) are usually called hemangiomas and lymphangiomas. Most of them are small lesions that appear after birth and spontaneous involution may occur. VA are extremely variable in form of clinical presentation and there was no consensus about classification and treatment. A precise diagnosis is important to decide about intervention or no-intervention. The purpose of these study is to analyze epidemiological and clinical features of 955 patients treated from 1988 to 1997 in the Plastic and Reconstruction Department, at the Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer – São Paulo. Among them, 930 patients were classified according to clinical classification: 64 (6.9%) plain hemangiomas, 239 (25.7%) fragiform hemangiomas, 372 (40.0%) tuberous hemangiomas, 8 (0.9%) fragiform hemangioma associated with tuberous hemangioma, 133 (14.3%) cavernous hemangiomas, 10 (1.1%) plain hemangioma associated with cavernous hemangioma, 91 (9.8%) lymphangiomas, 6 (0.6%) plain hemangiomas associated with lymphangiomas and 7 (0.7%) other associations.

The epidemiological and clinical features were: medium age of admission 2.7 years, 70% female, 86% white, 90% of the lesions were detected at birth and grew rapidly, 28% with ulcerations and 21% with bleeding. Most of the patients had one single lesion, and half of them were superficial. The most common site was head and neck. The clinical diagnosis was determined in 95% and the majority of the cases were tuberous hemangiomas. Hemangiomatous syndromes occur in 5%. Only 36.8% of the patients were treated and the therapeutic modalities were: surgery (22.9%), systemic treatment (11.4%) and esclerotherapy (7.1%). The medium time of follow-up was 2.7 years and 2/3 of the patients underwent involution.

In order to avoid the confusion in VA nomenclature we decided to compare clinical diagnosis according to biological classification: 304 vascular malformation (VM) and 619 proliferative hemangiomas (PH). Clinical and epidemiological features

were compared between groups and significant differences were seen in relation to age, sex, race, firstborn, age first seen, age at lesion growth, ulceration, bleeding, previous treatment, familiar history, lesion size, lesion deepness, head and neck site and associated malformations. These differences permitted a clinical diagnosis in 98.9% of PH and in 83% of VM. Therapeutic modalities were also significant different for the two groups. Surgery was performed in 17% of the PH and 34% of the VM and systemic treatment in 16% of PH and 3% of the VM. We observed partial or total involution in 84.4% of PH and in 41.8% of VM. According to these data there are two groups of vascular anomalies and diagnosis can be done clinically and direct appropriate management.

Logistic regression identified lesion size >5cm , lesion deepness, superior eyelid localization and extended face lesion as important predictors of systemic treatment for PH.

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	OBJETIVOS	3
3.	REVISÃO DE LITERATURA	4
3.1	Histórico	5
3.2	Classificação de Curado	6
3.3	Descrição dos tipos de anomalias vasculares	7
3.3.1.	Hemangiomas Planos	7
3.3.2.	Hemangiomas Tumoriais	9
3.3.2.1.	Hemangiomas Fragiformes e Tuberosos	9
3.3.2.1.1.	Hemangiomas Fragiformes	11
3.3.2.1.2.	Hemangiomas Tuberosos	12
3.3.2.1.3.	Hemangiomas alarmantes	14
3.3.3.	Hemangiomas Cavernosos	18
3.3.4.	Linfangiomas	20
3.3.5.	Síndromes Hemangiomatosas	21
3.3.5.1.	Síndrome de BRBN	23
3.3.5.2.	Síndrome de Kasabach-Merritt	23
3.3.5.3.	Síndrome de Klippel-Trenaunay	24
3.3.5.4.	Síndrome de Maffucci	25
3.3.5.5.	Síndrome de PHACE	25
3.3.5.6.	Síndrome de Proteus	26
3.3.5.7.	Síndrome de Sturge-Weber	27
3.4.	Tratamento	28
3.4.1.	Expectante	29

3.4.2	Corticoterapia	29
3.4.3.	Interferon	31
3.4.4.	Laser	33
3.4.5.	Embolização	34
3.4.6.	Cirurgia	35
3.4.7.	Escleroterapia	37
3.4.8.	Crioterapia	37
3.4.9.	Compressão	37
3.4.10.	Radioterapia	38
3.4.11.	Ligadura vascular	39
3.5.	Considerações sobre a vascularização cutânea	39
3.6.	Fatores angiogênicos	40
3.7.	Classificação biológica de Mulliken e Glowacki	42
3.8.	Associação entre as classificações clínica e biológica ..	48
4.	PACIENTES E MÉTODOS	49
4.1.	Casuística	49
4.1.1.	Crterios de elegibilidade para o estudo	49
4.1.2.	Crterios de exclusão para o estudo	49
4.1.2.1.	Descrição de casuística	49
4.1.2.2.	Análise da associação entre as variáveis de estudo e os dois grupos de anomalias vasculares, de acordo com a classificação biológica de Mulliken e Glowacki	50
4.1.2.3.	Análise dos fatores preditivos para tratamento sistêmico dos pacientes portadores de hemangiomas proliferativos	51
4.2.	Métodos	51
4.2.1.	Método propedêutico e dinâmica de atendimento	53

4.2.1.1.	Variáveis estudadas	53
4.2.1.2.	Estratégia de processamento e análise dos dados	58
4.2.1.2.1.	Análise da associação entre as variáveis de estudo e os dois grupos de lesões, de acordo com a classificação biológica de Mulliken e Glowacki	59
4.2.1.2.2.	Análise dos fatores preditivos para tratamento sistêmico dos pacientes portadores de hemangiomas proliferativos	61
4.3.	Método estatístico	61
4.3.1.	Análise descritiva	61
4.3.2.	Associação da frequência entre as variáveis	62
4.3.3.	Análise de regressão logística múltipla	62
5.	RESULTADOS	63
5.1.	Caracterização dos pacientes	63
5.1.1.	Variáveis sociodemográficas e clínicas	63
5.1.2.	Classificação, tratamento e seguimento	71
5.2.	Associação entre os dois grupos de anomalias vasculares, de acordo com a classificação de Mulliken e Glowacki, e as variáveis de estudo	77
5.3.	Análise múltipla para determinação dos fatores preditivos de realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos	88
6.	DISCUSSÃO	96
6.1.	Descrição da casuística e associação entre as variáveis de estudo e os dois grupos de anomalias vasculares	97

6.2.	Variáveis preditivas da realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos	112
7.	CONCLUSÕES	118
8.	REFERÊNCIAS	122

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Classificação das anomalias vasculares	7
Tabela 2.	Hemangiomas fragiformes e tuberosos: complicações e lesões com importância regional	15
Tabela 3.	Fatores dismórficos associados aos hemangiomas tuberosos	21
Tabela 4.	Classificação biológica das anomalias vasculares ...	43
Tabela 5.	Características das anomalias vasculares, de acordo com a classificação biológica	44
Tabela 6.	Distribuição das lesões de acordo com a classificação biológica (FINN et al. 1983)	45
Tabela 7.	Distribuição dos pacientes de acordo com as variáveis sociodemográficas (FINN et al. 1983)	46
Tabela 8.	Distribuição dos pacientes de acordo com variáveis clínicas (FINN et al. 1983)	47
Tabela 9.	Associação entre as classificações clínica e biológica	48
Tabela 10.	Diagnóstico dos pacientes excluídos da análise de associação	50
Tabela 11.	Classificação das anomalias vasculares adotada para este estudo	56
Tabela 12.	Número de pacientes segundo a idade na admissão, sexo, raça, primogênito e gemelar	65
Tabela 13.	Número de pacientes segundo a idade ao aparecimento e crescimento da lesão, ferimento, sangramento e tratamento prévio	67

Tabela 14.	Número de pacientes de acordo com os antecedentes familiares e maternos	68
Tabela 15.	Número de pacientes de acordo com as características relacionadas ao exame físico	70
Tabela 16.	Número de pacientes de acordo com a localização das lesões	71
Tabela 17.	Número de pacientes de acordo com a classificação clínica de Curado	72
Tabela 18.	Número de pacientes com Síndromes Hemangiomatosas e o tipo de anomalia vascular	73
Tabela 19.	Número de pacientes de acordo com a classificação de Mulliken e Glowacki	74
Tabela 20.	Número de pacientes de acordo com a indicação de intervenção, as modalidades terapêuticas, e seguimento	75
Tabela 21.	Associação entre tipo de anomalia vascular e idade na admissão, sexo, raça, primogênito e gemelar	78
Tabela 22.	Associação entre as variáveis de anamnese	80
Tabela 23.	Associação entre as variáveis de antecedentes familiares e maternos	81
Tabela 24.	Associação entre as variáveis de exame físico	83
Tabela 25.	Associação entre as variáveis relacionadas com o método diagnóstico, tratamento e seguimento.....	86
Tabela 26.	Associação entre a situação das lesões e intervenção terapêutica para as malformações vasculares	87

Tabela 27.	Associação entre a situação das lesões e intervenção terapêutica para os hemangiomas proliferativos	87
Tabela 28.	Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos	89
Tabela 29.	Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos	90
Tabela 30.	Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos	91
Tabela 31.	Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos	92
Tabela 32a.	Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos	93
Tabela 32b.	Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos	94
Tabela 33.	Análise múltipla dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos	95

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Hemangioma Plano em área trigeminal com malformações neuro-oculares	13
Figura 2.	Hemangiomas Fragiformes em região frontal e pálpebra superior	13
Figura 3.	Aspecto microscópico do hemangioma em proliferação (HE 240 X)	13
Figura 4.	Hemangioma Tuberoso extenso em face	13
Figura 5a.	Hemangioma Tuberoso em região geniana	16
Figura 5b.	Regressão espontânea	16
Figura 6a.	Hemangioma Tuberoso de pálpebras	16
Figura 6b.	Regressão após tratamento com interferon-alfa ..	16
Figura 7a.	Hemangioma Tuberoso - distribuição em “barba” e obstrução de vias aéreas	19
Figura 7b.	Regressão parcial e desobstrução das vias aéreas após tratamento com interferon-alfa	19
Figura 8a.	Hemangioma Cavernoso extenso em face e tronco	19
Figura 8b.	Progressão lenta das ectasias venosas	19
Figura 9.	Linfangioma cervical e de língua	22
Figura 10.	Linfangioma em pápebras superior e inferior, região geniana e lábio superior	22
Figura 11a.	Hemangioma Tuberoso extenso em membro inferior associado à plaquetopenia	22
Figura 11b.	Regressão do hemangioma após corticoterapia sistêmica	22

Figura 12a.	Hemangioma Tuberoso em pálpebras com obstrução de visão	32
Figura 12b.	Regressão após corticoterapia sistêmica	32
Figura 13a.	Hemangioma Tuberoso extenso em face	32
Figura 13b.	Regressão após tratamento com interferon-alfa	32
Figura 14a.	Hemangioma Tuberoso em pálpebra inferior e região geniana	36
Figura 14b.	Após cirurgia reparadora	36
Figura 15a.	Hemangioma Tuberoso em região cervical	36
Figura 15b.	Aspecto após ressecção cirúrgica	36
Figura 16.	Distribuição dos pacientes por faixa etária	64

1. INTRODUÇÃO

As anomalias vasculares são encontradas na literatura sob diferentes termos designativos, tais como: tumores vasculares benignos, lesões vasculares cutâneas e angiodisplasias (MULLIKEN 1988; ESTERLY 1996; REQUENA e SANGUEZA 1997).

Fazem parte de um grupo de lesões conhecidas por médicos e leigos como marcas de nascença. Segundo FISHMAN e MULLIKEN (1998), um em cada três neonatos apresentam marcas de nascença que, na maioria dos casos, são lesões pigmentadas ou anomalias vasculares. As lesões pigmentadas são as manchas mongólicas e os nevos. As anomalias vasculares, bastante freqüentes na prática pediátrica, são conhecidas genericamente como hemangiomas e linfangiomas. Em geral, são pequenas manchas ou tumores observados no período neonatal, assintomáticas, algumas sujeitas à regressão espontânea, outras aumentam progressivamente ao longo da vida do paciente. Há vários tipos de anomalias vasculares e essa diversidade dificultou o consenso quanto à sua classificação e tratamento.

Permanecem obscuros os fatores responsáveis pela gênese das anomalias vasculares, apesar do extenso material encontrado na literatura sobre este tema. Não existem estudos casos-controles para a pesquisa de fatores epidemiológicos de risco que determinem uma maior predisposição para gerar filhos com anomalias vasculares.

Cabe ao médico que trata pacientes com anomalias vasculares definir as características, diagnosticar, prognosticar e tratar.

O acompanhamento da maioria dos pacientes portadores de anomalias vasculares é iniciado pelo pediatra que, ao constatar uma

evolução inesperada, procura um serviço de referência. Nas lesões mais complexas é freqüente o comprometimento de diferentes órgãos e sistemas e, de acordo com as características de cada caso, vários especialistas podem ser consultados, dentre os quais podemos destacar: pediatra, oncologista pediátrico, cirurgião pediátrico, cirurgião vascular, cirurgião plástico, dermatologista, oftalmologista, otorrinolaringologista e radioterapeuta, entre outros.

Atualmente, o tratamento das anomalias vasculares é multidisciplinar, propiciando aos pacientes um diagnóstico mais preciso e um tratamento adequado (BROWN et al. 1998). Não existem limites precisos entre tratar e esperar. A indicação do tratamento depende do diagnóstico correto e do reconhecimento das complicações para a escolha do momento mais propício e da modalidade terapêutica.

Este trabalho pretende coletar dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes portadores de anomalias vasculares, comparar as características dos dois grupos de anomalias vasculares – hemangiomas proliferativos e malformações vasculares – e determinar os fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico – com corticóide ou interferon-alfa – para os hemangiomas proliferativos.

2. OBJETIVOS

1. Descrever as variáveis sociodemográficas, clínicas, de tratamento e evolução dos pacientes portadores de anomalias vasculares.

2. Comparar as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes portadores de anomalias vasculares, separados em dois grupos: os hemangiomas proliferativos e as malformações vasculares, de acordo com a classificação biológica de Mulliken e Glowacki.

3. Determinar os fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Apesar da grande incidência das anomalias vasculares e das inúmeras publicações sobre o tema, seus fatores etiológicos ainda permanecem incertos. A angiogênese, fenômeno que resulta na formação dos vasos sanguíneos, parece ser o evento central. É um processo complexo que se desenvolve em múltiplas etapas. É provável que fatores promotores e inibidores da angiogênese estejam envolvidos na fisiopatogenia das anomalias vasculares (FOLKMAN e KLAGSBRUN 1987).

A existência de diversos tipos de anomalias vasculares com morfologia, comportamento e prognóstico distintos torna o estudo da sua fisiopatogenia ainda mais complexo.

A maioria das anomalias vasculares são observadas no período neonatal, sugerindo que o processo se inicie durante a gestação. Além disso, são relatados casos semelhantes em pais e parentes, e ocorrência simultânea em gêmeos. Os fatores que determinam a formação destas lesões ainda não foram elucidados.

Por outro lado, a regressão espontânea após o primeiro ano de vida faz parte da evolução natural de algumas anomalias vasculares e ainda não foram descritos os fatores inibidores que interrompem a angiogênese e determinam involução da lesão.

O atraso na realização do tratamento geralmente está relacionado com a dificuldade em estabelecer o diagnóstico, em reconhecer as complicações, e o desconhecimento das possibilidades terapêuticas adequadas.

3.1. Histórico

O desconhecimento sobre a origem das marcas de nascença fez com que diversos procedimentos hediondos fossem adotados com o objetivo de impedir o desenvolvimento destas lesões, tais como queimadura com óleo quente, cauterização com ferro em brasa e injeção de água fervente. Essas medidas causavam sofrimento extremo ao paciente e, embora tivessem alguma ação sobre a lesão, promoviam seqüelas definitivas.

Os primeiros esclarecimentos para a compreensão destas lesões surgiram no final do século XIX, a partir da descrição das estruturas celulares e suas alterações morfológicas. O termo **hemangioma** foi introduzido por Fraser, em 1919, para designar a formação ou proliferação de células endoteliais. Porém, segundo REQUENA e SANGUEZA (1997), a presença de proliferação celular é a principal dificuldade em classificar anomalias vasculares. Na patologia clássica, a classificação mais comum para qualquer proliferação tecidual inclui hamartoma, malformação, hiperplasia, neoplasias benignas e malignas. Porém, de acordo com estes autores, este sistema de classificação não se aplica às anomalias vasculares cutâneas cuja evolução natural é peculiar. As lesões que evoluem com proliferação sofrem regressão espontânea.

No passado, os termos angioma, endotelioma, hemangioendotelioma, e hamartoma foram empregados por diversas classificações histopatológicas, às vezes denominando alterações morfológicas semelhantes. As classificações clínicas são regionais e se baseiam em diferentes critérios, sem um consenso.

As anomalias vasculares originam-se da célula do endotélio vascular. Analisando as características biológicas destas células, MULLIKEN e GLOWACKI (1982) propuseram a separação das anomalias vasculares em dois grupos, com o objetivo de simplificar a classificação: os **hemangiomas proliferativos** e as **malformações vasculares**

O Hospital do Câncer recebe pacientes portadores de anomalias vasculares desde sua inauguração, em 1953, e tornou-se centro de referência para o tratamento destas lesões em nosso país. A experiência adquirida ao longo dos anos permitiu elaborar uma classificação clínica e padronizar a conduta para os diferentes tipos de lesão (CURADO 1992; CAMPOS 2000). Esta classificação está difundida em nosso meio e define as anomalias vasculares mais relevantes na prática clínica (CURADO 92; CURADO e COSTA 1998; CAMPOS e CURADO 1999; CAMPOS 2000).

3.2. Classificação de Curado

A classificação dos hemangiomas proposta por CURADO (1992) foi modificada posteriormente, com o acréscimo das anomalias vasculares linfáticas, os linfangiomas, objetivando englobar em uma única classificação as anomalias vasculares cutâneas mais significativas na prática clínica (Tabela 1) (CAMPOS 2000).

Tabela 1. Classificação das Anomalias Vasculares.

Tipos de Anomalias Vasculares	
Hemangiomas Planos	
	Superficiais
	Profundos
Hemangiomas Tumoriais	
	Hemangiomas Fragiformes
	Hemangiomas Tuberosos
	Hemangiomas Cavernosos
Linfangiomas	
Síndromes Hemangiomatosas	

3.3. Descrição dos tipos de anomalias vasculares

Descreveremos, a seguir, as características dos diferentes tipos anomalias vasculares utilizando a classificação clínica das anomalias vasculares adotada em nosso serviço (Tabela 1).

3.3.1. Hemangiomas Planos

Os hemangiomas planos são também chamados de mancha em vinho do porto e, na literatura internacional, *port-wine stain* e *nevus flammeus*.

Estão presentes desde o nascimento e inicialmente são manchas planas cor de rosa ou salmão, com contornos irregulares. Durante a primeira década de vida não apresentam relevo e a extensão da lesão pode variar de poucos centímetros a grandes áreas da pele ou mucosa (FINN et al. 1983). Os hemangioma planos usualmente comprometem a face, como relata um estudo com 106 pacientes, em que todos apresentavam lesões faciais e, somente 9, lesões adicionais em outros segmentos corporais (ENJOLRAS e MULLIKEN 1993). Os hemangiomas planos de face podem representar um sério problema estético e afetar seus portadores psicologicamente (Figura 1- pág.13).

JACOBS e WALTON (1976) encontraram uma incidência de 0,3% em neonatos. No Brasil, em Belo Horizonte, PEREIRA e CONTIJO (1999) observaram, na mesma faixa etária, uma frequência de 0,9%.

MILLS et al. (1997) encontraram 7% de história familiar em 283 pacientes com hemangiomas planos.

Os hemangiomas planos fazem parte das seguintes síndromes dismórficas: Síndrome de Klippel-Trenaunay, Síndrome de Proteus e Síndrome de Sturge-Weber, que descreveremos posteriormente.

Pode ocorrer a associação de hemangioma plano na derme recobrando outras malformações mais profundas como mielomeningocele, malformações arteriais, arteriovenosas ou venosas (ESTERLY 1996).

O estudo microscópico mostra capilares maduros limitados a uma profundidade de até 0,8 mm da derme. Podem ser considerados superficiais ou profundos; os primeiros estão restritos a uma camada mais superficial da derme (REQUENA e SANGUEZA 1997).

Durante a infância, estes vasos não apresentam alterações histológicas. Porém, ocorre ectasia progressiva demonstrada pela acentuação na cor da mancha. SMOLLER e ROSEN (1986) demonstraram diminuição na densidade do tecido nervoso e um aumento na relação vaso/nervo dos hemangiomas planos, quando comparadas com tecido normal, e aventaram a possibilidade da diminuição na neuromodulação do fluxo vascular ter algum papel na patogênese destas lesões. Outro estudo com aplicação de substâncias vasoativas detectou reatividade vascular anormal, enfatizando a hipótese da redução da inervação autônoma dos vasos que formam os hemangiomas planos (LANIGAN e COTTERIL 1990).

Não há relatos de regressão espontânea (FINN et al. 1983). Pelo contrário, a partir da segunda década de vida a progressão das ectasias provoca um aumento do relevo da epiderme e hipertrofia de partes moles da região afetada (GERONIMOUS e ASHINOFF 1991).

3.3.2. Hemangiomas Tumorais

Os hemangiomas tumorais apresentam volume desde o princípio. São divididos em fragiformes, tuberosos e cavernosos.

3.3.2.1. Hemangiomas Fragiformes e Tuberosos

Os hemangiomas fragiformes e tuberosos são as anomalias vasculares mais frequentes da infância. A maioria aparece entre a primeira e a quarta semana de vida, a partir de lesões precursoras que podem estar presentes desde o nascimento, e cresce rapidamente

(SIMPSON 1959; PAYNE et al. 1966; HIDANO e NAKAJIMA 1972; FINN et al. 1983).

São mais comuns no sexo feminino, com uma taxa de 3 a 6 meninas para 1 menino (BOWERS et al. 1960; FINN et al. 1983; ENJOLRAS e GELBERT 1997).

A incidência no período neonatal varia de 0 a 2,6%. Em nosso meio, não foram observados casos de hemangiomas fragiformes ou tuberosos no período neonatal (PEREIRA e CONTIJO 1999). PRATT (1967) encontrou uma incidência de 1,1% em neonatos brancos e 1,4% em negros, em Camden – New Jersey. JACOBS e WALTON (1976) observaram uma incidência de 2,6% de hemangiomas fragiformes em neonatos, em Modesto-Califórnia. HIDANO e NAKAJIMA (1972) encontraram uma incidência de 0,8% em japoneses.

É provável que muitas das lesões precursoras não sejam reconhecidas no período neonatal. Estudos demonstraram que a incidência dos hemangiomas fragiformes e tuberosos aumenta para 10-12% em crianças com um ano de idade (HOLMDAHL 1955; JACOBS 1957).

MARGILETH e MUSELES (1965) encontraram relatos de história familiar em 10% dos casos.

Os hemangiomas fragiformes e tuberosos geralmente comprometem pele e subcutâneo e o aspecto superficial da epiderme infiltrada lembra o do morango. Porém, nem todos os hemangiomas fragiformes e tuberosos têm esse componente superficial que orienta o diagnóstico. Por outro lado, nem sempre a infiltração da derme apresenta alteração considerável de volume, podendo se assemelhar ao hemangioma plano.

O crescimento progressivo dos hemangiomas fragiformes e tuberosos, após o nascimento, é característico. Esta progressão rápida é decorrente de verdadeira proliferação de células do endotélio vascular, mediada por fatores estimuladores da angiogênese (FOLKMAN 1974).

O diagnóstico dos hemangiomas fragiformes e tuberosos é clínico (FINN et al. 1983; MULLIKEN e GLOWACKI 1984).

3.3.2.1.1. Hemangiomas Fragiformes

No caso dos hemangiomas fragiformes, a proliferação celular origina-se a partir de um broto angiogênico (CURADO 1992). Surgem durante as primeiras semanas de vida, como um pequeno ponto vermelho na pele, semelhante a uma picada de inseto. O crescimento em volume e extensão é rápido e progressivo.

Apresentam contorno com tendência circular e raramente ultrapassam 5 cm de diâmetro (Figura 2 - pág.13). A superfície infiltrada da pele ou da mucosa é frágil, podendo ulcerar e sangrar. Sob a lesão cutânea cor de vinho pode haver um componente subcutâneo mais profundo e mais extenso. Neste caso, o aspecto do conjunto foi descrito como o de um ovo frito: a mancha cutânea mais elevada representando a gema e a lesão mais profunda que transpõe os limites da mancha cutânea, representando a clara. São também chamados de *strawberry* na literatura mundial (LISTER et al. 1938).

Cerca de 80% dos casos apresentam lesão única que se localizam mais freqüentemente no segmento cefálico (60%), seguido pelo tronco (25%) e extremidades (15%) (MARGILETH e MUSELES 1965; FINN et al. 1983). Excepcionalmente podem se espalhar por toda a superfície

corpórea, constituindo o quadro de hemangiomatose. Esta forma de apresentação cutânea pode estar associada a comprometimento visceral, principalmente hepático, constituindo um quadro clínico extremamente grave com mortalidade de 54% (BERMAN e LIM 1978, COSTA et al. 2000).

3.3.2.1.2. Hemangiomas Tuberosos

Os hemangiomas tuberosos, como os fragiformes, apresentam também um crescimento rápido após o nascimento decorrente de proliferação endotelial (Figura 3 - pág.13). Diferem dos fragiformes porque surgem a partir de vários brotos angiogênicos e, ao crescer, se confluem podendo atingir grande extensão (Figura 4 - pág.13). Apresentam limites irregulares e estão mais sujeitos a complicações, tais como ferimento, sangramento, deformidades, obstrução de visão, obstrução de vias aero-digestivas e plaquetopenia. Os hemangiomas tuberosos volumosos, que evoluem com plaquetopenia por seqüestro de plaquetas em sua intimidade, caracterizam a Síndrome de Kasabach-Merritt (KASABACH e MERRITT 1940).

Após o primeiro ano de vida, estes hemangiomas sofrem regressão espontânea que, segundo LISTER et al. (1938), se completa a partir dos 5 anos de idade (Figuras 5a e 5b - pág.16). Alguns casos apresentaram involução até os 18 anos de idade (GRABB et al. 1980). No processo de regressão, as células endoteliais são substituídas por tecido fibrogorduroso.

Os critérios para analisar a evolução das lesões podem ser considerados subjetivos. Na literatura encontramos estudos que fizeram esta análise pela inspeção, como Grabb que optou por dividir os pacientes em grupos: sem-involução, involução parcial e involução completa (GRABB et al. 1980). BOWERS et al. (1960) acompanhou, por 5 anos, 140 pacientes portadores de 169 lesões tipo *strawberry nevi* (hemangioma fragiforme). Os resultados deste estudo foram: 55 lesões (32,5%) regrediram até o final do quarto ano e 72% das lesões, aos 7 anos. Podem evoluir com complicações, e foram denominados de alarmantes por ENJOLRAS et al. (1990).

Os hemangiomas fragiformes e tuberosos podem deixar seqüelas e, durante a fase de involução ou pós-involução, indica-se a cirurgia reparadora para correção das seqüelas cicatriciais e remoção do resquício fibrogorduroso.

3.3.2.1.3. Hemangiomas alarmantes

Cerca de 10-15% dos hemangiomas fragiformes e tuberosos que apresentam complicações foram chamados de hemangiomas alarmantes (*alarming hemangiomas*) por ENJOLRAS et al. (1990) e de hemangiomas que ameaçam a vida (*life-threatening hemangiomas*)

por EZEKOWITZ et al. (1992), por comprometerem funções fisiológicas e ameaçarem a vida do paciente.

As circunstâncias mais frequentemente associadas às complicações estão descritas na Tabela 2 (DROLET et al.1999).

Tabela 2. Hemangiomas fragiformes e tuberosos: complicações e lesões com importância regional.

Complicações

Úlceras

Infecção

Hemorragia

Falência cardíaca

Hemangiomas com importância regional

Múltiplas lesões cutâneas (marcadoras de lesões viscerais)

Lesões com distribuição em barba (marcadoras de lesões em vias aéreas)

Lesões que ocluem estruturas vitais

Pálpebras - obstrução da visão axial

Pavilhão auricular - obstrução da condução auditiva

Vias aéreas – comprometimento da respiração e da alimentação

Perineal – comprometimento da eliminação de urina e fezes

Lesões associadas com involução lenta ou cicatriz

Parotídea

Lábios

Ponta nasal

Anogenital

A infiltração da epiderme, freqüentemente presente nestes casos, pode favorecer a ocorrência de ferimentos e sangramento em 5% (MARGILETH e MUSELES 1965).

A obstrução da visão axial provoca ambliopia e compromete o desenvolvimento da visão binocular (ROBB 1977; STIGMAR et al. 1978). A interrupção de visão por apenas 2 semanas pode resultar em dano permanente ao sistema visual (Figuras 6a e 6b - pág.16). O efeito de massa na região periorbitária determina erros de refração (ROBB 1977). A localização nasal dificulta a passagem do ar. Mais insidiosa é a localização em vias aéreas superiores, que pode estar associada a lesões cutâneas em área de “barba” (Figuras 7a e 7b - pág.19). Os ruídos respiratórios sugerem o envolvimento de vias aéreas e neste caso, a laringoscopia direta surpreende teleangiectasias na superfície mucosa. Cerca de 60% dos pacientes com este quadro, no passado, eram submetidos à traqueostomia e a mortalidade se aproximava de 50% (FERGUSON e FLAKE 1961; BRODSKY et al. 1983; SHIKHANI et al. 1986). A localização em parótida pode causar obstrução do conduto auditivo.

A presença de grandes tumores com sangramento sugere uma associação com plaquetopenia. Este seqüestro das plaquetas caracteriza a Síndrome de Kasabach-Merritt; a evolução pode ser dramática e a mortalidade chega a 50% (KASABACH e MERRITT 1940; SHIM 1968; MARTINS 1970; BELL 1980; DAVID et al. 1983; WARRELL e KEMPIN 1985, COSTA et al. 2000).

Este grupo de hemangiomas alarmantes se beneficia com a intervenção terapêutica. Ainda assim, com todos os recursos terapêuticos disponíveis atualmente, em uma série de 20 pacientes

portadores de hemangiomas alarmantes, houve um óbito por proliferação da lesão e plaquetopenia associada, por falta de resposta ao tratamento (EZEKOWITZ et al. 1992).

3.3.3. Hemangiomas Cavernosos

Os hemangiomas cavernosos são tumores formados por ectasias venosas decorrentes de erros na morfogênese do tecido vascular. A maioria das lesões são detectadas ao nascimento ou durante o primeiro ano de vida, embora estudos epidemiológicos realizados em berçários não tenham detectado este tipo de anomalia vascular em neonatos (PRATT 1953; JACOBS e WALTON 1976; PEREIRA e CONTIJO 1999). Afetam igualmente ambos os sexos (ZWERVER et al. 1996).

A maioria das lesões localiza-se no segmento cefálico (ZWERVER et al. 1996). Podem ser superficiais ou profundos, afetando qualquer órgão ou tecido, e evoluem com ectasia progressiva (Figuras 8a e 8b - pág.19). Não regredem e devem ser tratados quando causarem sintomas ou desconforto para o paciente (FINN et al. 1983). A modalidade terapêutica mais relatada na literatura é a cirurgia (ZWERVER et al. 1996).

As ectasias venosas, quando associadas com hemangioma plano e hipertrofia do membro comprometido, caracterizam a Síndrome de Klippel-Trenaunay. Também estão presentes nas Síndromes de *Blue Rubber Bleb Nevus* (BRBN) e de Proteus, que serão descritas a seguir.

3.3.4. Linfangiomas

Os linfangiomas são tumores formados por ectasias linfáticas. Podem ser superficiais ou profundas. Os linfangiomas **superficiais** são os mais comuns. A maioria está presente ao nascimento, localizam-se em qualquer sítio anatômico, mas exibem uma predileção pelas regiões: cervical, axilar, ombro, extremidade e língua. Manifestam-se clinicamente como numerosas vesículas infiltrando pele, mucosa, ou estruturas mais profundas com menor freqüência. Os linfangiomas **profundos** são formados por grandes cistos recobertos por pele normal (Figuras 9 e 10 - pág.22). As localizações mais freqüentes são a região cervical e axilar, ocorrendo também em cavidade abdominal e torácica. As formas superficial e profunda podem estar associadas (REQUENA e SANGUEZA 1997).

Em uma revisão de 193 pacientes portadores de linfangiomas atendidos no *Hôpital Sainte-Justine*, em Montreal, no período de 1980 a 1990, houve uma discreta predominância de pacientes do sexo feminino de 1,2:1. A localização mais freqüente foi em segmento cefálico (50,3%), seguida de extremidades (18,9%) e tronco (9,2%) (HANCOCK et al. 1992).

Dentre as complicações, a mais grave é a dificuldade respiratória associada a lesões cervicais e mediastinais e a mais freqüente é a linfangite, com febre e sinais flogísticos (HANCOCK et al. 1992).

Na literatura, há relatos da ocorrência, embora rara, de involução ou até regressão completa (GRABB et al. 1980).

O tratamento consiste na remoção cirúrgica, porém a morbidade e a mortalidade podem ser fatores limitantes na sua indicação (HANCOCK et al. 1992).

3.3.5. Síndromes Hemangiomatosas

As anomalias vasculares, a maioria hemangiomas planos, cavernosos, e linfangiomas, se associam a inúmeras síndromes dismórficas (PALLER 1987; BURNS et al. 1991; ESTERLY 1996).

Algumas malformações foram recentemente relacionadas com os hemangiomas tuberosos, e as mais freqüentes podem ser vistas na Tabela 3 (DROLET et al. 1999).

Tabela 3. Fatores dismórficos associados aos Hemangiomas Tuberosos.

Fatores Dismórficos
Hemangiomas faciais extensos
Malformações de fossa posterior
Hemangiomas na região cervicofacial
Anomalias arteriais
Anomalias cardíacas
Anomalias nos olhos
Anomalias de linha média, esternal ou abdominal
Hemangiomas lombosacrais
Disrafia espinal
Anomalias urogenitais
Anomalias anogenitais

3.3.5.1. Síndrome de BRBN (*Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome*)

Esta síndrome reúne múltiplos hemangiomas cavernosos, cutâneos e viscerais, principalmente no tubo digestivo. O sangramento digestivo e a anemia são os achados clínicos e laboratoriais que levam à suspeita diagnóstica (BEAN 1958).

3.3.5.2. Síndrome de Kasabach-Merritt

A Síndrome de Kasabach-Merritt foi descrita em 1940 como uma associação entre *hemangioma capilar* e trombocitopenia (KASABACH e MERRITT 1940). As alterações hematológicas são decorrentes do aprisionamento e destruição das hemácias e das plaquetas na intimidade da massa de células endoteliais que formam o hemangioma.

A Síndrome de Kasabach-Merritt está associada a hemangiomas tuberosos extensos localizados em membros ou tronco e, eventualmente, viscerais (Figuras 11a e 11b - pág.22) (KASABACH e MERRITT 1940; SHIM 1968; MARTINS 1970; ESTERLY 1996). Geralmente o paciente está pálido, o tumor está tenso e brilhante e as petéquias e equimoses surgem espontaneamente. Este quadro estabelece-se nos primeiros meses de vida, durante a fase de maior crescimento do hemangioma. Em uma série de 74 casos, a idade média observada na admissão foi de 5 semanas (SHIM 1968).

O diagnóstico é clínico e laboratorial; em geral, a contagem de plaquetas está abaixo de 40.000 (LARSEN et al. 1987).

As melhores respostas são obtidas com tratamento sistêmico, com o corticóide e o interferon-alfa. O consumo dos elementos de coagulação é reversível; a normalização das hemácias e das plaquetas ocorre com a involução do hemangioma. Ainda assim, o tratamento deste quadro pode representar um desafio para a equipe médica. Um estudo retrospectivo, revisando os casos publicados na literatura até aquela data, calculou uma mortalidade de 20 % (SHIM 1968). Em uma análise de 6 casos tratados com diversas modalidades terapêuticas, 5 no *Johns Hopkins Hospital* e 1 no *Children's Hospital of Pittsburg*, apenas 2 casos responderam à corticoterapia (LARSEN et al. 1987; EL-DESSOUKY et al.1988).

3.3.5.3. Síndrome de Klippel-Trenaunay

Esta síndrome foi descrita por KLIPPEL e TRENAUNAY, em 1900, como uma tríade: hemangioma plano, veias varicosas e hipertrofia do membro comprometido com aumento de partes moles e osso. É mais comum unilateralmente e em membro inferior.

O hemangioma plano está presente ao nascimento e a hipertrofia é progressiva. Há alteração do sistema venoso profundo e as complicações são a tromboflebite e a celulite.

A complexidade das alterações geralmente não permite tratamento cirúrgico; a compressão protege e alivia os sintomas. Em alguns casos, surgem varicosidades mais superficiais, com sangramento espontâneo, que podem ser tratadas com ressecções parceladas.

A associação deste quadro com fístula arteriovenosa foi descrita posteriormente e passou a ser denominada como Síndrome de Parkes Weber (PARKES e WEBER 1907).

3.3.5.4. Síndrome de Maffucci

O primeiro caso foi descrito por Maffucci, em 1881, como a associação de malformações vasculares e discondroplasias, afetando mãos, pés, braços e pernas.

São malformações nas cartilagens, encurtamento e deformação nos ossos envolvidos. Nas metáfises ocorre o desenvolvimento de massas de cartilagem ossificada. As malformações vasculares são compostas por hemangiomas cavernosos, ectasias venosas, com ou sem flebolitos.

Em 20% dos casos ocorre transformação maligna para condrossarcomas. Há relatos de associação com alterações de sistema nervoso central (WILLIAMS 1980).

3.3.5.5. Síndrome de PHACE

Relatada recentemente, a Síndrome de PHACE (*Posterior fossa malformation, Hemangiomas, Arterial anomalies, Coarctation of the aorta and cardiac defects, and Eye anomalies*) é composta por diversas alterações: cutâneas, oculares, sistema nervoso central, cardíacas e aorta (FRIEDEN et al. 1996).

São hemangiomas tuberosos extensos em face, incluindo pálpebras; podem apresentar alterações de globo ocular e nervo óptico.

No sistema nervoso central encontramos malformações cerebelares e de fossa posterior (REESE et al. 1993). A avaliação do paciente com hemangiomas proliferativos tuberosos extensos em face deve incluir tomografia computadorizada de crânio e ecocardiograma.

O hemangioma extenso de face pode ser tratado com drogas sistêmicas: corticóide ou interferon-alfa.

3.3.5.6. Síndrome de Proteus

A Síndrome de Proteus assim se denomina por abranger malformações de diferentes órgãos e sistemas. Wiedemann descreveu-a com as seguintes anormalidades: hemi-hipertrofia; gigantismo de mãos, pés ou ambos; macrocrânio e outras anormalidades de esqueleto; hamartomas em partes moles; nevo verrucoso pigmentado; anormalidades viscerais; e ritmo de crescimento acelerado do paciente nos primeiros anos de vida (WIEDEMANN et al. 1983).

Desde então, outras anormalidades foram incluídas como parte desta síndrome e as mais freqüentes são: hemi-hipertrofia parcial ou completa; macrodactilia; macrocrânio, assimetrias e exostoses; massa giriforme palmar ou plantar representando nevo ou lipoma de tecido conjuntivo; nevo epidérmico linear; tumores localizados em subcutâneo, formados por tecido vascular sangüíneo, linfático ou misto; crescimento longitudinal acentuado nos primeiros anos de vida; e deformidades de esqueleto como escoliose, hipertrofia e hiperostose óssea (BIESECKER et al. 1999). Algumas destas alterações também fazem parte de outras síndromes, tais como a Síndrome de Klippel-Trenaunay, Síndrome de Maffucci, neurofibromatose e outras, mas as anormalidades

mesodérmicas, assimétricas distinguem a Síndrome de Proteus das demais.

Ao nascimento, as lesões já estão se esboçando e é possível reconhecer a natureza polimórfica da síndrome. As alterações são graves; o paciente pode estar bastante deformado. O estigma acompanha os portadores desta síndrome e a sociabilidade pode ser comprometida desde a infância.

O tratamento cirúrgico envolve a ressecção dos tumores de partes moles, amputação parcial das extremidades hipertróficas; todos os esforços devem ser feitos para minimizar o desconforto do paciente, melhorar a qualidade de vida e permitir-lhe a convivência social.

3.3.5.7. Síndrome de Sturge-Weber

É uma síndrome que envolve comprometimento ocular, neurológico e cutâneo e decorre de uma provável desordem na migração e diferenciação de tecidos originários da crista neural (ENJOLRAS et al. 1985).

A Síndrome de Sturge-Weber compreende:

- a) ectasias de leptomeninge e coróide, com ou sem calcificações;
- b) envolvimento ocular: glaucoma, hemangiomas em episclera e coróide;
- c) hemangioma plano em distribuição trigeminal.

O hemangioma plano está presente na grande maioria dos casos, comprometendo área trigeminal uni ou bilateralmente (Figura 1 - pág.13). ENJOLRAS et al. (1985), em um estudo retrospectivo de 106 casos de hemangioma plano, demonstrou que somente os pacientes cuja lesão afetava a área oftalmológica, frontal e pálpebra superior, apresentaram a Síndrome de Sturge-Weber.

O glaucoma pode se manifestar precoce ou tardiamente e estar associado à presença de hemangioma em conjuntiva e/ou episclera. Pode ocorrer descolamento de retina e heterocromia de íris (SULLIVAN et al. 1992). O comprometimento neurológico pode se manifestar como a epilepsia, retardo mental, hemiplegia e hidrocefalia; o prognóstico depende de sua gravidade.

O diagnóstico é estabelecido através da pesquisa de alterações neurológicas e oftalmológicas, com exame de fundo de olho, radiografia de crânio e tomografia computadorizada aos quais as crianças com hemangioma plano na região trigeminal devem ser submetidas (GERONEMOUS e ASHINOFF 1991).

3.4. Tratamento

Existem várias modalidades terapêuticas descritas para o tratamento das anomalias vasculares, sugerindo que nenhuma delas é totalmente eficaz para todos os casos. A escolha do tratamento é realizada de acordo com a classificação da lesão, sua história natural e prognóstico, para se obter o melhor resultado.

As modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento das anomalias vasculares serão apresentadas a seguir.

3.4.1. Conduta expectante

Existem relatos pregressos de regressão espontânea das anomalias vasculares, porém foram LISTER et al., em 1938, os primeiros a apresentarem os resultados de um estudo prospectivo da história natural dos *strawberry nevus* (hemangiomas fragiformes, na classificação de Curado). Estes autores observaram 93 lesões em 77 crianças e constataram que todas as lesões cresceram rapidamente nos primeiros meses de vida e desapareceram por volta dos 5 anos de idade. Posteriormente, outros autores confirmaram estes achados (BIVINGS 1954; BOWERS et al. 1960; MARGILETH e MUSELES 1965). A involução inicia-se com um discreto clareamento na tonalidade da lesão, diminuição do brilho, amolecimento e redução do volume.

Os estudos de MULLIKEN e GLOWACKI (1982) demonstraram que somente os hemangiomas fragiformes e tuberosos sofrem regressão espontânea. Em 85% destes casos, o tratamento inicial é expectante (Figuras 5a e 5b - pág.16). Para lesões pequenas, o melhor resultado final é aquele advindo da involução sem intervenção terapêutica.

3.4.2. Corticoterapia

As primeiras evidências da ação da corticoterapia sistêmica sobre a progressão dos hemangiomas foram detectadas no *Johns Hopkins Hospital*, quando uma criança com um hemangioma gigante e trombocitopenia recebeu corticoterapia para tratar as alterações de coagulação. O hemangioma ficou evidentemente menor e os testes de coagulação normalizaram (ZAREM e EDGERTON 1967).

Essa ação foi confirmada por outros autores e EDGERTON, em 1976, se referiu à corticoterapia como o maior avanço para o tratamento dos hemangiomas alarmantes até aquela data (ZAREM e EDGERTON 1967; FOST e ESTERLY 1968; BROWN et al. 1972; BARTOSHESKY et al. 1978).

O mecanismo de ação da corticoterapia permanece incerto. Uma das hipóteses refere-se à vaso-constricção periférica. ZWEIFACH et al. (1953) demonstraram que, em ratos adrenalectomizados, os corticóides aumentavam a sensibilidade vascular aos agentes vasoconstritores circulantes. É possível que os vasos em proliferação sejam susceptíveis a este mecanismo de ação dos esteróides. Outra hipótese refere-se à ação do corticóide inibindo o transporte e, conseqüentemente, a captação da glicose pelas células de alguns tecidos, entre eles a pele, alterando o metabolismo e diminuindo a síntese protéica (MUNCK 1971). Uma terceira hipótese refere-se aos aspectos hormonais. Foi encontrado 17β estradiol elevado em hemangiomas fragiformes e tuberosos, durante a fase de proliferação endotelial, quando comparados com os cavernosos ou planos. Estes dados sugerem relação causal entre a presença elevada de estrógeno e seus receptores específicos, na patogênese dos hemangiomas e nas respostas obtidas com a corticoterapia (SASAKI et al. 1984).

A corticoterapia está indicada para os hemangiomas alarmantes (Figuras 12a e 12b - pág.32). A prednisona é a droga preconizada, via oral. A administração parenteral, ou a infiltração local, não apresentam vantagens sobre a via oral, devendo mesmo ser evitadas.

3.4.3. Interferon

Seu emprego na terapêutica dos hemangiomas é relativamente recente. BROUTY-BOYÉ e ZETTER, em 1980, observaram que o interferon inibe a migração das células endoteliais capilares. Este efeito inibitório foi a primeira evidência de sua possível ação antiangiogênica. Demonstrou-se também que o interferon inibe a proliferação das células endoteliais (FRIESEL et al. 1987; SIDKY e BORDEN 1987). A partir da observação clínica do efeito do interferon sobre o sarcoma de Kaposi, WHITE et al. (1989) obtiveram sucesso com o uso desta droga para o tratamento de um paciente com hemangiomatose pulmonar, após falha da corticoterapia.

EZEKOWITZ et al., em 1992, publicaram os resultados do primeiro estudo prospectivo usando interferon em 20 neonatos e crianças portadoras de hemangiomas, tratadas previamente com corticóide, sem melhora. Houve resposta em 17 pacientes, com uma média de 11 meses de tratamento. Os pacientes com coagulopatia de consumo responderam rapidamente em dois terços dos casos. Porém, o critério adotado para avaliar a resposta foi subjetivo, e se considerou como “melhora óbvia” uma regressão prematura de 50% ou mais das dimensões da lesão e reversão da plaquetopenia. A interrupção da progressão da lesão também foi considerada como “resposta positiva”.

O tratamento com interferon tem sido recomendado para os hemangiomas alarmantes (Figuras 13a e 13b - pág.32) e, atualmente, é considerado a terapia de escolha para o tratamento da Síndrome de Kasabach-Merritt (GREINWALD et al. 1999).

A droga preconizada é o interferon alfa, na dosagem de 3 milhões de unidades por metro quadrado de superfície corpórea, administração diária, via subcutânea profunda ou intramuscular, por um período variável de meses, até a reversão dos sinais ou sintomas alarmantes. Este tratamento pode apresentar toxicidade transitória (BARLOW et al. 1998).

3.4.4. Laser

A introdução do laser constitui um avanço significativo no tratamento dos hemangiomas planos e das teleangiectasias. É mais eficaz em crianças ou em adultos com pele clara, portadores de lesões superficiais localizadas na face.

Os diferentes tipos de laser variam no comprimento da onda e no tempo em que os tecidos são expostos ao raio emitido. No passado o tratamento com laser de dióxido de carbono foi associado a uma alta incidência de cicatriz hipertrófica. Posteriormente, com o laser de argônio (comprimento de onda entre 490 e 514 nm), de moderada especificidade pela oxihemoglobina, obteve-se resultados razoáveis em 50% dos casos (VEDUNG e ATTERHEM 1992). Os efeitos indesejáveis ocorrem devido ao dano causado pelo calor nas estruturas da pele, levando a cicatrizes e hipopigmentação.

O laser de luz amarela, o *flashlamp-pumped pulsed dye laser* (FPPDL), traz excelentes resultados quando usado com os parâmetros adequados, promovendo cauterização seletiva de vasos ectásicos localizados a uma profundidade de até 0,5 mm na derme (WANER et al. 1992; HOLY e GERONEMUS 1992). O FPPDL emite a luz em pulsos,

com o objetivo de atingir picos de maior magnitude em um curto espaço de tempo. Os intervalos reduzem a expansão do calor, evitando danos para as estruturas adjacentes. Somente a mínima exposição, conseguida pelo FPPDL, pode garantir o confinamento da energia térmica ao vaso, provocando coagulação intravascular, com preservação de estruturas vizinhas, efeito de fototermo-hemólise seletiva. Os aparelhos mais modernos possuem um dispositivo acoplado que emite um jato de nitrogênio, cuja ação é anestésica local para dispensar a anestesia geral em crianças e adultos.

Atualmente, a especificidade do FPPDL protege a melanina e a célula epitelial normal, resultando nos melhores efeitos obtidos para o tratamento de hemangiomas planos e de teleangiectasias. É, também, indicado no tratamento dos hemangiomas fragiformes e tuberosos com o objetivo de tratar a porção mais superficial da epiderme durante a fase de proliferação. Após a involução parcial ou total, este tratamento é recomendado quando persistirem teleangiectasias.

3.4.5. Embolização

As indicações da embolização para o tratamento de anomalias vasculares são restritas.

Indica-se para os hemangiomas planos nos casos mais extensos associados a hipertrofia e ectasias venosas profundas, como no comprometimento endonasal e alveolar.

Para os hemangiomas cavernosos com componente arterial significativo, a embolização pode ser realizada no período pré-operatório, para minimizar o sangramento durante a cirurgia.

BURROWS et al. (1987) relataram bons resultados desta abordagem terapêutica para conter anomalias vasculares complicadas com hemorragias, obstrução de visão e respiratória.

Atualmente, a indicação de embolização para os hemangiomas tuberosos alarmantes diminuiu radicalmente com o sucesso do tratamento sistêmico com corticóide e interferon-alfa.

A embolização é realizada por meio da cateterização da artéria femoral. As complicações encontradas na literatura são relacionadas à necrose tecidual decorrente do procedimento. O uso de cateteres inapropriados pode causar complicações em artéria femoral.

3.4.6. Cirurgia

Nos hemangiomas planos a indicação de cirurgia está restrita às complicações como a remoção de nódulos e granulomas superficiais, e cirurgia plástica reparadora para correção da hipertrofia progressiva de lábios e gengiva.

Nos hemangiomas fragiformes ou tuberosos a cirurgia pode ser precoce, apesar da história natural de regressão. É indicada nos hemangiomas menores de 2 cm, desde que a remoção não provoque seqüelas funcionais ou estéticas e também nos hemangiomas tuberosos que durante a involução se tornem pendentes principalmente em pálpebras, nariz e lábio (HARTMAN et al. 1996; PITANGUY et al. 1996). Nos casos de hemangiomas fragiformes e tuberosos em fase de involução, o objetivo da cirurgia é remover o tecido fibrogorduroso remanescente e o excesso de pele, assim como corrigir as irregularidades e cicatrizes (Figuras 14a e 14b, 15a e 15b - pág.36).

Os hemangiomas cavernosos não sofrem involução e devem ser removidos, quando possível. Os grandes tumores, associados ou não à malformação linfática, podem necessitar ressecções parceladas.

3.4.7. Escleroterapia

A escleroterapia é indicada para os casos de hemangiomas cavernosos e linfangiomas. Utiliza-se uma substância esclerosante para atingir a intimidade da malformação, provocando a formação de trombos que evoluem para fibrose. A escleroterapia de hemangiomas muito superficiais deve ser cautelosa porque pode provocar necrose e cicatriz permanente.

O crescimento progressivo lento dos hemangiomas cavernosos pode ser contido pela escleroterapia. A infiltração de agentes esclerosantes em zonas próximas à região orbitária e periorbitária deve ser evitada porque pode comprometer a circulação dos vasos oftálmicos.

3.4.8. Crioterapia

Esta modalidade terapêutica era indicada para pequenos hemangiomas (até 0,5 cm de diâmetro). Atualmente seu uso é limitado, pois provoca seqüelas cicatriciais e hipocrômicas.

3.4.9. Compressão

Nos casos de hemangiomas cavernosos de membros, como na Síndrome de Klippel-Trenaunay, a compressão reduz o desconforto e

protege contra traumatismos. Porém, não há eficácia na compressão para redução efetiva das lesões, como arma terapêutica única.

3.4.10. Radioterapia

Durante muitos anos se acreditou que a radioterapia era uma boa opção terapêutica para o tratamento das anomalias vasculares.

WATSON e MCCARTHY, em 1940, publicaram um estudo realizado no *Memorial Hospital*, sobre 1056 pacientes, crianças e adultos, portadores de tumores vasculares sangüíneos e linfáticos. Foram comparadas as modalidades terapêuticas: excisão cirúrgica ou elétrica, crioterapia, escleroterapia e radioterapia. A radioterapia foi realizada em 68,5% dos casos. Os autores concluíram que os hemangiomas foram mais sensíveis à radioterapia e recorreram menos quando tratados precocemente, nos três primeiros meses de vida.

Atualmente, a radioterapia está contraindicada pelos efeitos colaterais graves. A irradiação da face, principalmente periorbitária, pode levar à comprometimento do cristalino, estrutura particularmente radiossensível, especialmente em crianças. Doses que normalmente não alteram qualquer outro tecido podem provocar degeneração e opacificação das fibras do cristalino, levando à catarata precoce (BEK e ZAHN 1960). LI et al. (1974) relataram 3 casos de câncer (2 casos de lipossarcoma e 1 de teratoma testicular), que evoluíram para óbito, em 4746 pacientes portadores de hemangiomas irradiados durante a infância, com um tempo médio de seguimento de 10 anos.

Portanto, o tratamento das anomalias vasculares com irradiação foi abandonado pela maioria dos centros de referência devido aos efeitos colaterais tardios.

3.4.11. Ligadura Vascular

É considerada com reservas, nos casos de fístulas arteriovenosas e nos sangramentos intensos. Após a ligadura vascular, lesões incipientes podem crescer abruptamente, devido às alterações do fluxo local, provocando dilatação dos vasos colaterais. Após ligaduras, observa-se o agravamento do quadro tumoral, com conseqüências desastrosas e, às vezes, irreparáveis.

3.5. Considerações sobre a vascularização cutânea

Há evidências de que as células endoteliais ainda estão em proliferação e rearranjo após o nascimento.

Aos 35 dias de gestação alguns componentes da vascularização já podem ser identificados na derme. Inicialmente são estruturas tubulares simples, oriundas das junções de células endoteliais, organizadas em um plano único. Posteriormente, dois planos de vasos se desenvolvem paralelamente à epiderme (JOHNSON e HOLBROOK 1989).

Com o crescimento do embrião, a densidade e complexidade dos vasos da derme em desenvolvimento vão aumentando. Durante o primeiro trimestre, longos túbulos desenvolvem-se, gerando mudanças na matrix que resultam na produção da membrana basal. No segundo

trimestre, a maturação dos vasos cutâneos prossegue. Neste período podem-se identificar, nos vasos fetais, várias substâncias mediadoras de migração e da proliferação celular (TONNESEN et al. 1985).

As arteríolas e vênulas já são identificadas em torno do quinto mês de gestação. Ao nascimento, a vascularização cutânea está formada, mas a microvasculatura, particularmente na derme subpapilar, continua a mudar e a reorganizar-se, num processo contínuo que dura meses (PERERA et al. 1970).

Recém-nascidos apresentam uma rede desordenada de capilares na derme com numerosas anastomoses e pouca ou nenhuma alça capilar (NORMAN et al. 1988). A reorganização dos vasos é contínua durante os primeiros três ou quatro meses do período pós-natal e todo o processo estará completo em torno das 17 semanas (RYAN 1983). Provavelmente não é uma coincidência que a fase proliferativa de alguns hemangiomas coincida com a período de organização ininterrupta da rede vascular no período pós-natal (ESTERLY 1996). Aos quatro meses de vida, um padrão vascular cutâneo estável estabelece-se e persiste por toda a vida.

3.6. Fatores angiogênicos

Permanecem desconhecidos até os dias de hoje os agentes causadores ou desencadeantes das anomalias vasculares, algumas evidências sugerem que a angiogênese seja o processo central (FOLKMAN 1984).

Um distúrbio neste processo fisiológico pode conceitualmente resultar na formação de coleções anormais de vasos na derme responsivos a inibidores e a promotores da angiogênese nos tecidos.

As evidências do envolvimento da angiogênese no desenvolvimento das anomalias vasculares já foram demonstradas, as células endoteliais derivadas de hemangiomas em fase de proliferação formam tubos capilares, quando colocadas em cultura de tecido (FOLKMAN 1992).

O processo da angiogênese é complexo e depende de uma seqüência de acontecimentos descrita nos estudos sobre a neovascularização dos tecidos (FOLKMAN 1974). Os mastócitos e vários componentes peptídeos e não-peptídeos fazem parte deste processo (FOLKMAN 1986).

Durante o crescimento capilar, a agregação de mastócitos estimula a migração de células endoteliais, um dos passos mais importantes na angiogênese. Os mastócitos são encontrados em grande número nos hemangiomas em proliferação (GLOWACKI e MULLIKEN e ZETTER 1982; PASIK et al. 1984).

Os compostos polipeptídeos e não-peptídeos são capazes de estimular a angiogênese. Alguns promovem neovascularização por estímulo direto na proliferação, locomoção e diferenciação de célula endotelial. Outros ativam uma célula secundária que produz fatores angiogênicos (FOLKMAN 1986). Os mastócitos e as células endoteliais dos hemangiomas em fase de proliferação coram intensamente para fator de crescimento de fibroblasto pela técnica de imunoperoxidase.

Um estudo publicado, recentemente, demonstrou que os hemangiomas em fase de proliferação apresentam altos níveis dos

fatores estimuladores da angiogênese. Neste estudo não se detectou nos hemangiomas em proliferação o inibidor endógeno da angiogênese, o interferon-beta, que está presente no tecido normal. Estes dados sugerem que o crescimento dos hemangiomas em fase de proliferação neonatal é resultado de um desequilíbrio entre os reguladores endógenos positivos e negativos da angiogênese (BIELENBERG et al. 1999).

As pesquisas sobre angiogênese também demonstraram a existência de drogas com efeito inibitório. Alguns esteróides são conhecidos como angiostáticos ou antiangiogênicos e sua ação inibitória parece existir independente de sua atividade glucocorticóide ou mineralocorticóide (FOLKMAN e INGBER 1987; FOLKMAN e SHING 1992). Além dos esteróides, outros inibidores da angiogênese foram identificados, tais como o interferon-alfa (FOLKMAN 1989).

A constatação da angiogênese nos hemangiomas em proliferação foi fundamental para advento da terapêutica com drogas sistêmicas inibidoras da migração e da proliferação endotelial, interrompendo o crescimento das lesões e induzindo a uma involução mais precoce.

3.7. Classificação biológica de Mulliken e Glowacki

MULLIKEN e GLOWACKI (1982), a partir da observação que algumas anomalias vasculares apresentam o ciclo celular alterado, propuseram a separação destas lesões em dois grupos: os **hemangiomas proliferativos** e as **malformações vasculares**. Os **hemangiomas proliferativos** apresentam verdadeira proliferação de células endoteliais, ocorre uma rápida progressão da lesão após o nascimento, seguida de regressão espontânea, a partir do segundo ano de vida. As

malformações vasculares são ectasias do tecido vascular, decorrentes de alterações na morfogênese, ocorridas durante o desenvolvimento do embrião. Esta classificação, denominada de biológica pelos autores, está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4. Classificação Biológica das Anomalias Vasculares .

Lesões Proliferativas	Malformações Vasculares
Fase proliferativa	Capilar
Fase de involução	Linfática
	Venosa
	Arterial
	Combinada

As características clínicas e celulares dos dois grupos de anomalias vasculares podem ser vistas na Tabela 5 (MULLIKEN 1988).

Tabela 5. Características das Anomalias Vasculares, de acordo com a Classificação Biológica.

Lesões Proliferativas	Malformações Vasculares
Clínicas	
Usualmente não visíveis ao nascimento, 30% presentes como uma mancha vermelha. Rápida proliferação pós-natal. Involução lenta após o primeiro ano, que se completa até os 7-10 anos. Mais frequentes nas meninas - 3:1.	Sempre presentes ao nascimento, podem não ser visíveis. Crescimento proporcional ao da criança. Podem expandir após trauma, sepsis e alterações hormonais. Masculino:Feminino - 1:1.
Celular	
Proliferação de células endoteliais, ciclo celular aumentado. Aumento dos mastócitos. Espessamento da membrana basal. Crescimento de túbulos capilares <i>in vitro</i> .	Camada única de células endoteliais, ciclo celular lento. Número de mastócitos normal. Membrana basal de espessura normal. Pequeno crescimento <i>in vitro</i> .
Hematológico	
Seqüestro de plaquetas: trombocitopenia – Síndrome de Kasabach-Merritt.	Estase venosa primária; Consumo localizado de plaquetas.
Radiológico	
Achado radiológico: massa bem delimitada, com intenso realce lobular-parenquimatoso e vasos equatoriais.	Achado radiológico: lesão difusa, sem parênquima. Baixo-fluxo: flebolitos, ectasias. Alto-fluxo: Artérias dilatadas e tortuosas, com fístulas arteriovenosas.
Esqueleto	
Efeito de massa infreqüente nos ossos adjacentes; hipertrofia rara.	Baixo-fluxo: distorção, hipertrofia ou hipoplasia. Alto-fluxo: destruição, distorção ou hipertrofia.

Finn, juntamente com os autores da classificação biológica, realizou um estudo retrospectivo aplicando a classificação biológica em 297 pacientes, com 375 lesões vasculares, acompanhados no *Children's Hospital Medical Center*. Com os dados da anamnese e do exame físico, 96% das lesões foram reclassificadas (Tabela 6) (FINN et al. 1983).

Tabela 6. Distribuição das lesões de acordo com a classificação biológica (FINN et al. 1983).

Malformações Vasculares		Hemangiomas Proliferativos	
Tipo de lesão	Nº	Tipo de lesão	Nº
Capilar	21	Fase proliferativa	127
Linfática	12	Fase de involução	171
Venosa	26		
Combinada	18		
Total	77	Total	298

Embora os resultados deste estudo não tenham sido analisados estatisticamente, os autores notaram diferenças entre os dois grupos nas variáveis: sexo, raça, história familiar, localização da lesão, tamanho da lesão, presença da lesão ao nascimento, padrão de progressão da lesão, influência da idade na involução e relação entre idade e resultado estético (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7. Distribuição dos pacientes de acordo com variáveis sociodemográficas (FINN et al. 1983).

Variável	Categoria	Malformações Vasculares		Hemangiomas Proliferativos	
		Nº	%	Nº	%
Gênero	Masculino	37	48,1	69	29,5
	Feminino	40	51,9	165	70,5
Raça	Branca	74	96,1	221	94,4
	Não branca	-	-	13	5,6
História familiar	Ausente	65	84,4	214	91,5
	Presente	12	15,6	20	8,5
Total		77	100,0	234	100,0

Tabela 8. Distribuição das lesões de acordo com variáveis clínicas (FINN et al. 1983).

Variável	Categoria	Malformações		Hemangiomas	
		Vasculares		Proliferativos	
		Nº	%	Nº	%
Idade ao aparecimento da lesão	ao nascimento	76	98,7	115	38,6
	durante o 1º mês	-	-	144	48,3
	após 1 mês	1	1,3	-	-
	sem informações	-	-	39	13,1
Ritmo de crescimento	crescimento proporcional	74	100	-	-
	crescimento rápido	-	-	287	98,0
Localização	cabeça e pescoço	23	31,1	178	59,8
	tronco	24	32,4	71	23,8
	membro superior	15	20,3	20	6,7
	membro inferior	12	16,2	29	9,7
Tamanho	até 1 cm	-	-	50	16,8
	de 1 a 3 cm	-	-	122	40,9
	maior que 3 cm	77	100	126	42,3
Seguimento	piora	2	2,6	-	-
	inalterada	43	55,8	-	-
	involução incompleta	-	-	134	45,0
	involução total s/ sequela	-	-	96	33,2
	involução total c/ sequela	-	-	63	21,1
	excisão parcial ou total	29	37,7	5	1,7
	sem informações	3	3,9	-	-
Total		77	100,0	298	100,0

Não encontramos, na literatura, estudos comparando os grupos da classificação biológica, com critérios estatísticos. Pudemos observar que a partir da divulgação da classificação biológica vários autores publicaram artigos, a maioria de revisão, considerando a classificação biológica de Mulliken e Glowacki uma inovação na abordagem destas lesões (ROHRICH e SPICER 1986; LARSEN et al. 1987; HURWITZ 1991; SILVERMAN 1991; GERONIMOUS e ASHINOFF 1991; HORST et al. 1996; ZWERVER et al. 1996; ESTERLY 1996; REQUENA e SANGUEZA 1997; BROWN et al. 1998; DROLET et al. 1999).

3.8. Associação entre as classificações clínica e biológica

É possível estabelecer paralelos entre as classificações clínica e biológica (Tabela 9).

Tabela 9. Associação entre as classificações clínica e biológica.

Classificação clínica	Classificação biológica
Hemangioma Plano	Malformação capilar
Hemangioma Fragiforme	Hemangioma proliferativo
Hemangioma Tuberoso	Hemangioma proliferativo
Hemangioma Cavernoso	Malformação venosa
Linfangioma	Malformação linfática
Síndromes Hemangiomatosas	Malformações mistas

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Casuística

Este estudo é uma análise retrospectiva de 955 casos consecutivos, admitidos para tratamento no Setor de Hemangioma do Departamento de Cirurgia Reparadora e de Pediatria do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer, em São Paulo, no período de janeiro de 1988 a dezembro de 1997.

4.1.1. Critérios de elegibilidade para o estudo

Foram elegíveis para este estudo os pacientes de 0 a 18 anos de idade portadores de anomalias vasculares que puderam ser enquadrados, dentro da classificação adotada, em: hemangioma plano, fragiforme, tuberoso, cavernoso, linfangioma e as associações.

4.1.2. Critérios de exclusão do estudo

4.1.2.1. Descrição da casuística

Excluimos do estudo os pacientes cujo diagnóstico não foi estabelecido de acordo com a classificação adotada.

Excluimos 25 casos (2,6%): 1 caso por ser maior de 18 anos e 24 casos pelo diagnóstico: 7 casos de hemangiomas que foram operados em outro serviço e não foi possível resgatar o tipo, 9 casos de granulomas piogênicos, 1 caso de cisto aneurismático, 1 caso de glioma nasal, 1 caso de nevo spider, 1 caso de hipertrofia de hemiface e 4 casos

com diagnóstico ainda não definido. Permaneceram para análise neste estudo um total de 930 casos (97,4%) de anomalias vasculares. Os dados referentes ao seguimento foram analisados para 825 casos com algum tempo de seguimento em nosso hospital.

4.1.2.2. Análise da associação entre as variáveis de estudo e os dois grupos de anomalias vasculares, de acordo com a classificação biológica de Mulliken e Glowacki

Quando analisamos a associação entre as variáveis de estudo e os grupos de anomalias vasculares excluímos os pacientes portadores de malformações vasculares e hemangiomas proliferativos, simultaneamente, num total de 7 casos (Tabela 10).

Tabela 10. Diagnóstico dos pacientes excluídos da análise de associação.

Tipos de lesão	N	%
Hemangioma Plano e Fragiforme	2	0,2
Hemangioma Plano e Tuberoso	1	0,1
Hemangioma Fragiforme e Cavernoso	2	0,2
Hemangioma Fragiforme e Linfangioma	1	0,1
Hemangioma Tuberoso e Linfangioma	1	0,1
Total	7	0,7

Quando aplicamos o teste de associação entre as variáveis referentes ao tratamento e ao seguimento, excluímos 103 pacientes que, após a consulta inicial, foram reencaminhados para a unidade de origem, e não fizeram seguimento em nosso serviço.

4.1.2.3. Análise dos fatores preditivos para tratamento sistêmico dos pacientes portadores de hemangiomas proliferativos

Considerou-se somente os 619 pacientes portadores de hemangiomas proliferativos, para a análise dos fatores preditivos para tratamento sistêmico.

4.2. Métodos

Os dados foram coletados dos prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico Estatístico (SAME) do hospital, retrospectivamente. A pesquisadora realizou o levantamento dos prontuários, o preenchimento das fichas clínicas, a digitação para o banco de dados e a análise estatística. O instrumento de coleta de informações consistiu num formulário padronizado, contendo os seguintes grupos de dados:

- nome, número do registro e número do estudo;
- demográficos (idade, gênero, grupo étnico, ordem de nascimento do paciente e gemelaridade);
- história clínica (idade ao aparecimento da lesão, ritmo de progressão da lesão, ferimento, sangramento e tratamento prévio);
- antecedentes familiares e maternos (história familiar de anomalias vasculares, uso materno de anticoncepcionais no ano que

precedeu a gestação e uso materno de medicamentos durante a gestação);

- exame loco-regional (número de lesões; extensão, profundidade e localização das lesões; presença de outras malformações associadas);
- localização (em segmento cefálico ou corpo);
- localização das lesões no corpo (membro superior, membro inferior, tronco, períneo e visceras);
- localização das lesões no segmento cefálico (couro cabeludo, frontal, pálpebra superior, pálpebra inferior, órbita, nariz, região geniana, região parotídea, lábios, cavidade oral, outras localizações na face, cervical e vias aéreas);
- comprometimento extenso da face (pelo menos uma hemiface);
- diagnóstico (método diagnóstico, exames de imagem, classificação do tipo de anomalia vascular e presença de síndromes hemangiomatosas);
- tratamento (intervenção terapêutica no início do seguimento e durante todo o seguimento);
- modalidade terapêutica (cirurgia, tratamento sistêmico, escleroterapia, embolização, laser, crioterapia, radioterapia e compressão);
- seguimento (situação e data da última informação objetiva).

4.2.1. Método propedêutico e dinâmica de atendimento

Os pacientes foram atendidos pela pesquisadora ou por outros médicos do Departamento de Cirurgia Reparadora, sob supervisão da pesquisadora.

4.2.1.1. Variáveis estudadas

1. Informações gerais

Coletamos informações gerais do paciente como idade, gênero, grupo étnico, data de nascimento, data de admissão para tratamento em nosso hospital, ordem de nascimento do paciente (primogênito ou não) e gemelaridade;

2. História clínica

- Idade do paciente ao aparecimento da lesão. Consideramos a faixa etária ao aparecimento dos primeiros indícios da lesão:
 - ao nascimento e durante o primeiro mês de vida;
 - após o 1º mês de vida;
 - informação ignorada.
- Progressão da(s) lesão(ões), considerando, para as lesões múltiplas, a maior lesão em dimensões ou a lesão com maior significado clínico. Questionamos os pacientes ou responsáveis sobre o ritmo de crescimento das lesões, considerando as seguintes opções:
 - ausente: quando não foi observado crescimento ou alteração da lesão;
 - crescimento rápido, seguindo a detecção da lesão;

- tardio, quando houve um intervalo de tempo entre a detecção e o aumento da lesão, ou crescimento progressivo lento (proporcional ao crescimento da criança);
- informação ignorada.
- Investigamos a ocorrência de ferimentos ou sangramento.
- Questionamos os pacientes sobre tratamento prévio ou não em outro hospital, como: cirurgia, corticoterapia, interferon, crioterapia, escleroterapia, laser, compressão, embolização e radioterapia.
- Coletamos antecedentes familiares e maternos: presença de casos semelhantes na família em parentes próximos (pais, tios ou avós), uso materno de anticoncepcionais no ano que precedeu a gestação e uso materno de medicamentos durante a gestação.

3. Exame loco-regional

- Número total de lesões:
 - número de lesões de 1 a 10;
 - incontáveis ou extensas (comprometendo mais de 1 segmento corpóreo);
 - informação ignorada.
- Extensão da maior lesão de acordo com as seguintes opções:
 - até 5 cm;
 - maior que 5 cm e comprometimento de todo o órgão ou víscera;
 - informação ignorada.

- Profundidade das lesões:
 - superficial: comprometendo pele, subcutâneo e/ou mucosas;
 - comprometimento profundo (associado ou não a componente superficial);
 - informação ignorada.
- Malformações associadas em outros órgãos ou sistemas.
- Distribuição nos diferentes segmentos corporais: segmento cefálico, tronco, membro superior, membro inferior, períneo e vísceras.
- Coletamos a presença de comprometimento de áreas do segmento cefálico com significado clínico ou funcional: couro cabeludo, frontal, pálpebra(s) superior(es), pálpebra(s) inferior(es), órbita, região parotídea, geniana, nariz, lábios, cavidade oral, vias aéreas, outras localizações na face e cervical.
- Lesões extensas na face: foram assinaladas como extensas as lesões que comprometiam pelo menos uma hemiface.
- Presença de ferimentos e sangramento.

4. Classificação, método diagnóstico e exames

- Classificação Clínica - estabelecida de acordo com a classificação modificada de Curado (Tabela 11). Optamos por não subdividir os hemangiomas planos em superficiais e profundos. As síndromes hemangiomatosas serão analisadas no próximo item.

Tabela 11. Classificação das Anomalias Vasculares adotada para este estudo.

Tipos de Anomalias Vasculares	
1. Hemangiomas	
	Hemangiomas Planos
	Hemangiomas Tumoriais
	Hemangiomas Fragiformes
	Hemangiomas Tuberosos
	Hemangiomas Cavernosos
2. Linfangiomas	

- Síndromes Hemangiomatosas:

Coletamos dados referentes à presença das seguintes síndromes: Síndrome de BRBN, Síndrome de Kasabach-Merritt, Síndrome de Klippel-Trenaunay, Síndrome de Maffucci, Síndrome de PHACE, Síndrome de Proteus e Síndrome de Sturge-Weber.

- Classificação Biológica – segundo a classificação de Mulliken e Glowacki (MULLIKEN e GLOWACKI 1982):
 - Malformações vasculares;
 - Hemangiomas proliferativos.
- Método diagnóstico:
 - clínico: com dados de anamnese e exame físico;
 - exames: através de exames subsidiários. Não foram analisados maiores detalhes sobre os exames de imagem realizados.

5. Tratamento

- Intervenção terapêutica inicial: quando da chegada do paciente ao nosso hospital.
- Intervenção terapêutica total.
- Tratamento cirúrgico: esta variável foi coletada como realizada ou não. Outros aspectos pertinentes ao tratamento cirúrgico não foram analisados neste estudo.
- Tratamento sistêmico: coletado como realizado ou não (com corticóide oral, 4 mg por kilograma de peso corpóreo por dia ou interferon-alfa subcutâneo, na dose de 3 milhões de unidades por metro quadrado de superfície corpórea por dia). Os aspectos mais detalhados do tratamento sistêmico não foram analisados neste estudo.
- Foram coletados dados sobre a realização de outras modalidades terapêuticas: crioterapia, escleroterapia, laser, compressão, embolização e radioterapia. Os tratamentos com laser e embolização, não disponíveis em nosso serviço, foram realizados em outro serviço durante o tempo de seguimento em nosso hospital. Não foram analisados neste estudo os aspectos mais detalhados sobre estas modalidades terapêuticas.

6. Seguimento

Coletamos dados sobre a situação da(s) lesão(ões) na última avaliação do paciente, por meio de exame clínico e análise de fotografias. A coleta de dados terminou em dezembro de 1999.

- Data da última consulta.

- Avaliação da(s) lesão(ões) na última consulta. Este item foi dividido da seguinte forma:
 - quadro inalterado;
 - progressão, piora ou recidiva;
 - involução espontânea ou melhora;
 - resolução;
 - informação ignorada.

Os pacientes foram avaliados em consultas ambulatoriais cuja frequência foi variável. Durante os primeiros meses de vida o intervalo entre as consultas foi menor devido a possibilidade de complicações nesta faixa etária. Para alguns pacientes com lesões inalteradas, assintomáticas ou em fase de regressão o acompanhamento foi anual ou a cada dois anos.

4.2.1.2. Estratégia de processamento e análise dos dados

A pesquisadora iniciou a coleta dos dados a partir de janeiro de 1999, consultando os prontuários dos pacientes no SAME. À medida que as fichas eram preenchidas registravam-se em um banco de dados, utilizando o programa para computador denominado EpiInfo, versão 6.04 (maio de 1996). As variáveis foram distribuídas em categorias, buscando-se obter o maior número de informações que pudessem ser analisadas em função do tamanho da amostra estudada e da estratégia desenvolvida para análise.

4.2.1.2.1. Análise da associação entre as variáveis de estudo e os dois grupos de lesões, de acordo com a classificação biológica de Mulliken e Glowacki

Optamos por analisar a associação das variáveis entre os dois grandes grupos de anomalias vasculares, de acordo com a classificação biológica de MULLIKEN e GLOWACKI (1982):

- Grupo de hemangiomas proliferativos: pacientes portadores de uma ou mais lesões proliferativas, ou seja, hemangiomas fragiformes e tuberosos.
- Grupo de malformações vasculares: pacientes portadores de uma ou mais lesões consideradas como malformações vasculares, ou seja, hemangiomas planos, cavernosos e linfangiomas.

Para analisar a associação entre estes dois grupos, estudamos as seguintes variáveis:

- idade na admissão: ≤ 1 ano, 1,1-5 anos, > 5 anos;
- gênero: feminino, masculino;
- raça: branca, não branca, ignorada;
- primogênito: não, sim, ignorado;
- gemelar: não, sim, ignorado;
- idade da criança ao aparecimento da lesão: ≤ 1 mês, > 1 mês, ignorada;
- ritmo de crescimento da(s) lesão(ões): inalterada, crescimento rápido, crescimento progressivo lento ou tardio, informação ignorada.
- ferimento: ausente, presente, ignorado (incluindo os achados de história e exame físico);

- sangramento: ausente, presente, ignorado (incluindo os achados de história e exame físico);
- tratamento prévio: não, sim, ignorado;
- história familiar: não, sim, ignorada;
- uso materno de anticoncepcionais no ano que precedeu a gestação: não, sim, ignorado;
- uso materno de medicamentos durante a gestação: não, sim, ignorado;
- número de lesões: únicas, múltiplas;
- extensão das lesões: ≤ 5 cm, > 5 cm, ignorada;
- profundidade das lesões: superficiais, profundas, ignorada;
- localização em segmento cefálico: não, sim;
- malformações associadas: ausentes, presentes, ignoradas;
- método diagnóstico: clínico, exames;
- exames de imagem: não, sim (quando realizado em qualquer momento do seguimento);
- intervenção terapêutica na admissão: não, sim;
- intervenção terapêutica (na admissão ou durante todo o seguimento): não, sim;
- cirurgia: não, sim;
- tratamento sistêmico: não, sim;
- situação da(s) lesão(ões) na última consulta: piora, lesão inalterada, melhora/resolução, ignorada.

4.2.1.2.2. Análise dos fatores preditivos para tratamento sistêmico dos pacientes portadores de hemangiomas proliferativos

Ao analisar o valor preditivo de cada variável em determinar a indicação e realização de tratamento sistêmico, para os hemangiomas proliferativos, consideramos variáveis sociodemográficas e clínicas, para testarmos uma a uma. Modificamos as categorias da variável idade na admissão para ≤ 1 ano e > 1 ano. Mantivemos as variáveis gênero, grupo étnico, primogênito, gemelar, história familiar, tratamento prévio, idade da criança ao aparecimento da lesão, ritmo de crescimento da(s) lesão(ões), ferimento, sangramento, número de lesões, extensão das lesões, profundidade das lesões, localização das lesões em segmento cefálico e corpo, e presença de outras malformações associadas. Posteriormente testamos os diferentes segmentos corpóreos, as diferentes localizações em segmento cefálico e a variável lesão extensa na face.

4.3. Método estatístico

A análise estatística foi realizada utilizando-se os programas de computador Epiinfo, versão 6.04 (maio de 1996), e SPSS, versão 8.0 (dezembro de 1997).

4.3.1. Análise descritiva

Realizamos a análise descritiva dos dados sociodemográficos, clínicos, do diagnóstico, do tratamento, e do seguimento.

4.3.2. Associação da frequência entre as variáveis

Ao analisar a associação entre as variáveis utilizou-se o teste do qui-quadrado. Sempre que necessário, para frequências menores que cinco ou de pequeno tamanho da amostra analisada, o teste de qui-quadrado foi substituído pelo teste exato de Fisher, evitando-se as distorções na apreciação da significância estatística. Em todas as análises, os valores exatos do “p” foram obtidos a partir da distribuição do qui-quadrado, quando aplicável, excluindo os casos da categoria ignorada de cada variável estudada.

4.3.3. Análise de regressão logística múltipla

Após análise individual de cada variável, procedeu-se à investigação dos modelos de regressão logística múltipla que contivessem valor prognóstico máximo em relação à indicação de tratamento sistêmico. Para a elaboração do modelo foi utilizada a técnica de *stepwise forward selection*. Partindo-se da variável mais significativa na análise univariada, foi-se acrescentando outras, uma a uma. A variável era retirada do modelo sempre que, na presença das outras, perdia a sua significância estatística ($p > 0,050$). Em todas as análises utilizou-se o nível de significância $\alpha = 5\%$. Utilizou-se o Teste de Regressão Logística do programa de computador SPSS – versão 8.0 (dezembro de 1997), para a realização deste teste estatístico.

5. RESULTADOS

*If you have the good fortune to command a large clinic,
remember that one of the chief duties is the tabulation
and analysis of carefully recorded experience.*

OSLER

5.1. Caracterização dos pacientes

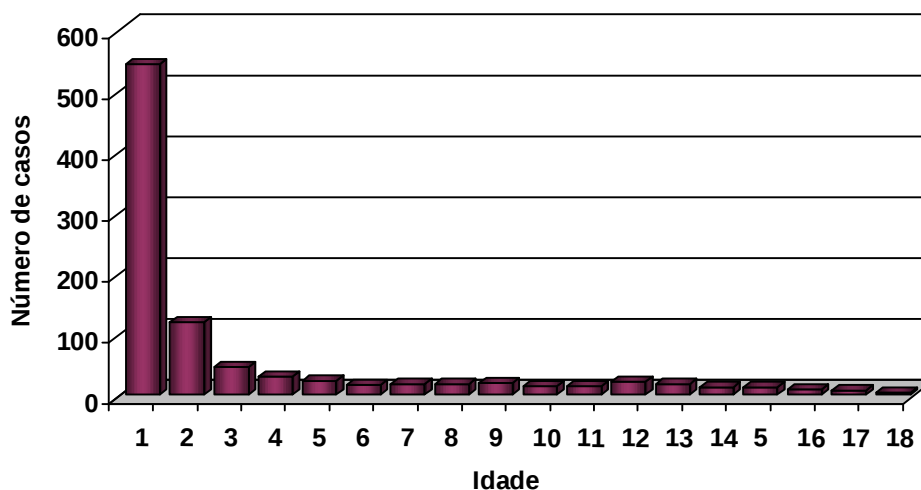
5.1.1. Variáveis sociodemográficas e clínicas

A distribuição das variáveis clínicas estudadas para os 930 pacientes está descrita nas Tabelas 12, 13, 14 e 15.

A idade na admissão variou entre 0 (7 dias) a 17,8 anos (média de 2,7 anos, com desvio padrão de 4,1 anos e mediana de 0,8 anos). A maioria dos pacientes, 542 (58,3%), estava na faixa etária menor ou igual a um ano (Tabela 12).

A distribuição segundo a idade está representada na Figura 16 (pág.64).

Figura 16 - Distribuição dos pacientes por faixa etária.



Houve predominância de pacientes do sexo feminino, em uma razão de 2,4 meninas para 1 menino. A maioria dos pacientes, 803 (86,3%), eram brancos. Entre os não brancos encontramos 4 amarelos (0,5%) e 8 negros (1,0%). Cerca de 41,5% dos pacientes eram primogênitos e 14 pacientes (1,5%) relataram serem provenientes de gestação gemelar (Tabela 12).

Tabela 12. Número de pacientes segundo a idade na admissão, gênero, raça, primogênito e gemelar.

Variável	Categoria	Nº	%
Idade na admissão	≤ 1 ano	542	58,3
	1,1 – 5 anos	214	23,0
	> 5 anos	174	18,7
Gênero	Feminino	656	70,5
	Masculino	274	29,5
Raça	Branca	803	86,3
	Não branca	124	13,4
	Ignorada	3	0,3
Primogênito	Não	468	50,3
	Sim	386	41,5
	Ignorado	76	8,2
Gemelar	Não	665	71,5
	Sim	14	1,5
	Ignorado	251	27,0
Total		930	100,0

As lesões foram observadas ao nascimento ou durante o primeiro mês de vida em 777 pacientes (83,5%). O crescimento das lesões foi rápido, a partir da sua detecção, em 635 casos (68,3%). As complicações mais freqüentes foram: ferimentos em 260 pacientes (28,0%) e sangramento em 193 (20,8%). Cento e quarenta e três pacientes (15,4%) receberam tratamento prévio antes de procurar nosso serviço e as principais modalidades terapêuticas, em ordem de freqüência, foram: cirurgia em 70 casos (8,0%), corticoterapia sistêmica em 42 (4,8%), escleroterapia em 33 (3,7%); sendo que 27 pacientes (3,0%) foram submetidos à mais de uma modalidade terapêutica (Tabela 13).

Tabela 13 . Número de pacientes segundo a idade ao aparecimento e crescimento da lesão, ferimento, sangramento e tratamento prévio.

Variável	Categoria	Nº	%
Idade ao aparecimento da lesão	≤ 1 mês	777	83,5
	> 1 mês	118	12,7
	Ignorada	35	3,8
Ritmo de crescimento da lesão	Ausente	85	9,1
	Rápido	635	68,3
	Tardio / Progressivo lento	157	16,9
	Ignorado	53	5,7
Ferimento	Ausente	562	60,4
	Presente	260	28,0
	Ignorado	108	11,6
Sangramento	Ausente	628	67,5
	Presente	193	20,8
	Ignorado	109	11,7
Tratamento prévio em outro serviço	Ausente	730	78,5
	Presente	143	15,4
	Ignorado	57	6,1
Total		930	100,0

Cento e dezesseis pacientes (12,5%) confirmaram lesões semelhantes em outros membros da família. A ingestão de anticoncepcional oral durante o ano que precedeu a gestação foi relatada por 68 mães (53,1%) e a ingestão de medicamentos durante a gestação foi confirmada por 82 mães (33,7%) (Tabela 14).

Tabela 14 . Número de pacientes de acordo com os antecedentes familiares e maternos.

Variável	Categoria	Nº	%
História Familiar	Não	634	68,2
	Sim	116	12,5
	Ignorada	180	19,3
Uso materno de anticoncepcional nos 12 meses que precedeu a gestação	Não	60	6,5
	Sim	68	7,3
	Ignorado	802	86,2
Uso materno de medicamentos durante a gestação	Não	161	17,3
	Sim	82	8,8
	Ignorado	687	73,9
Total		930	100,0

As características das lesões estão representadas nas Tabelas 15 e 16.

As lesões foram únicas na maioria dos casos, 779 (83,8%). Cinquenta e dois pacientes (5,6%) apresentaram lesões incontáveis (dezenas) ou muito extensas, comprometendo mais de um segmento corpóreo.

Pouco menos da metade dos casos, 419 (45,0%), apresentou lesão com mais de 5 cm.

As lesões superficiais, comprometendo apenas pele, subcutâneo ou mucosas, ocorreram em 756 casos (81,3%).

Malformações em outros órgãos ou sistemas foram relatadas por familiares ou detectadas durante o exame físico em 67 casos (7,2%). Os pacientes com síndrome hemangiomatosa apresentaram malformações relacionadas com o quadro, tais como, neurofibromatose (Proteus), glaucoma (Sturge-Weber), e em sistema nervoso central (Sturge-Weber e PHACE). Encontramos malformações em pacientes não-sindrômicos e as mais freqüentes foram: 7 casos de hipertrofia de partes moles ou óssea, 6 casos de malformação em sistema nervoso central, 4 casos de malformação cardíaca e 4 casos de hérnia umbilical ou inguinal.

Tabela 15 . Número de pacientes de acordo com as características relacionadas ao exame físico.

Variável	Categoria	Nº	%
Número de lesões	Uma	779	83,8
	Duas	65	7,0
	Três	25	2,7
	Quatro	7	0,8
	Cinco	1	0,1
	Sete	1	0,1
	Incontáveis ou extensas	52	5,6
Extensão das lesões	≤ 5cm	491	52,8
	> 5cm	419	45,0
	Ignorada	20	2,2
Profundidade das lesões	Superficiais	756	81,3
	Profundas	171	18,4
	Ignorada	3	0,3
Outras malformações associadas	Ausentes	840	90,3
	Presentes	67	7,2
	Ignorada	23	2,5
Total		930	100,0

As lesões estavam localizadas no segmento cefálico em 666 casos (71,6%), tronco em 189 (20,3%), membro superior em 99 (10,6%), membro inferior em 87 (9,4%), períneo em 40 (4,3%) e vísceras em 7 (0,7%) (Tabela 16).

Tabela 16. Número de pacientes de acordo com a localização das lesões.

Variável	Nº	%*
Segmento cefálico	666	71,6
Tronco	189	20,3
Membro superior	99	10,6
Membro inferior	87	9,4
Períneo	40	4,3
Vísceras	7	0,7

*Cada uma das localizações foi considerada separadamente. Alguns pacientes apresentaram lesões em duas ou mais regiões do corpo e a porcentagem foi calculada em relação aos 930 pacientes.

5.1.2. Classificação, tratamento e seguimento

O diagnóstico foi clínico em 877 casos (94,3%) e para o restante, a confirmação diagnóstica foi por meio de exames subsidiários. A distribuição dos casos, segundo a classificação clínica de Curado, está descrita na Tabela 17.

Os hemangiomas tuberosos foram os mais freqüentes, 372 casos (40,0%), seguidos pelos hemangiomas fragiformes em 239 (25,7%), hemangiomas cavernosos em 133 (14,3%), linfangiomas em 91 (9,8%), e hemangiomas planos 64 (6,9%).

Ocorreu a associação de mais de um tipo de anomalia vascular em 3,3% dos casos, e as mais freqüentes foram: 8 pacientes (0,9%) com hemangiomas fragiformes e tuberosos, 10 pacientes (1,1%) com hemangiomas planos e cavernosos, 2 pacientes (0,2%) com hemangiomas planos e linfangiomas, 4 pacientes (0,4%) com hemangiomas cavernosos e linfangiomas.

Tabela 17 . Número de pacientes de acordo com a classificação clínica de Curado.

Tipo de lesão	Nº	%
Hemangioma Plano	64	6,9
Hemangioma Fragiforme	239	25,7
Hemangioma Tuberoso	372	40,0
Hemangiomas Fragiforme e Tuberoso	8	0,9
Hemangioma Cavernoso	133	14,3
Hemangiomas Plano e Cavernoso	10	1,1
Linfangioma	91	9,8
Hemangioma Cavernoso e Linfangioma	4	0,4
Hemangioma Plano e Linfangioma	2	0,2
Outras associações	7	0,7
Total	930	100

As síndromes hemangiomatosas ocorreram em 46 casos (4,9%) e a distribuição, de acordo com o tipo de anomalia vascular, pode ser vista na Tabela 18.

Tabela 18 . Número de pacientes com Síndromes Hemangiomatosas e o tipo de anomalia vascular.

Síndromes Hemangiomatosas	Nº	%	%*
Síndrome de Kasabach-Merritt			
Hemangioma Tuberoso	6	13,0	0,6
Síndrome de Klippel-Trenaunay			
Hemangioma Cavernoso	5	10,9	1,1
Hemangioma Plano e Cavernoso	5	10,9	
Síndrome de Maffucci			
Hemangioma Cavernoso	1	2,2	0,2
Hemangioma Plano e Cavernoso	1	2,2	
Síndrome de PHACE			
Hemangioma Tuberoso	3	6,5	0,3
Síndrome de Proteus			
Hemangioma Plano	1	2,2	1,1
Hemangioma Cavernoso	1	2,2	
Linfangioma	6	13,0	
Hemangioma Plano e Linfangioma	2	4,3	
Síndrome de BRBN			
Hemangioma Cavernoso	1	2,2	0,1
Síndrome de Sturge-Weber			
Hemangioma Plano	14	30,4	1,5
Total	46	100,0	4,9

*Porcentagem calculada para o total de 930 pacientes.

Foram reclassificados 923 pacientes, segundo a classificação de Mulliken e Glowacki: 619 (67,1%) hemangiomas proliferativos e 304 (32,9%) malformações vasculares (Tabela 19).

Tabela 19 . Número de pacientes de acordo com a classificação de Mulliken e Glowacki.

Tipo de Anomalia Vascular	Nº	%
Hemangioma Fragiforme	239	25,9
Hemangioma Tuberoso	372	40,3
Fragiforme e Tuberoso	8	0,9
Total de Hemangiomas Proliferativos	619	67,1
Hemangioma Plano	64	6,9
Hemangioma Cavernoso	133	14,4
Linfangioma	91	9,9
Hemangioma Plano e Cavernoso	10	1,1
Hemangioma Cavernoso e Linfangioma	4	0,4
Hemangioma Plano e Linfangioma	2	0,2
Total de Malformações Vasculares	304	32,9
Total	923	100

A distribuição das variáveis referentes ao tratamento e ao seguimento de 825 pacientes podem ser vistas na Tabela 20.

Tabela 20 . Número de pacientes de acordo com a indicação de intervenção, as modalidades terapêuticas, e seguimento*.

Variável	Categoria	Nº	%
Intervenção terapêutica na admissão	Não	650	78,8
	Sim	175	21,2
Intervenção terapêutica total	Não	521	63,2
	Sim	304	36,8
Tratamento por modalidade terapêutica	Cirurgia	189	22,9
	Tratamento sistêmico	94	11,4
	Escleroterapia	59	7,2
	Embolização	15	1,8
	Compressão	15	1,8
	Crioterapia	8	0,9
	Laser	2	0,2
Idade na última consulta	Radioterapia	1	0,1
	≤ 5 anos	462	56,0
	> 5 anos	363	44,0
Situação da lesão na última avaliação	Piora	25	3,0
	Lesão inalterada	203	24,6
	Melhora / Resolução	578	70,1
	Sem informações	19	2,3
Total		825	100,0

*Foram excluídos os casos que não fizeram seguimento em nosso hospital.

Cento e setenta e cinco pacientes (21,2%) sofreram intervenção terapêutica na admissão. O total de pacientes, que sofreu intervenção terapêutica durante todo o tempo de acompanhamento em nosso serviço, foi de 304 (36,8%). A idade média na primeira intervenção terapêutica foi de 5,1 anos (desvio padrão de 4,8 anos) e mediana de 3,9 anos.

Dentre as modalidades terapêuticas adotadas, a mais indicada foi a cirurgia: 189 pacientes (22,9%) foram submetidos a um ou mais procedimentos cirúrgicos. A idade média na primeira cirurgia foi de 7,0 anos, desvio padrão de 4,6 anos, e mediana de 6,1 anos. Outras modalidades terapêuticas foram: tratamento sistêmico em 94 (11,4%), escleroterapia em 59 (7,2%), embolização em 15 (1,8%), compressão em 15 (1,8%), crioterapia em 8 (0,9%), laserterapia em 2 (0,2%) e radioterapia em 1 (0,1%).

O tempo médio de seguimento foi de 3 anos, com desvio padrão de 2,5 anos e mediana de 2,4 anos.

A idade na última consulta foi menor ou igual a 5 anos em 462 pacientes (56,0%) e acima de 5 anos em 363 pacientes (44,0%).

Pudemos constatar que a situação das lesões, na última consulta, foi: piora em 25 pacientes (3,0%), lesões inalteradas em 203 (24,6%), melhora ou resolução em 578 (70,1%) e 19 (2,3%) não apresentaram este dado. Não houve óbitos na nossa casuística durante o tempo de seguimento dos pacientes em nosso serviço.

5.2. Associação entre os dois grupos de anomalias vasculares, de acordo com a classificação de Mulliken e Glowacki, e as variáveis de estudo

Foi possível reclassificar 923 casos, de acordo com a classificação de Mulliken e Glowacki, sendo 304 (32,9%) **malformações vasculares** e 619 (67,1%) **hemangiomas proliferativos**. A associação entre esses dois tipos de anomalia vascular e as variáveis sociodemográficas está representada na Tabela 21. Observamos associação com as seguintes variáveis: idade da criança na admissão, gênero, primogênito e gemelar.

Na admissão, 79,2 % portadores de hemangiomas proliferativos estavam na faixa de idade menor ou igual a 1 ano, enquanto 83,9 % dos portadores de malformações vasculares eram maiores de 1 ano ($p<0,001$).

Os hemangiomas proliferativos foram mais frequentes no sexo feminino (75,6%), quando comparados com as malformações vasculares (60,5%) ($p<0,001$). Quanto a variável raça, os pacientes portadores de malformações vasculares apresentaram uma maior frequência de lesões em não brancos (16,4%) do que os hemangiomas proliferativos (11,8%) ($p=0,050$).

As malformações vasculares foram mais frequentes em pacientes primogênitos (54,0%) do que os hemangiomas proliferativos (48,5%) ($p=0,002$). Não houve associação entre grupo de anomalia vascular e a frequência de pacientes com irmãos gêmeos.

Tabela 21. Associação entre tipo de anomalia vascular e idade na admissão, gênero, raça, ordem de nascimento do paciente e gemelaridade.

Variável	Categoria	Malformações		Hemangiomas		Total	P*
		Vasculares		Proliferativos			
		Nº	%	Nº	%		
Idade na admissão	≤ 1 ano	49	16,1	490	79,2	539	< 0,001
	1,1 - 5	92	30,3	120	19,4	212	
	> 5 anos	163	53,6	9	1,4	172	
Gênero	Masculino	120	39,5	151	24,4	271	< 0,001
	Feminino	184	60,5	468	75,6	652	
Raça	Branca	253	83,3	544	87,9	797	0,050
	Não branca	50	16,4	73	11,8	123	
	Ignorada	1	0,3	2	0,3	3	
Primogênito	Não	97	31,9	286	46,2	383	0,002
	Sim	164	54,0	300	48,5	464	
	Ignorado	43	14,1	33	5,3	76	
Gemelar	Não	199	65,5	460	74,3	659	0,579
	Sim	4	1,3	10	1,6	14	
	Ignorado	101	33,2	149	24,1	250	
TOTAL		304	100,0	619	100,0	923	

* Nível descritivo do teste de associação pelo χ^2 , excluindo os pacientes com informações ignoradas.

A associação entre o tipo de anomalia vascular apresentou diferença estatística em relação a idade ao aparecimento e ritmo de crescimento da lesão, ferimento e sangramento e tratamento prévio na admissão no nosso serviço.

Os hemangiomas proliferativos foram observados ao nascimento ou durante o primeiro mês de vida com maior frequência, 549 (88,7%), do que nas malformações vasculares, 222 (73,0%) ($p<0,001$).

A maioria dos hemangiomas proliferativos, 554 (89,5%), apresentou crescimento assim que as lesões foram detectadas. Diferentemente, as malformações vasculares não apresentaram um único padrão de crescimento da lesão: em 71 casos (23,4%) não houve crescimento, em 76 (25,0%) houve crescimento rápido assim que as lesões surgiram, e em 137 (45,1%) houve crescimento progressivo lento ou proporcional ao desenvolvimento da criança ($p<0,001$).

Os ferimentos ocorreram em maior proporção nos hemangiomas proliferativos, 222 casos (35,9%), do que nas malformações vasculares, 38 casos (12,5%) ($p<0,001$). O mesmo ocorreu com sangramento, 140 casos (22,6%) nos hemangiomas proliferativos e 53 casos (17,4%) nas malformações vasculares ($p=0,039$).

As malformações vasculares sofreram tratamento prévio em outro serviço em 81 casos (26,6%), com maior frequência do que os hemangiomas proliferativos, 61 (9,9%) ($p<0,001$) (Tabela 22).

Tabela 22. Associação entre as variáveis de anamnese.

Variável	Categoria	Malformações Vasculares		Hemangiomas Proliferativos		Total	p*
		Nº	%	Nº	%		
Idade ao aparecimento	≤ 1 mês	222	73	549	88,7	771	< 0,001
	> 1 mês	71	23,4	46	7,4	117	
	Ignorada	11	3,6	24	3,9	35	
Ritmo de crescimento da lesão	Inalterada	71	23,4	13	2,1	84	< 0,001
	Crescimento rápido	76	25,0	554	89,5	630	
	Progressivo / Tardio	137	45,1	19	3,1	156	
	Ignorado	20	6,5	33	5,3	53	
Ferimento	Ausente	223	73,4	334	54,0	557	< 0,001
	Presente	38	12,5	222	35,9	260	
	Ignorado	43	14,1	63	10,1	106	
Sangramento	Ausente	221	72,7	402	65,0	623	0,039
	Presente	53	17,4	140	22,6	193	
	Ignorado	30	9,9	77	12,4	107	
Tratamento prévio	Não	206	67,8	518	83,6	724	< 0,001
	Sim	81	26,6	61	9,9	142	
	Ignorado	17	5,6	40	6,5	57	
TOTAL		304	100,0	619	100,0	923	

* Nível descritivo do teste de associação pelo χ^2 , excluindo os pacientes com informações ignoradas.

A história familiar foi confirmada por 98 pacientes (15,8%) com hemangiomas proliferativos, proporção maior do que as malformações vasculares, 17 (5,6%) ($p < 0,001$).

A associação entre as variáveis uso de anticoncepcionais pela mãe no ano que precedeu a gestação e uso de medicamentos durante a gravidez não mostrou significância entre os dois grupos de anomalias vasculares (Tabela 23).

Tabela 23. Associação entre as variáveis de antecedentes familiares e maternos.

Variável	Categoria	Malformações Vasculares		Hemangiomas Proliferativos		Total	P*
		Nº	%	Nº	%		
História Familiar	Não	204	67,1	424	68,5	628	< 0,001
	Sim	17	5,6	98	15,8	115	
	Ignorada	83	27,3	97	15,7	180	
Uso materno de anticoncepcional	Não	14	4,6	46	7,4	60	0,612
	Sim	18	5,9	48	7,8	66	
	Ignorado	272	89,5	525	84,8	797	
Uso materno de medicamentos	Não	50	16,4	110	17,8	160	0,083
	Sim	17	5,6	65	10,5	82	
	Ignorado	237	78	444	71,7	681	
Total		304	100,0	619	100,0	923	

* Nível descritivo do teste de associação pelo χ^2 , excluindo os pacientes com informações ignoradas.

A associação dos dois grupos de anomalias vasculares com as características das lesões apresentou significância para extensão e profundidade das lesões e localização em segmento cefálico ou corpo. Em relação ao número de lesões, não houve associação significativa (Tabela 24).

Os pacientes com hemangiomas proliferativos apresentaram uma proporção maior de lesões até 5 cm de diâmetro, 396 (64,0%); nos pacientes com malformações vasculares predominaram lesões maiores de 5 cm, 199 (65,5%) ($p < 0,001$).

Houve significância para a profundidade das lesões. A maioria dos pacientes com hemangiomas proliferativos, 593 casos (95,8%), apresentaram lesões superficiais, comprometendo pele, subcutâneo e mucosas. Diferentemente, os pacientes com malformações vasculares apresentaram uma distribuição equilibrada para esta variável: 157 casos (51,6%) com lesões superficiais e 145 casos (47,7%) de lesões profundas ($p < 0,001$).

A proporção de pacientes com hemangiomas proliferativos em segmento cefálico, 463 (74,8%), foi maior do que a de pacientes com malformações vasculares, 196 (64,5%) ($p < 0,001$).

A presença de outras malformações associadas foi mais freqüente nos casos de malformações vasculares, 43 casos (14,1%), do que nos hemangiomas proliferativos, 19 casos (3,1%) ($p < 0,001$).

Tabela 24. Associação entre as variáveis de exame físico.

Variável	Categoria	Malformações		Hemangiomas		Total	P*
		Vasculares		Proliferativos			
		Nº	%	Nº	%		
Número de lesões	Única	262	86,2	514	83,0	776	0,219
	Múltiplas	42	13,8	105	17,0	147	
Extensão das lesões	≤ 5cm	90	29,6	396	64,0	486	< 0,001
	> 5cm	199	65,5	218	35,2	417	
	Ignorada	15	4,9	5	0,8	20	
Profundidade das lesões	Superficiais	157	51,6	593	95,8	750	< 0,001
	Profundas	145	47,7	25	4,0	170	
	Ignorada	2	0,7	1	0,2	3	
Segmento cefálico	Ausente	108	35,5	156	25,2	264	0,001
	Presente	196	64,5	463	74,8	659	
Malformações associadas	Ausentes	250	82,2	588	95,0	838	< 0,001
	Presentes	43	14,1	19	3,1	62	
	Ignoradas	11	3,6	12	1,9	23	
Total		304	100,0	619	100,0	923	

* Nível descritivo do teste de associação pelo χ^2 , excluindo os pacientes com informações ignoradas.

Para as análises realizadas a seguir, foram excluídos os pacientes que compareceram ao nosso hospital somente na primeira consulta, para orientação diagnóstica e terapêutica, permanecendo no estudo 820 pacientes.

A associação entre as variáveis relacionadas com o método diagnóstico, a realização de exames de imagem, a indicação de intervenção na admissão, a indicação de intervenção total, cirurgia, tratamento sistêmico e situação das lesões na última avaliação podem ser vistos na Tabela 25.

A proporção de pacientes diagnosticados clinicamente foi maior nos hemangiomas proliferativos, 537 casos (98,9%), do que nos casos de malformações vasculares, 230 (83,0%) ($p < 0,001$).

As malformações vasculares sofreram mais intervenções terapêuticas na admissão, 72 casos (26,0%), quando comparadas com os hemangiomas proliferativos, 103 casos (19,0%) ($p = 0,020$). O total de intervenções indicadas durante todo o acompanhamento também foi maior no grupo de malformações vasculares, 133 casos (48,0%), do que no grupo de hemangiomas proliferativos, 170 casos (31,3%) ($p < 0,001$).

A cirurgia foi a modalidade terapêutica mais indicada. Foi mais freqüente no grupo de malformações vasculares, 94 casos (33,9%), do que no grupo de hemangiomas proliferativos, 94 casos (17,3%) ($p < 0,001$). O tratamento sistêmico com corticóide ou interferon-alfa foi mais indicado para os hemangiomas proliferativos, 86 casos (15,8%), do que para as malformações vasculares, 8 casos (2,9%) ($p < 0,001$). O período de tratamento sistêmico, com corticóide e/ou interferon-alfa, para os 86 casos de hemangiomas proliferativos, variou entre 7 e 589

dias (média de 113,9 e desvio padrão de 110,9 dias; mediana de 56 dias).

A evolução dos casos apresentou diferença estatística. A maioria das malformações vasculares, 129 casos (46,6%), apresentou lesões inalteradas e estáveis na última avaliação. Por outro lado, a maioria dos hemangiomas proliferativos, 458 casos (84,3%), apresentou lesões em involução ou resolução ($p < 0,001$).

Quando analisamos a associação entre a intervenção terapêutica e a situação das lesões na última avaliação ou consulta, para cada um dos dois grupos de anomalias, separadamente, observamos diferença estatisticamente significativa, demonstrando o impacto provocado pela intervenção terapêutica na evolução dos casos.

Para as malformações vasculares, observamos um pequeno número de casos com melhora/resolução (16,0%) no grupo sem intervenção terapêutica. No grupo submetido a tratamento, a porcentagem de casos com melhora/resolução das lesões foi maior (69,9%) ($p < 0,001$) (Tabela 26).

A intervenção terapêutica representou impacto também sobre a evolução dos pacientes com hemangiomas proliferativos. Observamos uma grande porcentagem de pacientes com melhora/resolução no grupo não tratado (79,1%), porém esta porcentagem foi ainda maior no grupo que sofreu intervenção terapêutica (95,9%) ($p < 0,001$) (Tabela 27).

Tabela 25. Associação entre as variáveis relacionadas com o método diagnóstico, tratamento e seguimento.

Variável	Categoria	Malformações		Hemangiomas		Total	P*
		Vasculares		Proliferativos			
		Nº	%	Nº	%		
Método diagnóstico	Clínico	230	83,0	537	98,9	767	< 0,001
	Exames	47	17,0	6	1,1	53	
Exames de imagem	Não	121	43,7	508	93,5	629	< 0,001
	Sim	156	56,3	35	6,5	191	
Intervenção na admissão	Não	205	74,0	440	81,0	645	0,020
	Sim	72	26,0	103	19,0	175	
Intervenção total	Não	144	52,0	373	68,7	517	< 0,001
	Sim	133	48,0	170	31,3	303	
Cirurgia	Não	183	66,1	449	82,7	632	< 0,001
	Sim	94	33,9	94	17,3	188	
Tratamento sistêmico	Não	269	97,1	457	84,2	726	< 0,001
	Sim	8	2,9	86	15,8	94	
Situação da lesão	Piora	19	6,9	6	1,1	25	< 0,001
	Lesão inalterada	129	46,6	73	13,4	202	
	Melhora / Resolução	116	41,8	458	84,4	574	
	Sem informações	13	4,7	6	1,1	19	
Total		277	100,0	543	100,0	820	

* Nível descritivo do teste de associação pelo χ^2 , excluindo os pacientes com informações ignoradas.

Tabela 26. Associação entre a situação das lesões e intervenção terapêutica para as malformações vasculares.

Variável	Categoria	Sem		Com		Total	P*
		Intervenção		Intervenção			
		Nº	%	Nº	%		
Situação da lesão	Piora	8	5,6	11	8,3	19	< 0,001
	Lesão inalterada	112	77,8	17	12,8	129	
	Melhora / resolução	23	16,0	93	69,9	116	
	Sem informações	1	0,7	12	9,0	13	
Total		144	100,0	133	100,0	277	

* Nível descritivo do teste de associação pelo χ^2 , excluindo os pacientes com informações ignoradas.

Tabela 27. Associação entre a situação das lesões e intervenção terapêutica para os hemangiomas proliferativos.

Variável	Categoria	Sem		Com		Total	p*
		Intervenção		Intervenção			
		Nº	%	Nº	%		
Situação da lesão	Piora	4	1,1	2	1,2	6	< 0,001
	Lesão inalterada	71	19,0	2	1,2	73	
	Melhora / resolução	295	79,1	163	95,9	458	
	Sem informações	3	0,8	3	1,8	6	
Total		373	100,0	170	100,0	543	

* Nível descritivo do teste de associação pelo χ^2 , excluindo os pacientes com informações ignoradas.

5.3. Análise múltipla para determinação dos fatores preditivos de realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos

A pesquisa dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico, obtidos por meio de análise univariada, está apresentada nas Tabelas 28 a 31. Foram incluídos neste estudo os 619 pacientes portadores de hemangiomas proliferativos.

Tabela 28. Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos.*

Variável	Categoria	OR _{bruta}	IC _{95%} (OR _{bruta})	p*
Idade na admissão	≤ 1 ano	1,0 (Ref.)		0,101
	> 1 ano	1,93	0,99 – 3,76	
Gênero	Masculino	1,0 (Ref.)		0,421
	Feminino	1,25	0,72 - 2,18	
Raça	Branca	1,0 (Ref.)		0,157
	Não branca	0,53	0,22 – 1,27	
Primogênito	Não	1,0 (Ref.)		0,954
	Sim	0,99	0,62 – 1,60	
Gemelar	Não	1,0 (Ref.)		0,172
	Sim	2,67	0,65 – 10,95	
História familiar	Não	1,0 (Ref.)		0,316
	Sim	1,35	0,74 – 2,47	
Tratamento prévio	Não	1,0 (Ref.)		0,038
	Sim	2,01	1,03 – 3,90	

p* Nível descritivo do teste de Wald.

Tabela 29. Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos.*

Variável	Categoria	OR _{bruta}	IC _{95%} (OR _{bruta})	p*
Idade ao aparecimento da lesão	≤ 1 mês	1,0 (Ref.)		0,038
	> 1 mês	8,23	1,12 – 60,51	
Crescimento da lesão	Inalterado	1,0 (Ref.)		0,987
	Crescimento rápido	0,94	0,20 – 4,32	
	Tardio/Progressivo	1,03	0,14 – 7,22	
Ferimento	Ausente	1,0 (Ref.)		<0,001
	Presente	2,67	1,64 – 4,33	
Sangramento	Ausente	1,0 (Ref.)		0,006
	Presente	2,01	1,21 – 3,32	

p* Nível descritivo do teste de Wald.

Tabela 30. Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos.*

Variável	Categoria	OR _{bruta}	IC _{95%} (OR _{bruta})	p*
Número de lesões	Únicas	1,0 (Ref.)		0,292
	Múltiplas	1,35	0,76 – 2,39	
Extensão das lesões	≤ 5cm	1,0 (Ref.)		< 0,001
	> 5cm	10,32	5,87 – 18,13	
Profundidade das lesões	Superficiais	1,0 (Ref.)		0,002
	Profundas	3,76	1,60 – 8,82	
Localização	Corpo	1,0 (Ref.)		0,131
	Segmento cefálico	1,55	0,87 – 2,77	
Outras malformações	Ausentes	1,0 (Ref.)		0,003
	Presentes	3,82	1,55 – 9,42	

p* Nível descritivo do teste de Wald.

Tabela 31 . Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos.*

Variável	Categoria	OR _{bruta}	IC _{95%} (OR _{bruta})	p*
Segmento cefálico	Ausente	1,0 (Ref.)		0,131
	Presente	1,55	0,87 – 2,77	
Tronco	Ausente	1,0 (Ref.)		0,496
	Presente	0,82	0,46 – 1,44	
Membro superior	Ausente	1,0 (Ref.)		0,816
	Presente	0,90	0,37 – 2,18	
Membro inferior	Ausente	1,0 (Ref.)		0,042
	Presente	2,27	1,02 – 5,04	
Períneo	Ausente	1,0 (Ref.)		0,489
	Presente	0,65	0,19 – 2,19	
Vísceras	Ausente	1,0 (Ref.)		0,354
	Presente	3,12	0,28 – 34,82	

p* Nível descritivo do teste de Wald.

A idade ao aparecimento da lesão, tratamento prévio, ferimento, sangramento, extensão e profundidade das lesões, localização em membro inferior e outras malformações associadas mostraram valor preditivo para a realização de tratamento sistêmico.

Na análise univariada, apesar de não encontrarmos a localização em segmento cefálico como preditiva para tratamento sistêmico, apresentaram significância para a realização de tratamento sistêmico, as

seguintes áreas deste segmento: pálpebra superior, pálpebra inferior, órbita, parótida, geniana, nariz, cavidade oral, vias aéreas, outras localizações na face, extensos em face e cervical (Tabelas 32a e 32b).

Tabela 32a. Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos.*

Variável	Categoria	OR _{bruta}	IC _{95%} (OR _{bruta})	p*
Couro Cabeludo	Ausente	1,0 (Ref.)		0,204
	Presente	1,50	0,80 – 2,82	
Frontal	Ausente	1,0 (Ref.)		0,214
	Presente	1,53	0,78 – 3,00	
Pálpebra superior	Ausente	1,0 (Ref.)		< 0,001
	Presente	7,09	4,17 – 12,03	
Pálpebra inferior	Ausente	1,0 (Ref.)		< 0,001
	Presente	3,73	2,05 – 6,77	
Órbita	Ausente	1,0 (Ref.)		< 0,001
	Presente	11,02	4,14 – 29,30	
Parótida	Ausente	1,0 (Ref.)		< 0,001
	Presente	3,77	2,10 – 6,77	
Geniana	Ausente	1,0 (Ref.)		0,025
	Presente	1,93	1,08 – 3,46	

p* Nível descritivo do teste de Wald.

Tabela 32b. Análise univariada dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos.*

Variável	Categoria	OR _{bruta}	IC 95% (OR _{bruta})	p*
Nariz	Ausente	1,0 (Ref.)		0,038
	Presente	1,84	1,03 – 3,28	
Lábios	Ausente	1,0 (Ref.)		0,130
	Presente	1,48	0,88 – 2,49	
Cavidade oral	Ausente	1,0 (Ref.)		< 0,001
	Presente	5,52	2,90 – 10,53	
Vias aéreas	Ausente	1,0 (Ref.)		0,001
	Presente	32,83	3,78 – 284,67	
Outras localizações na face	Ausente	1,0 (Ref.)		< 0,001
	Presente	3,68	2,10 – 6,47	
Extenso em face	Ausente	1,0 (Ref.)		< 0,001
	Presente	13,76	7,25 – 26,10	
Cervical	Ausente	1,0 (Ref.)		< 0,001
	Presente	4,11	2,08 – 8,15	

p* Nível descritivo do teste de Wald.

Posteriormente, com os resultados da análise univariada, procedemos a análise múltipla, e se mantiveram como significativas para a realização de tratamento sistêmico as seguintes variáveis: tamanho da lesão maior que 5cm, profundidade da lesão, localização em pálpebra superior e lesão extensa em face, demonstrando serem estas as variáveis independentes preditivas para a realização de tratamento sistêmico (Tabela 33).

Tabela 33 . Análise múltipla dos fatores preditivos para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos.*

Variável	Categoria	OR_{ajustada}	IC_{95%} (OR_{aj.})	p*
Tamanho da lesão	≤ 5cm	1,0 (Ref.)		< 0,001
	> 5cm	6,61	3,61 – 12,39	
Profundidade da lesão	Superficiais	1,0 (Ref.)		0,004
	Profundos	4,07	1,53 – 10,80	
Localização em pálpebra superior	Ausente	1,0 (Ref.)		<0,001
	Presente	3,70	1,95 – 7,09	
Comprometimento extenso da face	Ausente	1,0 (Ref.)		0,003
	Presente	3,08	1,44 – 6,52	

p* Nível descritivo do teste de Wald.

6. DISCUSSÃO

As anomalias vasculares apresentam grande diversidade clínica. Durante décadas, essa diversidade dificultou a identificação e a classificação dos diferentes tipos de lesões.

A partir de 1982, a classificação biológica proposta por MULLIKEN e GLOWACKI foi adotada pela maioria dos autores. Esta classificação separa as anomalias vasculares em dois grandes grupos: os **hemangiomas proliferativos** e as **malformações vasculares**. Os hemangiomas proliferativos caracterizaram-se pelo rápido crescimento seguido de regressão espontânea e as malformações vasculares caracterizam-se pela ectasia venosa, capilar ou linfática, com desenvolvimento progressivo.

Classicamente, a compreensão de uma doença começa com a observação dos pacientes para determinar os principais sinais e sintomas, evolução, e prognóstico, com a finalidade de definir o tratamento adequado e a prevenção. Estes objetivos são mais bem atingidos com uma grande casuística e por meio da análise estatística.

Até os dias de hoje, não encontramos na literatura publicações analisando, estatisticamente, os dois grupos de anomalias vasculares. Acreditamos que o estudo das características epidemiológicas e clínicas dos dois grupos poderá contribuir para melhor distingui-los.

Persistem controvérsias quanto ao tratamento das anomalias vasculares, especialmente para os hemangiomas proliferativos. Embora estas lesões regredam espontaneamente, podem evoluir com complicações (ENJOLRAS et al. 1990). Ainda não há limite preciso entre intervir e não intervir terapeuticamente; nosso estudo visa

identificar este limite pesquisando, entre as variáveis analisadas, as que determinaram a realização do tratamento sistêmico para os nossos pacientes portadores de hemangiomas proliferativos.

Discutiremos, a seguir, os dados da nossa casuística enfatizando as variáveis com significado na diferenciação entre os dois grupos de anomalias vasculares e as variáveis com valor preditivo para a realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos.

6.1. Descrição da casuística e associação entre as variáveis de estudo e os dois grupos de anomalias vasculares

Estudos retrospectivos são muito comuns na literatura e, ainda que sujeitos a ressalvas, foram fundamentais para o avanço do conhecimento médico.

O nosso estudo descritivo é uma das maiores casuísticas da literatura, considerando tratar-se de um grande número de pacientes portadores de anomalias vasculares, admitidos para um serviço de referência, por um período de tempo determinado.

Existem relatos na literatura de alguns eventos que determinaram mudanças fundamentais na abordagem das anomalias vasculares. Nas primeiras décadas do século passado, foram descritas as estruturas celulares e suas alterações morfológicas, dentre elas o hemangioma, descrito por Fraser em 1919.

Por volta de 1940 surgiram publicações relatando a involução espontânea para alguns casos, e o conceito de que o melhor tratamento é o expectante prevalece até os dias de hoje (LISTER et al. 1938; BIVINGS 1954; BOWERS et al. 1960; MARGILETH e MUSELES

1965). Paralelamente, outros grupos preconizavam radioterapia ou ligadura vascular como tratamento de escolha (WATSON e MCCARTHY 1940).

Nos anos 70, com o advento da corticoterapia e, posteriormente, com o interferon se estabeleceu uma nova opção terapêutica para conter hemangiomas em crescimento (ZAREM e EDGERTON 1967; FOST e ESTERLY 1968; BROWN et al. 1972; EDGERTON 1976).

Mas foi somente após o estudo da cinética celular das diferentes anomalias vasculares, publicado em 1982, separando as anomalias vasculares em dois grupos de lesões com comportamento distinto, é que se delineou o grupo que sofrerá involução e responderá ao tratamento sistêmico e o grupo que não regride e deverá ser tratado com outras modalidades terapêuticas. Os autores deste estudo propuseram denominar esta sistemática de classificação das anomalias vasculares como classificação biológica e sugeriram que as características clínicas diferenciam os dois grupos (MULLIKEN e GLOWACKI 1982).

Inúmeros artigos foram publicados a partir do advento da classificação biológica assimilando a nova proposta e ressaltando as diferenças entre os dois grupos, a maioria de revisão, apresentação de pequenas séries e relato de caso (ROHRICH e SPICER 1986; LARSEN et al. 1987; BURROWS et al. 1987; HURWITZ 1991; SILVERMAN 1991; GERONIMOUS e ASHINOFF 1991; HORST et al. 1996; ZWERVER et al. 1996; ESTERLY 1996; ENJOLRAS e MULLIKEN 1996; REQUENA e SANGUEZA 1997; BROWN et al. 1998; DROLET et al. 1999).

Uma publicação, que contou com a participação dos autores da classificação biológica, comparou as características entre os dois grupos de anomalias vasculares, encontrando diferenças entre eles, ainda que sem uma análise estatística (FINN et al. 1983).

No nosso serviço, adotamos a classificação clínica que permite distinguir os diferentes tipos de anomalias vasculares e orientar a conduta terapêutica (CURADO 1992; CURADO e COSTA 1998; CAMPOS e CURADO 1999; CAMPOS 2000). Porém, para que pudéssemos apresentar os nossos resultados de maneira uniforme com a literatura internacional, optamos por reclassificar os nossos casos de acordo com a classificação biológica. Estabelecemos paralelos entre a classificação adotada no nosso serviço e a classificação biológica, e não encontramos dificuldade em reclassificá-los.

A média de casos novos por ano foi de 95. Na maioria dos casos, a admissão foi durante o primeiro ano de vida. Este resultado se repete para os hemangiomas proliferativos, 79,2% foram admitidos durante o primeiro ano de vida, com média de 0,8 anos. Os pacientes com malformações vasculares foram admitidos mais tardiamente, com média 6,6 anos. Na série de 151 portadores de malformações vasculares apresentada por ZWERVER et al. (1996), a idade média foi de 3 anos, bem inferior à do nosso grupo. Talvez o atraso no encaminhamento dos nossos pacientes para um centro de referência seja devido às circunstâncias sociais de nosso país, cuja realidade é bem diferente dos países desenvolvidos.

Para todo o grupo, encontramos uma predominância de pacientes do sexo feminino, em uma razão de 2,4 meninas para 1 menino. Analisamos esta variável para os dois grupos de anomalias vasculares e

observamos que esta diferença é ainda mais acentuada nos hemangiomas proliferativos, 3:1, quando comparados com as malformações vasculares, 1,5:1. A maior frequência de hemangiomas proliferativos nos pacientes do sexo feminino coincide com os dados da literatura, cujas taxas variam de 3 a 6:1 (BOWERS et al. 1960; FINN et al. 1983; ENJOLRAS e GELBERT 1997). Porém, para as malformações vasculares, nossos resultados divergem, visto que na literatura os relatos são de igual distribuição desta lesão para ambos os sexos (FINN et al. 1983; ZWERVER et al. 1996; SULLIVAN et al. 1992).

A maioria dos nossos pacientes pertencia à raça branca, porém, devido à miscigenação de raças, é possível que pacientes mestiços tenham sido registrados como brancos ou como pardos. Encontramos 0,5% de amarelos e 1,0% de negros. Quando estudamos a variável raça e os dois grupos de anomalias vasculares, encontramos negros e amarelos nos dois grupos, porém esta incidência foi maior nas malformações vasculares. FINN et al. (1983) encontraram hemangiomas proliferativos em pacientes da raça amarela enquanto outras séries relataram a ocorrência destas mesmas lesões em neonatos negros e amarelos (PRATT 1967; HIDANO e NAKAJIMA 1972).

Encontramos 41,5% de primogênitos e 1,5% dos pacientes com irmãos gêmeos. A associação destas variáveis com o grupo de anomalia vascular foi significativa para a primeira variável citada: houve maior frequência de pacientes primogênitos entre as malformações vasculares. Não localizamos estudos comparando estas variáveis na literatura.

A maioria dos nossos pacientes (83,5%) teve suas lesões detectadas durante o primeiro mês de vida. Quando analisamos os

hemangiomas proliferativos, esta porcentagem foi 88,7%, diferente do grupo de malformações vasculares, 73,0%, com significância estatística. O estudo de FINN et al. 1983 não encontrou diferença entre os dois grupos e, praticamente, todos os casos de hemangiomas proliferativos e malformações vasculares tiveram suas lesões detectadas no período entre o nascimento e o primeiro mês de vida. É interessante notar que 98,7% das malformações vasculares foram observadas ao nascimento, muito embora estas lesões não sejam detectadas nos estudos epidemiológicos em neonatos (PRATT 1967; JACOBS e WALTON 1976; PEREIRA e CONTIJO 1999).

A evolução das lesões é uma das variáveis de maior relevância na prática clínica. Na maioria dos nossos casos (68,3%), o crescimento das lesões foi rápido, seguindo ao seu aparecimento. Uma porcentagem menor (16,9%) apresentou crescimento progressivo lento ou tardio e, em uma pequena porcentagem (9,1%), permaneceu inalterada. A associação desta variável com os dois grupos de anomalias vasculares confirmou a sua importância. Os hemangiomas proliferativos evoluíram com crescimento rápido em 89,5% e as malformações vasculares apresentaram uma diversidade clínica para esta variável: crescimento rápido em apenas 25%, lesões que permaneceram inalteradas em 23,4%, crescimento lento/progressivo ou tardio em 45,1%, semelhante a outras casuísticas (FINN et al.1983.) O padrão de crescimento rápido dos hemangiomas proliferativos é um dos motivos mais importantes para a procura de um centro de referência para tratamento. A diversidade no ritmo de crescimento das malformações vasculares traduz a heterogeneidade das lesões deste grupo — as malformações capilares, venosas e linfáticas. As malformações capilares são observadas ao

nascimento e estão associadas à hipertrofia a partir da segunda década de vida. Já para as malformações venosas e linfáticas, o crescimento é lento e progressivo, ou proporcional ao crescimento da criança; eventualmente, podem aumentar subitamente após trauma ou alterações inflamatórias. As malformações linfáticas podem aumentar de volume após sua contaminação por um processo infeccioso na área cuja drenagem linfática passa pela região da malformação. A linfangite provoca alterações inflamatórias locais que obstruem o fluxo da linfa. A resolução do quadro infeccioso pode liberar o fluxo, diminuindo momentaneamente a estase linfática, simulando uma resolução do quadro. As diferenças entre as malformações vasculares devem motivar um outro estudo mais detalhado sobre o tema.

Os ferimentos são as complicações mais freqüentes, causam dor e desconforto para o paciente, podem infectar e provocar sangramento. A cicatrização é lenta e difícil. Podem persistir durante meses quando não tratados adequadamente. Os ferimentos ocorreram em 28% dos nossos casos e somente 20,8% apresentaram sangramento.

Pudemos observar que os ferimentos foram mais presentes nos hemangiomas proliferativos (35,9%) do que nas malformações vasculares (12,5%). O sangramento também foi mais freqüente nos hemangiomas proliferativos (22,6%) do que nas malformações vasculares (17,4%). A maior freqüência destas complicações nos hemangiomas proliferativos pode ser explicada pelo tipo de evolução destas lesões. Já foi evidenciado na literatura que a distensão súbita, no período de progressão, compromete a irrigação da epiderme, dificultando o processo de cicatrização (ESTERLY 1996). Estes resultados não foram comparados porque não há relatos na literatura

que analisem a associação de ferimento e sangramento com os dois grupos de anomalias vasculares. Na nossa experiência, acreditamos serem os ferimentos os maiores causadores de desconforto para os portadores de anomalias vasculares. O comprometimento da perfusão local permite a instalação dos ferimentos e dificulta o processo de cicatrização, causando dor exacerbada eventualmente por infecção secundária.

Somente 15,4% dos pacientes deste estudo receberam alguma modalidade de tratamento prévio em outro serviço. A associação desta variável com o grupo de anomalia vascular mostrou que as malformações vasculares apresentaram uma maior frequência (26,6%) de tratamento prévio do que os hemangiomas proliferativos (9,9%). Este fato pode ser explicado pela evolução mais rápida dos hemangiomas proliferativos, cujo padrão lembra o crescimento neoplásico, determinando o encaminhamento para um serviço de referência. As malformações vasculares podem permanecer incipientes e pouco significativas por longo período, atrasando o encaminhamento. A idade média de 3 anos na admissão das malformações vasculares, observada por ZWERVER et al. (1996), confirmou um atraso no encaminhamento dos casos.

Existem relatos na literatura que confirmam a história de anomalias vasculares na família. Encontramos história familiar em 12,5% dos casos e, quando analisamos esta frequência para os dois grupos de anomalias vasculares, observamos um maior número de casos nos hemangiomas proliferativos. Estes resultados divergem dos apresentados por FINN et al. (1983) que encontraram uma maior porcentagem nas malformações vasculares. Por outro lado, SULLIVAN

et al. (1992) não encontraram pacientes com casos semelhantes na família, em uma série de 51 pacientes consecutivos portadores de hemangiomas planos tratados no *Hospital for Sick Children*, em Toronto, no período de 1980 a 1991. Ainda mais divergentes, MILLS et al. (1997) relataram que pacientes portadores de malformações capilares (hemangiomas planos) apresentaram história familiar de malformações capilares e também de hemangiomas proliferativos.

Encontramos 53,1 % de confirmação do uso de anticoncepcional pela mãe durante o ano que precedeu a gestação, porém somente 15% de todos os nossos casos foram investigados para esta variável. Algumas mães (33,7%) também confirmaram o uso de medicação durante a gestação, porém, apenas um quarto dos casos foi investigado. Portanto, nada concluímos em relação a estas duas variáveis. Porém, já mencionamos os indícios da presença de receptores de estrógeno em algumas anomalias vasculares e seria interessante a realização de um estudo epidemiológico tipo caso-controle para melhor investigar a associação das variáveis mencionadas com os grupos de anomalias vasculares. O desenvolvimento neonatal de grande parte das lesões sugere que o evento desencadeante da sua formação ocorre durante a fase embrionária.

Com referência às características das lesões, observamos fatos interessantes. As lesões foram únicas em 83,8% dos casos, de 2 a 7 lesões em 10,6%, e incontáveis ou extensas em 5,6%. Não encontramos associação entre o número de lesões e o tipo de anomalia vascular e, na literatura, não há estudos analisando esta variável. Intriga o fato de a maioria dos casos apresentar uma única lesão sugerindo que algum dos eventos desta patogênese ocorreu de forma localizada.

A variável extensão da lesão é bastante relevante para a abordagem do caso na admissão e como medida de evolução.

Não encontramos na literatura até a presente data, um método de propedêutica clínica capaz de medir objetivamente as dimensões reais de uma anomalia vascular. Muitas publicações ressaltam o emprego de fotografias seriadas para auxiliar na interpretação das modificações de cada caso. A avaliação dos nossos casos foi realizada por meio das anotações no prontuário, por ocasião da admissão, e também pela documentação fotográfica. Para isso, contamos com um excelente arquivo de imagens. Consideramos como extensão a medida em centímetros do maior diâmetro superficial da lesão, e encontramos uma igual distribuição entre as duas categorias — menor ou igual a 5 cm e maior que 5 cm. Esta distribuição não se repetiu para os dois grupos de anomalias vasculares quando analisados separadamente. A maioria dos hemangiomas proliferativos (64,0%) foi menor que 5 cm, enquanto que a maioria das malformações vasculares (65,5%) foi maior que 5 cm. O estudo de FINN et al. (1983) encontrou uma diferença entre os dois grupos ainda mais acentuada: todos os casos de malformações vasculares foram maiores que 5 cm enquanto 57% dos hemangiomas proliferativos foram menores que 3 cm.

A análise da profundidade das lesões tem uma considerável importância clínica e, independente da classificação, os hemangiomas podem ser superficiais, profundos, ou podem ter os dois componentes. São superficiais quando comprometem pele e subcutâneo; os profundos comprometem músculo, ossos, tecido nervoso, vísceras e glândulas. Adotamos este critério para os nossos casos, e 81,3% eram lesões superficiais e 18,4% eram lesões profundas. As malformações

vasculares apresentaram igual frequência de lesões superficiais e profundas, porém, a maioria dos hemangiomas proliferativos foi superficial. A maioria dos casos não foi submetida a exames subsidiários para confirmar os achados clínicos. O comprometimento superficial foi facilmente detectado à inspeção, porém a infiltração de estruturas mais profundas poderia ter sido subestimada quando não se utilizou o auxílio da imagem ou da exploração cirúrgica. Porém, acreditamos que a observação clínica permite uma boa avaliação da profundidade das lesões, por se tratarem de lesões cutâneas na maioria dos casos. Essa opinião é compartilhada por BARTON et al. (1992) que demonstraram uma correlação adequada entre a impressão clínica e os resultados da cintilografia com hemácias marcadas.

Apenas 7,2% dos nossos casos apresentaram malformações associadas em outros órgãos e sistemas. Porém, quando analisamos esta variável para os dois grupos de anomalias vasculares, observamos uma frequência maior nas malformações vasculares (14,1%) do que nos hemangiomas proliferativos (3,1%). Esta associação entre malformações do tecido vascular e de outras estruturas só aumenta a suspeita de que alterações genéticas possam estar envolvidas na gênese das anomalias vasculares e ressalta a diferença entre os dois grupos dessas lesões.

A localização das anomalias vasculares foi em segmento cefálico (71,6%), seguido pelo tronco (20,3%), membro superior (10,6%), membro inferior (9,4%), períneo (4,3%) e vísceras (0,7%). Esta localização preferencial das anomalias vasculares em segmento cefálico é evidente e justifica as publicações encontradas na literatura com o objetivo de discutir lesões deste segmento. Ao estudar a associação

entre esta variável e o tipo de anomalia vascular, observamos que a localização em segmento cefálico foi ainda mais freqüente nos hemangiomas proliferativos (74,8%) do que nas malformações vasculares (64,5%). A porcentagem de lesões que encontramos em segmento cefálico foi a mais alta da literatura, para os dois grupos. WATSON e MCCARTHY (1940) encontraram 56% dos hemangiomas proliferativos em segmento cefálico. No estudo de FINN et al. (1983), o segmento cefálico foi sede de 59% dos hemangiomas proliferativos e de 31% das malformações vasculares. ZWERVER et al. (1996) reportaram 49,6% dos pacientes com malformações vasculares em segmento cefálico.

O diagnóstico foi estabelecido clinicamente em 94,3% de todos os nossos casos. A quase totalidade dos casos de hemangiomas proliferativos foram diagnosticados clinicamente, o que não ocorreu com as malformações vasculares: 17% foram diagnosticados através de exames de imagem. Na série apresentada por ZWERVER et al. (1996) com malformações vasculares, investigaram-se com exames subsidiários 68% dos casos para o esclarecimento diagnóstico. A nossa freqüência de diagnóstico clínico para as malformações vasculares foi maior do que a encontrada na literatura e acreditamos ser possível estabelecer clinicamente o diagnóstico, na maioria dos casos, como foi demonstrado. BARTON et al. (1992) publicaram as considerações de Mulliken sobre exames radiológicos. Na opinião deste autor, os exames radiológicos de eleição para o diagnóstico diferencial em lesões de partes moles são: ultra-sonografia com Doppler, ressonância magnética, tomografia computadorizada e angiografia. A cintilografia estaria restrita à pesquisa de lesões simultâneas em outra topografia. No nosso

estudo, este exame foi solicitado principalmente para o esclarecimento diagnóstico de lesões profundas, para o diferencial entre malformações venosas e linfáticas, com bons resultados.

Foi possível reclassificar todos os nossos pacientes de acordo com a classificação de Mulliken e Glowacki, porém 3,4% dos casos foram excluídos do teste de associação entre os grupos de anomalias vasculares porque apresentaram lesões dos dois grupos, simultaneamente (MULLIKEN e GLOWACKI 1982). A classificação foi aplicada a 923 casos e encontramos 67,1% de hemangiomas proliferativos e 32,9% de malformações vasculares. Os hemangiomas proliferativos foram a maioria dos nossos casos, com uma razão de 2 para 1 caso de malformação vascular. Essa proporção foi menor do que a de 3:1 encontrada por FINN et al (1983).

Em nossa casuística, as síndromes ocorreram em 4,9%. As síndromes dismórficas foram mais freqüentes nos casos de malformações vasculares, evidenciando a suspeita do caráter embriológico do conjunto de alterações morfológicas. A freqüência da Síndrome de Sturge-Weber (1,5%) foi menor do que a encontrada por ZWERVER et al. (2,6%). Da mesma forma, encontramos apenas 1,1% de Síndrome de Klippel-Trenaunay, menos do que os 14,5% encontrados pelo estudo já mencionado. As alterações clínicas características das síndromes hemangiomatosas podem se manifestar tardiamente e é possível que os nossos resultados estejam subestimados devido à baixa média de idade dos pacientes deste estudo. O acompanhamento ambulatorial e os exames de imagem são fundamentais para o diagnóstico precoce das síndromes.

A partir dos resultados da análise estatística, comparando as variáveis sociodemográficas e clínicas, decidimos comparar as variáveis referentes ao tratamento e ao seguimento. Observamos que a conduta terapêutica foi diferente para os dois grupos de anomalias vasculares assim como a situação da lesão na última consulta, como mostram os resultados apresentados a seguir.

A maioria dos pacientes deste estudo (63,2%) não sofreu intervenção terapêutica durante todo o tempo de acompanhamento. Quando analisamos mais detalhadamente, observamos que a indicação do tratamento e a escolha da modalidade terapêutica foram diferentes para os dois grupos. A intervenção terapêutica foi mais indicada para as malformações vasculares (48,0%) do que para os hemangiomas proliferativos (31,3%), sugerindo que decidimos corretamente sobre a necessidade de intervenção. Os hemangiomas proliferativos sofrem regressão espontânea e o diagnóstico correto determinou uma menor intervenção terapêutica. Diferentemente, as malformações vasculares não sofrem regressão e a indicação de intervenção foi mais freqüente. Ainda assim, quando comparamos os nossos resultados com os da literatura, concluímos que fomos conservadores na indicação de intervenção para as malformações vasculares. No estudo de ZWERVER et al. (1996), 68% destes casos sofreram algum tipo de intervenção. O motivo que nos levou a restringir a indicação de intervenção para as malformações vasculares foi a falta de uma opção terapêutica ideal, com bons resultados, sem as altas taxas de morbidade e mortalidade que acompanham as grandes ressecções. Uma melhor análise sobre as modalidades terapêuticas que empregamos para o tratamento das anomalias vasculares deverá ser objeto de outro estudo, oportunamente.

A diversidade de modalidades terapêuticas foi grande: cirurgia em 22,9%, tratamento sistêmico em 11,4%, escleroterapia em 7,2%, embolização em 1,8%, compressão em 1,8%, crioterapia em 0,9%, laserterapia em 0,2% e radioterapia em 0,1%.

Entre as indicações de tratamento, 21,2% ocorreram na admissão, mas esta variável não apresentou diferença significativa entre os grupos de anomalias vasculares. Uma análise mais apurada demonstrou que as modalidades terapêuticas foram específicas para cada grupo. A cirurgia foi mais indicada para as malformações vasculares (33,9%) do que para os hemangiomas proliferativos. Por outro lado, o tratamento sistêmico foi mais indicado para os hemangiomas proliferativos (15,8%) do que para as malformações vasculares (2,9%). Estes resultados sugerem que foi possível reconhecer clinicamente os diferentes grupos de anomalias vasculares e, conseqüentemente, escolher corretamente as modalidades terapêuticas adequadas para cada caso.

Ao estudarmos a evolução de nossos pacientes, com dados da situação da lesão na última visita ou consulta, optamos por agrupar esta variável da seguinte forma: piora/recidiva, lesão inalterada e involução/melhora. Grande parte das publicações sobre este tema adota critério semelhante. Os resultados foram: 3% de piora/recidiva, 24,6% de lesão inalterada e 70,1% de melhora/involução para todo o grupo.

A análise desta variável entre os dois grupos mostrou haver uma diferença nítida. As lesões estavam em involução/melhora em 84,4% dos hemangiomas proliferativos e 41,8% das malformações vasculares. Estes dados se sobrepõem aos de FINN et al. (1983) que, com seguimento de 5 anos sem tratamento, relatou 100% de involução/melhora para os casos de hemangiomas proliferativos

enquanto nenhuma das malformações vasculares apresentou involução/melhora espontânea. Optamos por separar os dois grupos de anomalias vasculares em tratados e não-tratados e verificamos que os dois grupos apresentaram uma maior frequência de involução/melhora quando tratados, independente da modalidade terapêutica adotada. Não houve óbitos na nossa casuística.

Os resultados referentes à conduta terapêutica sugerem que decidimos acertadamente pela intervenção e pela escolha das modalidades terapêuticas específicas para cada um dos grupos de anomalias vasculares. Os resultados referentes ao seguimento reforçam ainda mais esta afirmação, quando constatamos que os dois grupos de lesões se encontravam em circunstâncias bem diferentes na última consulta. Os hemangiomas proliferativos, mesmo sem tratamento, apresentam involução e as malformações vasculares permanecem estacionadas ou até pioram com o passar dos anos.

Não encontramos na literatura estudos comprovando estatisticamente as diferenças clínicas entre os grupos de anomalias vasculares. Acreditamos que a maior contribuição desta análise é orientar os envolvidos no tratamento das anomalias vasculares quanto às diferenças entre os dois grupos, salientar a diversidade de tratamento e a necessidade de que a escolha entre as modalidades terapêuticas disponíveis deva estar embasada na efetividade das mesmas para cada caso. Enfatizamos que as manchas que aparecem nos primeiros dias de vida, a partir de lesões precursoras detectadas ou não, e que crescem rapidamente nos primeiras semanas de vida, infiltrando a epiderme e provocando um aspecto irregular semelhante a superfície do morango, devem ser consideradas como lesões proliferativas, independente da

classificação clínica adotada, e devem ser acompanhadas cuidadosamente. Estas lesões instalam-se num ritmo muito rápido durante os primeiros 3 meses de vida. É necessário identificar o potencial de complicações de cada lesão e iniciar o tratamento precocemente. O atraso na identificação das complicações pode acarretar morbidade e até mortalidade para os pacientes.

Com o objetivo de identificar estas circunstâncias relacionadas com a intervenção terapêutica, para os hemangiomas proliferativos, buscamos identificar as variáveis preditivas que serão discutidas a seguir.

6.2. Variáveis preditivas da realização de tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos

A conduta nas anomalias vasculares é controversa e não há unanimidade entre os autores quanto à indicação de intervenção terapêutica. A intervenção é contestada para os hemangiomas proliferativos porque a involução espontânea é inquestionável (VORA e LILLEYMAN 1992). A conduta expectante foi defendida por vários autores, que reportaram as seguintes porcentagens de regressão em 5 anos: 100% (LISTER et al. 1938), 96,2% (WALLACE 1953), 96% (WALTER 1954), 55% (SIMPSON 1959) e 98% (BOWERS et al.1960).

Embora a maioria das lesões tenha uma evolução benigna, algumas podem apresentar complicações e exigir intervenção. Encontramos na literatura várias publicações para a apresentação de

pequenas séries de lesões complicadas, enfatizando a necessidade de intervenção para os casos alarmantes.

Provavelmente, a nossa casuística represente uma população selecionada de casos mais graves, apresentando uma frequência maior de casos alarmantes. O ritmo de crescimento dos hemangiomas proliferativos é sempre rápido nos primeiros meses de vida, tanto para as pequenas quanto para as grandes lesões. Porém, as lesões extensas podem envolver estruturas vitais com velocidade alarmante. Observamos que as pálpebras, os lábios, o canal auditivo, as cartilagens nasais e outras estruturas da face podem desaparecer em poucas semanas com a progressão da lesão. Úlceras, infecção, sangramento, cicatrizes e problemas funcionais relacionados com a respiração, visão, audição, alimentação instalam-se rapidamente e podem provocar uma mortalidade considerável. Os ferimentos de lábios provocam perda de substância. As lesões em pálpebras superiores obstruem a visão, parcial ou totalmente.

A infecção e as úlceras podem ser controladas com antibióticos, ainda assim o processo de cicatrização é extremamente lento quando não associado a um tratamento específico. O argumento de muitos que defendem a não-intervenção é que a resolução espontânea irá ocorrer mesmo para lesões deformantes, porém sem intervenção terapêutica as seqüelas que vão persistir, podem ser ainda mais deformantes e incorrigíveis. Além disso, até que a involução se inicie, muitos meses vão se passar durante os quais os pais e pacientes terão que conviver com ferimentos e outras complicações que causam dor, sangramento e febre.

A presença de complicações observadas em alguns pacientes com hemangiomas proliferativos motivou inúmeras publicações sobre o tema. DROLET et al. (1999), em um artigo de revisão, relacionaram diversas condições mais freqüentemente associadas às complicações. Os primeiros relatos sobre o tratamento destes casos contavam com recursos terapêuticos causadores de graves seqüelas, como a radioterapia e a ligadura vascular (BEK e ZANH 1960). Nas últimas décadas, já dispomos de modalidades terapêuticas mais seguras. O tratamento sistêmico, com o corticóide e o interferon-alfa, inibe o crescimento dos hemangiomas proliferativos e induz o início precoce da regressão (EDGERTON 1976; ENJOLRAS et al. 1990; EZEKOWITZ et al. 1992; OHLMS et al. 1994).

Os resultados do tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos se mostraram promissores desde o início (ZAREM e EDGERTON 1967; FOST e ESTERLY 1968; BROWN et al. 1972). ZAREM e EDGERTON, em 1967, relataram o bom resultado da corticoterapia no tratamento de 7 pacientes portadores de hemangiomas alarmantes e, dez anos mais tarde, EDGERTON (1976) reavaliou a evolução destes pacientes. Na segunda publicação sobre o tema, o autor ressaltou que, mesmo com a boa resposta do tratamento sistêmico, todos os pacientes foram submetidos à cirurgia reparadora para correção de seqüelas, e ponderou que a ressecção cirúrgica na fase proliferativa poderia ter sido ainda mais deformante (ZAREM e EDGERTON 1967, EDGERTON 1976). Compartilhamos da opinião deste autor e concordamos que as lesões proliferativas em expansão devem ser contidas com os seguintes objetivos: interromper o crescimento, induzir o início precoce da involução e facilitar a cicatrização dos ferimentos.

Para estes pacientes com hemangiomas proliferativos alarmantes, o tratamento sistêmico não exclui a necessidade da cirurgia reparadora posterior, mas a extensão das deformidades será sempre maior quando o tratamento não for indicado.

Atualmente, as publicações sugerem a realização do tratamento sistêmico para os hemangiomas proliferativos complicados. Porém, não observamos relatos na literatura que estudem estatisticamente as circunstâncias envolvidas com a realização do tratamento sistêmico. A análise dos resultados do tratamento sistêmico é complexa porque muitos fatores estão envolvidos na sua indicação. Em um estudo retrospectivo, a opção de tratar baseou-se na experiência da equipe.

Em nossos casos, o tratamento sistêmico foi indicado sempre que as complicações alarmantes, já citadas, estivessem presentes. A restrição do tratamento indiscriminado, para todos os casos, é devido aos efeitos colaterais (BONN et al. 1999; DEB et al. 1999; DUBOIS et al. 1999; GREINWALD et al. 1999). Coletamos as variáveis associadas com a nossa indicação de tratamento sistêmico, objetivando distinguir entre elas as que apresentassem importância estatística. Acreditamos ser importante definir as circunstâncias que determinaram a realização de tratamento sistêmico para os nossos casos.

Para a maioria dos nossos casos (68,7%) de hemangiomas proliferativos foi adotada conduta expectante. O tratamento sistêmico foi realizado somente em 15,8% dos casos, porcentagem semelhante a de outras séries.

Dentre as variáveis sociodemográficas e clínicas, a idade na admissão, o gênero, a raça, ordem de nascimento do paciente ou gemelaridade e relato de história familiar não apresentaram

significância para a indicação de tratamento sistêmico. O ritmo de crescimento da lesão também não determinou um maior risco para tratamento sistêmico, já que praticamente todas as lesões apresentaram um comportamento semelhante, ou seja, 90% dos casos apresentaram crescimento rápido assim que as lesões foram detectadas. Dentre as características das lesões, a idade ao aparecimento, presença de ferimento, sangramento, a extensão e a profundidade das lesões foram significativas, na análise univariada, e determinaram um maior risco para tratamento sistêmico.

Ainda dentre as características das lesões, não foram preditivos para a realização de tratamento sistêmico o número de lesões e a localização em segmento cefálico ou corpo como um todo. Quando analisamos os diferentes segmentos corpóreos separadamente, detectamos um maior risco para a realização de tratamento sistêmico apenas na localização em membro inferior. Porém, a maioria dos hemangiomas proliferativos comprometeu o segmento cefálico (74,8%) e optamos por analisar algumas áreas específicas neste segmento que pudessem prever a necessidade da intervenção terapêutica. A nossa experiência pregressa no tratamento destes pacientes sugeriu que algumas localizações no segmento cefálico estavam associadas com maior frequência a complicações alarmantes. Decidimos testar a localização das lesões nas diversas áreas do segmento cefálico. Na análise univariada, apresentaram valor preditivo: pálpebra superior, pálpebra inferior, órbita, região parotídea, geniana, nariz, cavidade oral, vias aéreas, outras localizações na face, cervical e comprometimento extenso de pelo menos uma hemi-face. Não apresentaram significância o couro cabeludo, a região frontal e os lábios. Porém, na análise

múltipla, persistiram como preditivos da realização de tratamento sistêmico, o tamanho da lesão maior de 5 cm, a presença de componente profundo, a localização em pálpebra superior e o comprometimento extenso de pelo menos uma hemi-face.

O conceito de que os hemangiomas proliferativos são pequenas lesões, que regredem espontaneamente, é verdadeiro para a grande maioria dos casos, porém existem exceções. As complicações instalam-se rapidamente, causam morbidade e mortalidade, e somente uma abordagem terapêutica específica pode minimizar o sofrimento e as consequências às quais estes pacientes estarão sujeitos.

O conhecimento adquirido por meio da observação de uma grande casuística sugere características sociodemográficas e clínicas que identificam e separam os dois grupos de anomalias vasculares. Os limites entre esperar e tratar começam a ser definidos e os pacientes com características potencialmente associadas a complicações já podem ser tratados precocemente, evitando as situações de emergência e suas seqüelas.

7. CONCLUSÕES

1. O grupo de 930 pacientes portadores de anomalias vasculares, analisados neste estudo, apresentou as seguintes características:

- Sociodemográficas: houve uma maior frequência de pacientes do sexo feminino e da raça branca, metade dos pacientes eram primogênitos.

- Clínicas: as lesões foram detectadas ao nascimento ou durante o primeiro mês de vida em 90% dos casos, e o ritmo do crescimento foi rápido em um terço dos casos. As complicações mais frequentes foram ferimentos e sangramento. Predominaram as lesões únicas; na metade dos casos, as lesões foram superficiais, restritas à pele, subcutâneo e mucosa. A localização preferencial foi segmento cefálico, seguida pelo tronco, membros, períneo e vísceras.

- Diagnóstico: foi clínico na maioria absoluta dos casos. O tipo de anomalia vascular mais frequente foi o hemangioma proliferativo. As síndromes hemangiomatosas ocorreram em 5% dos casos.

- Tratamento: A conduta expectante foi adotada para dois terços dos nossos pacientes. As modalidades terapêuticas mais indicadas foram: cirurgia (22,9%), tratamento sistêmico (11,4%) e escleroterapia (7,2%).

- Evolução: O tempo médio de seguimento foi 2,7 anos e observamos lesões em involução ou resolução em dois terços dos pacientes.

2. No presente trabalho, os resultados obtidos permitem concluir que existem diferenças sociodemográficas e clínicas entre os dois grupos de anomalias vasculares — os hemangiomas proliferativos e as malformações vasculares. Os resultados confirmam as diferenças entre os dois grupos encontradas por MULLIKEN e GLOWACKI (1982), estudando as características biológicas da célula endotelial.

Observamos que:

- Das variáveis estudadas, contribuíram de maneira significativa para determinar o grupo da anomalia vascular:
 - Sociodemográficas: idade na admissão, gênero, grupo étnico, ordem de nascimento do paciente e história familiar.
 - Clínicas: idade ao aparecimento da lesão, ritmo de crescimento, ferimento, sangramento, extensão e profundidade da lesão, localização em segmento cefálico e outras malformações associadas.
- Os pacientes com **hemangiomas proliferativos** foram admitidos com idade menor ou igual a um ano, sexo feminino. Apresentaram lesões desde o primeiro mês de vida, que cresceram rapidamente assim que detectadas; como complicações, apresentaram ferimentos e sangramento. História familiar foi confirmada em 16% dos casos. As lesões foram menores que 5 cm em dois terços dos casos, superficiais, a maioria localizada em segmento cefálico. Estas características permitiram um diagnóstico clínico para a quase totalidade dos casos e determinaram intervenção terapêutica em 30%.

- Os pacientes com **malformações vasculares** foram admitidos para tratamento após o primeiro ano de vida, foram da raça negra ou amarela em 14,4% dos casos e primogênitos na metade dos casos. Apresentaram lesões desde o primeiro mês de vida, que persistiram inalteradas ou cresceram tardiamente na metade dos casos. Foram extensas, maiores que 5 cm, e atingiram estruturas profundas na metade dos casos. Podem apresentar malformações associadas e síndromes dismórficas. Os exames de imagem foram realizados para esclarecer o diagnóstico em 17% dos casos. Metade dos pacientes foram submetidos à intervenção terapêutica.
- O diagnóstico diferencial entre hemangioma proliferativo e malformação vascular é fundamental para a definição entre intervenção e não-intervenção e para a escolha da modalidade terapêutica correta.
- A intervenção terapêutica deve ser considerada para as malformações vasculares, pois estas lesões não sofrem regressão espontânea. Estas lesões não respondem às drogas sistêmicas e são tratadas com laser, cirurgia, escleroterapia, embolização e compressão.
- A intervenção terapêutica deve ser considerada para os hemangiomas proliferativos cujas características levam a comprometimento funcional ou estético — hemangiomas alarmantes — apesar da involução espontânea na sua história natural. A maioria dos

hemangiomas proliferativos em circunstâncias alarmantes são tratados com drogas sistêmicas — corticóide e interferon-alfa — durante a fase de crescimento da lesão.

- Com esta sistemática de padronização de conduta não encontramos óbitos na nossa casuística.

3. Os fatores preditivos para intervenção terapêutica com drogas sistêmicas, para os hemangiomas proliferativos, foram:

- na análise univariada: idade ao aparecimento da lesão, ferimento, sangramento, extensão e profundidade da lesão, localização em membro inferior e as seguintes localizações em segmento cefálico: pálpebra superior, pálpebra inferior, órbita, região parotídea, geniana, nariz, cavidade oral, vias aéreas, outras localizações na face, cervical e ainda pacientes com comprometimento extenso de pelo menos uma hemi-face.

- na análise múltipla: a extensão da lesão e profundidade da lesão, localização em pálpebra superior e comprometimento extenso da face.

8. REFERÊNCIAS

Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB, Barnes PD, MacDonald D, Folkman J, Ezekowitz RA. Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. **J Pediatr** 1998; 132:527-30.

Barton DJ, Miller JH, Allwright SJ, Sloan GM. Distinguishing soft-tissue hemangiomas from vascular malformations using technetium-labeled red blood cell scintigraphy. **Plast Reconstr Surg** 1992; 89:53-5.

Bartoshesky LE, Bull M, Feingold M. Corticosteroid treatment of cutaneous hemangiomas: how effective? **Clin Pediatr** 1978; 17:625-38.

Bean WB. Vascular spiders and related lesions of the skin. **Springfield: Charles C. Thomas**; 1958: 178-85.

Bek V, Zahn K. Cataract as a late sequel of contact roentgen therapy of angiomas in children. **Acta Radiol** 1960; 54:443-8.

Bell R. Disseminated intravascular coagulation. **Johns Hopkins Med J** 1980; 146:289-99.

Berman, B, Lim HWP. Current cutaneous and hepatic hemangiomata in infancy: report of a case and a review of the literature. **J Dermatol Surg Oncol** 1978; 4:869-73.

Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R, Mulliken JB, Folkman J, Fidler IJ. Progressive growth of infantile cutaneous hemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversely correlated with expression of the endogenous angiogenesis inhibitor, IFN-beta. **Int J Oncol** 1999; 14:401-8.

Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham Jr JM, Viljoen DL, Cohen Junior MM. Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. **Am J Med Gen** 1999; 84:389-94.

Bivings L. Spontaneous regression of angiomas in children. **J Pediatr** 1954; 45:643-7.

Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroids therapy for problematic hemangioma. **Plast Reconstr Surg** 1999; 104:1616-23.

Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM. The natural history of the strawberry nevus. **Arch Dermatol** 1960; 82:667-80.

Brodsky L, Yoshpe N, Ruben RJ. Clinical-pathological correlates of congenital subglottic hemangiomas. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1983; 92:4-18.

Brouty-Boyé D, Zetter BR. Inhibition of cell motility by interferon. **Science** 1980; 208:516-8.

Brown Jr SH, Neerhout RC, Fonkalsrud EW. Prednisone therapy in the management of large hemangiomas in infants and children. **Surgery** 1972; 71:168-73.

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

Burns AJ, Kaplan LC, Mulliken JB. Is there an association between hemangioma and syndromes with dysmorphic features? **Pediatrics** 1991; 88: 1257-67.

Burrows PE, Lasjaunias PL, Brugge KGT, Flodmark O. Urgent and emergent embolization of lesions of the head and neck in children: indications and results. **Pediatrics** 1987; 80:386-94.

Campos HGA, Curado JH. Hemangiomas e Linfangiomas. In: Lopes A, editor. **Sarcomas de partes moles**. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999. p.567-82.

Campos HGA. Tumores vasculares. In: Camargo B, Lopes LF, editores. **Pediatria oncológica. noções fundamentais para o pediatra**. São Paulo: Lemar; 2000. p.201-13.

Costa CML, Rodrigues KES, Campos HGA, Gibelli N, Ayoub A, Massami K, Sredni ST, Camargo B. Hemangioma hepático. **J Pediatr** 2000; 76:87-90.

Curado JH. Tratamento dos hemangiomas e linfangiomas. In: Mélega JM, Zanini SA e Psillaks JM, editores. **Cirurgia plástica: reparadora e estética**. São Paulo: MEDSI; 1992. p.177-80.

Curado JH, Costa HGC. Angiodisplasias: Hemangiomas e Linfangiomas. In: Maksoud JG, editor. **Cirurgia Pediátrica**. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p.414-33.

David TJ, Evans DIK, Stevens RF. Haemangioma with thrombocytopenia (Kasabach-Merritt Syndrome). **Arch Dis Child** 1983; 58:1022-3.

Deb G, Jenker A, Donfrancesco A. Spastic diplegia and interferon [letter]. **J Pediatr** 1999; 134:382.

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

Dubois J, Hersbon L, Carmant L, Bélanger S, Leclerc JM, David M. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: a prospective evaluation. **J Pediatr** 1999; 135:782-5.

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

El-Dessouky M, Azmy AF, Raine PAM, Young DG. Kasabach-Merritt syndrome. **J Pediatr Surg** 1988; 23: 109-11.

Enjolras O, Gelbert F. Superficial hemangiomas: associations and management. **Pediatr Dermatol** 1997; 14:173-9.

Enjolras O, Riche MC, Merland JJ. Facial Port-wine stains and Sturge-Weber Syndrome. **Pediatrics** 1985; 76:48-51.

Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. **Pediatrics** 1990; 85:491-8.

Enjolras O, Mulliken JB. The current management of vascular birthmarks. **Pediatr Dermatol** 1993; 10:311-33.

Enjolras O, Mulliken JB. Vascular cutaneous anomalies in children: malformations and hemangiomas. **Pediatr Surg Int** 1996; 11:290-5.

Esterly NB. Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. **Curr Probl Pediatr** 1996; 26:3-39.

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

Ferguson CF, Flake CG. Subglottic hemangioma as a cause of respiratory obstruction in infants. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1961; 70:1095-1112.

Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: Clinical applications of a new classification. **J Pediatr Surg** 1983; 18:894-900.

Fishman SJ, Mulliken JB. Vascular anomalies: a primer for pediatricians. **Pediatr Clin North Am** 1998; 45:1455-77.

Folkman J. Tumor angiogenesis factor. **Cancer Res** 1974; 34:2109-13.

Folkman J. Toward a new understanding of vascular proliferative disease in children. **Pediatrics** 1984; 74:850-6.

Folkman J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? GHA Clowis Memorial Award Lecture. **Cancer Res** 1986; 46:467-73.

Folkman J, Ingber DG. Angiostatic steroids: method of discovery and mechanism of action. **Ann Surg** 1987; 206:374-83.

Folkman J. Successful treatment of an angiogenic disease. **N Engl J Med** 1989; 320:1211-2.

Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. **Science** 1987; 235:442-7.

Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. **J Biol Chem** 1992; 267:10931-4.

Fost NC, Esterly NB. Successful treatment of juvenile hemangiomas with prednisone. **J Pediatr** 1968; 72:351-7.

Frieden IJ, Reese V, Cohen D. Phace syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. **Arch Dermatol** 1996; 132:307-11.

Friesel R, Komorita A, Maciag T. Inhibition of endothelial cell proliferation by gamma-interferon. **J Cell Biol** 1987; 104:689-96.

Geronemus RG, Ashinoff R. The medical necessity of evaluation and treatment of port-wine stains. **J Dermatol Surg Oncol** 1991; 17:76-9.

Glowacki J, Mulliken JB. Mast cells in hemangiomas and vascular malformations. **Pediatrics** 1982; 70:48-51.

Grabb WC, Dingman RO, ONeal RM, Dempsey PD. Facial hamartomas in children: neurofibroma, lymphangioma, and hemangioma. **Plast Reconstr Surg** 1980; 66:509-27.

Greinwald JH Jr, Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJ. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 1999; 125:21-7.

Hancock BJ, St-Vil D, Luks FI, Lorenzo MD, Blanchard H. Complications of lymphangyomas in children. **J Pediatr Surg** 1992; 27:220-26.

Hartman EHM, Spauwen PHM, Rieu PNMA. Surgical treatment of hemangiomas and vascular malformations in functional areas. **Pediatr Surg Int** 1996; 11:308-11.

Hidano A, Nakajima S. Earliest features of the strawberry mark in the newborn. **Br J Dermatol** 1972; 87:138-44.

Holmdahl K. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants. **Acta Pediatr** 1955; 44:370-9.

Holy A, Geronemus RG. Treatment of periorbital port-wine stains with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. **Arch Ophthalmol** 1992; 110:793-7.

Horst CMAM, Koster PH van der, Lucassen GW, Gemert MJC van. Laser options for vascular lesions in childhood. **Pediatr Surg Int** 1996, 11:301-3.

Hurwitz S. Hemangiomas and vascular malformations. **Pediatr Dermatol** 1991; 38:811-34.

Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. **Pediatrics** 1976; 58:218-22.

Jacobs AH. Strawberry hemangiomas: the natural history of untreated lesion. **Calif Med** 1957; 83:8-10.

Johnson CL, Holbrook KA. Development of human embryonic and fetal dermal vasculature. **J Invest Dermatol** 1989; 93 Suppl 2:10-7.

Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. **Am J Dis Child** 1940; 59:1063-8.

Klippel M, Trenaunay P. Du naevus variqueux osteohypertrophique. **Arch Gen Med** 1900; 19:641-72.

Lanigan SW, Cotterill JA. Reduced vasoactive responses in port-wine stains. **Br J Dermatol** 1990; 122:615-22.

Larsen MC, Zinkham WH, Eggleston JC, Zitelli BJ. Kasabach-Merritt Syndrome: therapeutic considerations. **Pediatrics** 1987; 79:971-80.

Li FP, Cassady JR, Barnett E. Cancer mortality following irradiation in infancy for hemangioma. **Radiology** 1974; 113:177-8.

Lister WA, Camb MD, Lond FRCP. The natural history of strawberry naevi. **Lancet** 1938; 25:1429-34.

Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and conservative management. **JAMA** 1965; 194:523-6.

Martins AG. Hemangioma and thrombocytopenia. **J Pediatr Surg** 1970; 5:641-8.

Mills CM, Lanigan SW, Hughes J, Anstey AV. Dermographic study of port wine stain patients attending a laser clinic: family history, prevalence of naevus anaemicus and results of prior treatment. **Clin Exp Dermatol** 1997; 22:166-8.

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

Mulliken JB, Zetter BR, Folkman J. In vitro characteristics of endothelium from hemangiomas and vascular malformations. **Surgery** 1982; 92:348-53.

Mulliken JB. Diagnosis and natural history of hemangiomas. In: Mulliken JB, Young AE, editores. **Vascular birthmarks**. Philadelphia: W.B. Saunders; 1988.

Munck A. Glucocorticoid inhibition of glucose uptake by peripheral tissues: old and new evidence, molecular mechanisms, and physiological significance. **Perspect Biol Med** 1971; 14:265-9.

Norman M, Herin P, Fagrell B, Zetterstrom R. Capillary blood cell velocity in full-term infants as determined by videophotometric microscopy. **Pediatr Res** 1988; 23:585-8.

Ohlms LA, Dwight DT, McGill TJI, Healy GB. Interferon alfa-2a therapy for airway hemangiomas. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1994; 103:1-8.

Paller AS. Vascular disorders. **Dermatol Clin** 1987; 5:239-50.

Parkes Weber F. Angioma-formation in connection with hypertrophy of limbs and hemi-hypertrophy. **Br J Dermatol** 1907; 19:231-5.

Pasyk KA, Cherry GW, Grabb WC. Quantitative evaluation of mast cell in cellularly dynamic and adynamic vascular malformations. **Plast Reconstr Surg** 1984; 73:69-75.

Payne MM, Moyer F, Marcks KM, Trevaskis AE. The precursor to the hemangioma. **J Plast Reconstr Surg** 1966; 38:64-7.

Pereira LB, Gontijo B. Dermatoses neonatais de importância clínica: notificação no prontuário do recém-nascido. **J Pediatr** 1999; 75:357-60.

Perera P, Kurban KA, Ryan TJ. The development of cutaneous microvascular system in the newborn human embryonic and fetal dermal vasculature. **Br J Dermatol** 1970; 83 Suppl 5:86-91.

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

Pratt AG. Birthmarks in infants. **Arch Dermatol** 1967; 67:302-5.

Reese V, Frieden IJ, Paller AS, Esterly NB, Ferriero D, Levy ML, Lucky AW, Gillis SE, Siegfried EC . Association of facial hemangiomas with Dandy-Walker and other posterior malformations. **J Pediatr** 1993; 122:379-84.

Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations, and dilatation of preexisting vessels. **J Am Acad Dermatol** 1997; 37:523-49.

Robb RM. Refractive errors associated with hemangiomas of the eyelids and orbit in infancy. **Am J Ophthalmol** 1977; 83:52-8.

Rohrich RJ, Spicer TE. Hemangiomas and vascular malformations/lymphedema. **SPSR** 1986; 4:1-20.

Ryan TJ. Cutaneous circulation. In: Goldsmith LA, editor. **Biochemistry and physiology of the skin**. New York: Oxford University Press; 1983. p.817-77.

Sasaki GH, Pang CY, Wittliff JL. Pathogenesis and treatment of infant skin strawberry hemangiomas: clinical and in vitro studies of hormonal effects. **Plast Reconstr Surg** 1984; 73:359-68.

Shikhani AH, Jones MM, Marsh BR, Holliday MJ. Infantile subglottic hemangiomas. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1986; 95:336-47.

Shim WKT. Hemangiomas of infancy complicated by thrombocytopenia. **Am J Surg** 1968; 116:896-906.

Sidky YA, Borden EC. Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor and lymphocyte-induced vascular responses. **Cancer Res** 1987; 47:5155-61.

Silverman RA. Hemangiomas and vascular malformations. **Pediatr Dermatol** 1991; 38:811-34.

Simpson JR. Natural history of cavernous haemangiomata. **Lancet** 1959; 2:1057-9.

Smoller BR, Rosen S. Port-wine stains. A disease of altered neural modulation of blood vessels? **Arch Dermatol** 1986; 122:177-9.

Stigmar G, Crawford JS, Ward CM, Thomson HG. Ophthalmic sequelae of infantile hemangiomas of the eyelids and orbit. **Am J Ophthalmol** 1978, 85:806-13.

Sullivan TJ, Clarke MP, Morin JD. The ocular manifestations of the Sturge-Weber Syndrome. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus** 1992; 29:349-56.

Tonnesen MG, Jenkins Jr D, Siegal SL, Lee LA, Huff JC, Clark RA. Expression of fibronectin, laminin and factor VIII-related antigen during development of the human cutaneous microvasculature. **J Invest Dermatol** 1985; 85:564-8.

Vedung S, Atterhem H. Argon laser treatment of port-wine stains: the patients' evaluations of the result. **Plast Reconstr Surg** 1992; 90:430-5.

Vora AJ, Lilleyman JS. Caution in regard to treatment of hemangiomas with interferon alfa-2a. **N Engl J Med** 1992; 327:1321.

Wallace HJ. The conservative treatment of haemangiomatous naevi. **Br J Plast Surg** 1953; 6:78-82.

Walter J. On the treatment of cavernous hemangiomas with special reference to spontaneous regression. **J Fac Radiol** 1954; 5:134-40.

Waner M, Suen JY, Dinehart S. Treatment of hemangiomas of the head and neck. **Laryngoscope** 1992; 102:1123-32.

Warrel RP Jr, Kempin SJ. Treatment of severe coagulopathy in the Kasabach-Merritt syndrome with aminocaproic acid and cryoprecipitate. **N Engl J Med** 1985; 313:309-12.

Watson WL, McCarthy Wd. Blood and lymph vessel tumors. **Surg Gynecol Obstetr** 1940; 71:569-88.

White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, Wilson H, Fan LL. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-2a. **N Engl J Med** 1989; 320:1197-200.

Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E. The Proteus syndrome: partial gigantism of the hand and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly, or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. **Eur J Pediatr** 1983; 140:5-12.

Williams HB. Vascular neoplasmas. **Clin Plast Surg** 1980; 7:397-411.

Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy. **Plast Reconstr Surg** 1967; 39:76-83.

Zwerver J, Rieu PNMA, Koopman RJJ, Spauwen PHM, Buskens FGM, Boetes C, van Oostrom CG. Vascular malformations: a review of 10 years' management in a university hospital. **Pediatr Surg Int** 1996; 11:296-300.

Zwiefach BW, Shou E, Black M. The influence of the adrenal cortex on behavior of terminal vascular bed. **Ann NY Acad Sci** 1953; 56:626-33.