

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

Sinvastatina
Pravastatina
Atorvastatina
Bezafibrato
Genfibrozila
Ácido nicotínico

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

OBSERVAÇÃO:

Este Termo é obrigatório para a solicitação do medicamento do Componente de Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

CONSULTA PÚBLICA Nº 43, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a importância do papel que desempenham os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a melhoria da qualidade da atenção à saúde, para a prescrição segura e eficaz, para a atualização e democratização do conhecimento, para a melhoria da qualidade da informação prestada aos doentes e para a melhoria dos processos gerenciais dos programas assistenciais;

Considerando a necessidade de se estabelecer critérios de diagnóstico e tratamento de enfermidades, e, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, promover o uso racional dos medicamentos para o tratamento de doenças por meio de regulamentação de indicações e esquemas terapêuticos;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando a necessidade de estabelecer mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz;

Considerando a necessidade de se promover ampla discussão desses Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, possibilitando a participação efetiva, na sua formulação, da comunidade técnico-científica, associações médicas, profissionais da saúde, associações de pacientes, usuários e gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) e da população em geral;

Considerando a necessidade de estabelecer o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hemangioma; e

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS, resolve:

Art. 1º - Submeter à Consulta Pública o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HEMANGIOMA, constante do Anexo deste Ato e o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade dele integrante.

Parágrafo único. O Protocolo Clínico e o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, de que trata este Artigo, encontram-se disponíveis, também, no sítio: www.saude.gov.br/sas.

Art. 2º - Estabelecer o prazo de 30 (trinta) dias a contar da data da publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas sugestões, devidamente fundamentadas, relativas ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de que trata o art. 1º desta Consulta Pública.

§ 1º - As sugestões devem ser encaminhadas, exclusivamente, para o endereço eletrônico: pcdt.consulta2010@saude.gov.br, especificando o número da Consulta Pública e o nome do Protocolo no título da mensagem.

§ 2º - As sugestões enviadas deverão, obrigatoriamente, estar fundamentadas em:

I. Estudos Clínicos de fase III - realizados no Brasil ou exterior; e

II. Meta-análises de Ensaios Clínicos.

Art. 3º - Determinar que a Secretaria de Atenção à Saúde, por meio do Departamento de Atenção Especializada coordene a avaliação das proposições apresentadas, elaborando a versão final consolidada do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas ora submetido à Consulta Pública, para que, findo o prazo estabelecido no art. 2º deste Ato, seja aprovado e publicado, passando a vigorar em todo o território nacional.

Parágrafo único. O novo Protocolo passará a vigorar em todo o território nacional após a devida aprovação e publicação por meio de Portaria específica.

Art. 4º - Esta Consulta Pública entra em vigor na data de sua publicação.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

HEMANGIOMA

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, EMBASE e Cochrane.

BUSCA NA BASE DE DADOS MEDLINE/PUBMED (acesso em 30/10/2010):

Utilizando-se os termos "Hemangioma"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh], restringindo-se para artigos em humanos, utilizando-se os filtros "Clinical Trial", "Meta-Analysis", "Practice Guideline" e "Randomized Controlled Trial", obteve-se 87 artigos.

BUSCA NA BASE DE DADOS EMBASE (acesso em 30/10/2010):

Utilizando-se os termos 'hemangioma/exp AND 'treatment/exp, restringindo-se para artigos em humanos, utilizando-se os filtros "controlled clinical trial/lim", "meta analysis/lim", "randomized controlled trial/lim", "systematic review/lim", obteve-se 74 artigos.

BUSCA NA BASE DE DADOS COCHRANE (acesso em 30/10/2010):

Utilizando-se os termos "hemangioma" não foram localizadas revisões sistemáticas relacionadas ao tema.

Foram também incluídos os artigos relacionados à epidemiologia, história natural e tratamento sistêmico e cirúrgico dos hemangiomas infantis e hemangiomas hepáticos. Foram excluídos os artigos que versavam sobre tratamentos tópicos de hemangiomas infantis não complicados ou sobre outras condições fora do escopo desse protocolo (como hemangioma de coróide, por exemplo). Foram utilizados ainda o UpToDate versão 18.2 e outros artigos de conhecimento dos autores, julgados relevantes para confecção do protocolo.

2. INTRODUÇÃO

Os hemangiomas infantis (HI) são os tumores vasculares mais comuns e constituem-se no tumor benigno mais comum na infância^{1,2}. Ao passo que a grande maioria dos HI não apresenta complicações e não necessita intervenções, algumas vezes podem estar associados com alterações estéticas importantes e morbidade clínica. São caracterizados por uma fase de proliferação, definida por uma rápida proliferação de vasos sanguíneos no primeiro ano de vida, seguida por uma fase de involução, na qual ocorre uma regressão gradual do tecido vascular, sendo substituído por tecido fibroso¹.

Em relação à epidemiologia, estão presentes em cerca de 4%-5% da população². O sexo feminino é acometido com uma frequência duas a três vezes aquela do masculino e as lesões complicadas tendem também a acometer mais as mulheres³. Fatores de risco incluem prematuridade, sobretudo se associada com baixo peso, fatores maternos (idade materna, placenta prévia, pré-eclâmpsia, entre outros)⁴. São esporádicos em sua maioria, embora exista uma forma familiar de transmissão⁵.

Sua patogênese não é completamente conhecida. Estudos avaliando espécimes patológicos demonstraram haver expressão aumentada do transportador de glicose GLUT-1 nas células endoteliais do hemangioma⁶, bem como de antígenos vasculares associados à placenta⁷. Tais alterações não são observadas nas células endoteliais normais, podendo ser consideradas um marcador fenotípico do hemangioma. Outros fatores, celulares e moleculares, estão relacionados com as fases de proliferação e regressão, podendo-se citar, entre eles, o fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento de fibroblastos e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 21.

Há uma enorme heterogeneidade em termos de apresentação e evolução clínica. A maioria dos HI não são clinicamente evidentes ao nascimento, mas tornam-se aparentes nos primeiros dias ou meses de vida. São lesões únicas em sua maioria, podendo ser múltiplas em até 20% dos casos. Os hemangiomas são mais comuns na cabeça e pescoço, embora possam estar presentes em qualquer região da pele, mucosas e órgãos internos. Em termos de tamanho, pode variar desde poucos milímetros até grandes lesões de vários centímetros⁸.

A forma clínica superficial é a mais comum, geralmente consistindo de uma papula vermelha, nódulo ou placa elevada sob a superfície normal da pele. Os subcutâneos ou profundos, caracterizam-se por uma nodulação de mesma cor da pele com um matiz azulada acompanhada ou não por uma área de teleangiectasia. Podem ser classificados ainda como localizados ou segmentares, esta última quando acomete uma área anatômica extensa. Algumas das estruturas internas mais comumente acometidas são o fígado e a coluna vertebral¹⁸.

As complicações, embora infrequentes na população em geral, podem estar presentes em até um quarto dos pacientes referenciados para serviços terciários¹. O tamanho e a localização são os principais fatores de risco para a sua ocorrência. Entre as complicações mais comuns, podem ser citados a ulceração, sangramento, envolvimento da via aérea, comprometimento visual, complicações viscerais e outras, dependendo da localização anatômica, como obstrução do canal auditivo, prejuízo na alimentação ou fonação por hemangioma na cavidade oral, etc^{1,8}.

A ulceração, complicação mais comum, é particularmente frequente em hemangiomas em rápida proliferação e localizados em regiões predispostas a trauma ou áreas de pressão. A ulceração é geralmente dolorosa e pode levar a sangramento ou infecções. Sua cicatrização pode deixar algum grau de deformidade. A conduta normalmente se limita a cuidados tópicos com a ferida^{1,8}. O sangramento espontâneo de um hemangioma, apesar de temido pelos pais, raramente acontece. Na sua ocorrência, a pressão local resolve o problema na maior parte das vezes⁸.

O comprometimento da via aérea pode acontecer, o risco de hemangioma de via aérea é maior na presença de hemangiomas segmentares da cabeça e pescoço. Os sintomas podem evoluir de disfonia inicial até insuficiência respiratória⁸. Os hemangiomas periorbitais podem comprometer o desenvolvimento visual normal. A maioria dos casos que leva à prejuízo visual localiza-se na pálpebra superior, mas outras localizações periorbitais também podem ter consequências deletérias^{1,8}.

Hemangiomas hepáticos gigantes (acima de 5 cm), podem, eventualmente, apresentar ruptura espontânea ou após trauma abdominal fechado. Hemangiomas do trato gastrointestinal podem complicar com sangramento. Hemangiomas grandes, em qualquer localização, podem ainda desencadear insuficiência cardíaca de alto débito^{1,8}.

Em relação à sua história natural, os hemangiomas infantis caracteristicamente apresentam uma fase proliferativa, que é geralmente rápida e ocorre nos primeiros meses de vida. Entre seis e 12 meses, pode haver ainda crescimento, porém em ritmo mais lento, sendo incomum a proliferação adicional após um ano de idade. A fase proliferativa é seguida por uma fase de regressão espontânea que tipicamente inicia após um ano de idade, podendo durar vários anos. Os hemangiomas superficiais tendem a iniciar mais precocemente a fase de regressão do que os profundos⁹.

3. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

D18.0 - Hemangioma de qualquer localização

4. DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

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

4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Exames de imagem como ultrassonografia, tomografia ou ressonância magnética (RM) podem em alguns poucos casos ser necessários para confirmar a natureza vascular, identificar os componentes venoso, arterial ou linfático, e o comprometimento de órgãos e estruturas mais profundas.

A ultrassonografia normalmente revela uma lesão hiperecótica, homogênea e bem delimitada. A utilização da dopplerfluxometria pode revelar a presença de fluxo sanguíneo em 10%-50% dos casos, não aumentando, portanto, a acurácia da ultrassonografia para o diagnóstico de hemangioma¹⁰. É um exame útil nos casos de hemangiomas hepáticos, hemangiomas cutâneos extensos para avaliar a profundidade, comprometimento de estruturas adjacentes e resposta ao tratamento¹¹.

A tomografia computadorizada revela na fase sem contraste uma lesão hipodensa e bem delimitada. A utilização do contraste provoca um realce nodular periférico precoce, seguido de um padrão centrípeto durante a fase tardia. Pode ser um exame útil para avaliar a extensão de hemangiomas complicados ou para avaliação complementar de lesões suspeitas de hemangioma hepático quando a ecografia é inconclusiva¹¹. Sua grande desvantagem é a exposição da criança à radiação ionizante.

A ressonância magnética é o exame não invasivo de melhor acurácia para o diagnóstico de hemangiomas, com sensibilidade de cerca de 90% e especificidade de 91% a 99%¹². O aspecto típico é de uma lesão homogênea, bem delimitada, com baixa intensidade de sinal em T1 e hiperintensidade em T2. Áreas de fibrose no interior do hemangioma podem gerar áreas hipointensas em T2. A administração de contraste paramagnético (gadolínio) resulta em realce nodular periférico ou globular precoces na fase arterial, com progressivo realce centrípeto nas fases posteriores, de forma semelhante à tomografia. A ressonância nuclear magnética pode ser particularmente útil para diferenciar hemangiomas de malformações arteriovenosas e venosas, além de avaliar a extensão de lesões complicadas, especialmente na cabeça e pescoço¹¹.

A arteriografia, um exame invasivo e que requer radiação ionizante, é raramente utilizada para diagnóstico. Fica reservada para lesões com aspecto de tumor vascular em que os outros métodos não foram capazes de esclarecer adequadamente a etiologia.

Exames endoscópicos, como fibrobroncoscopia, endoscopia digestiva e colonoscopia podem visualizar hemangiomas localizados em superfícies mucosas da via aérea superior, trato gastrointestinal superior e inferior, respectivamente, sendo recomendados nessas situações.

A biópsia da lesão é raramente necessária, além de trazer um risco de complicações, como ulceração e sangramento. Fica reservada para lesões atípicas, quando há suspeita de outros tumores de partes moles no diagnóstico diferencial (por exemplo, hemangiendotelioma kaposiforme, rabdomiossarcoma, entre outros)¹¹.



5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste protocolo crianças com idade inferior a dois anos, com diagnóstico clínico, por imagem, endoscópico ou anatomopatológico de hemangioma infantil, e pelo menos uma das características abaixo:

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

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos uma das seguintes características:

- história de hipersensibilidade ou contra-indicação a um dos medicamentos contidos no protocolo exclui o paciente do seu respectivo uso;
- história de imunodeficiência ou tumor maligno; ou
- presença de hepatopatia grave definida por elevação de transaminases/aminotransferases acima de cinco vezes o valor da normalidade ou prolongamento no tempo de protrombina (INR acima de 1,5).

7. CASOS ESPECIAIS

Um subtipo especial de hemangioma, com aspectos particulares relacionados ao tratamento é o hemangioma hepático. Serão considerados casos especiais nesse protocolo os pacientes em qualquer idade, com hemangiomas hepáticos maiores de cinco centímetros (denominados hemangiomas gigantes), na presença de sintomas.

Os hemangiomas hepáticos são geralmente diagnosticados por exames de imagem, visto que apresentam características específicas à ecografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. Em algumas situações, uma combinação de métodos pode ser necessária para o diagnóstico. A biópsia percutânea não é recomendada para confirmação diagnóstica dado o potencial risco de sangramento(13), embora alguns estudos tenham demonstrado segurança com o seu uso(14,15).

A história natural do hemangioma hepático não é completamente conhecida, com algumas séries demonstrando que os mesmos permanecem estáveis ao longo do tempo(16,17). Porém, crescimento progressivo com desenvolvimento de sintomas foi relatado em alguns pacientes, com necessidade de ressecção cirúrgica(18,19). O rompimento espontâneo é raro, embora esteja descrito em pacientes com hemangiomas gigantes(20). Também há relatos de sangramento após trauma abdominal fechado, sendo o risco maior em hemangiomas gigantes e de localização periférica(21).

Pacientes assintomáticos ou com lesões menores de 5 cm não necessitam acompanhamento nem tratamento específico. Já naqueles com hemangiomas gigantes, sobretudo se sintomáticos, há necessidade de acompanhamento periódico (geralmente semestral) por ecografia abdominal. Pacientes com lesões maiores de 5 cm e com dor ou sintomas decorrentes de compressão de outras estruturas devem ser avaliados para ressecção cirúrgica, considerada o tratamento padrão nessa situação(22). É importante certificar-se da relação dos sintomas com a presença do hemangioma, uma vez que até um quarto dos pacientes persiste sintomático após a ressecção da lesão(23). Na ausência de sintomas, o risco de sangramento é muito baixo, não necessitando de ressecção cirúrgica. Opções de tratamento não-cirúrgico, que devem ser consideradas em pacientes com contra-indicação à cirurgia, incluem a embolização da lesão por arteriografia e o uso sistêmico de alfa-interferona, conforme especificado nesse protocolo. Porém, não há evidências de eficácia a longo prazo de estratégias não cirúrgicas(24,25).

8. TRATAMENTO

A conduta terapêutica deverá ser individualizada de acordo com o tamanho da lesão, localização, presença ou possibilidade de complicações, potencial para fibrose e deformações permanentes, idade do paciente e taxa de crescimento ou regressão no momento da avaliação. O risco potencial do tratamento deverá sempre ser pesado em relação aos seus benefícios(11,26).

Dado o seu potencial de regressão, a grande maioria dos hemangiomas infantis é conduzida de forma expectante, com adequada educação dos pais sobre a história natural e potenciais complicações(27). O uso de tratamento local com corticoides intralésionais ou tópicos reserva-se a pacientes com lesões pequenas e não complicadas, não sendo objeto deste Protocolo. O tratamento cirúrgico é geralmente reservado para pacientes com fibrose cicatricial extensa após regressão da lesão, hemangiomas cutâneos pedunculados (devido ao risco de fibrose) e para lesões com regressão lenta em áreas esteticamente delicadas. O tratamento cirúrgico pode ainda ser considerado em casos de hemangiomas ulcerados refratários ao tratamento sistêmico(11,28,29). É importante que se considere que a que a cicatriz cirúrgica pode ter consequências estéticas mais deletérias do que a fibrose da regressão espontânea(27).

O tratamento sistêmico é indicado para os hemangiomas complicados e aqueles com risco de dano funcional ou estético permanente. Os glicocorticoides são o tratamento de escolha para a grande maioria dos casos(30). Em caso de falha, agentes alternativos incluem propranolol e alfa-interferona(27). As recomendações são baseadas em estudos observacionais e séries de casos, uma vez que não há ensaios clínicos randomizados comparando as diferentes estratégias terapêuticas.

O mecanismo de ação dos corticoides sobre os hemangiomas não é completamente conhecido, mas acredita-se haver uma inibição direta da produção de fatores de crescimento relacionados com a proliferação vascular(31). Em relação a eficácia, uma meta-análise revisou 24 séries de casos de pacientes com hemangiomas tratados com corticoides(32). Os pacientes incluídos, com hemangiomas cutâneos complicados, foram tratados com prednisona na dose de 3

mg/Kg/dia ou dose equivalente de outro corticoide. Foram excluídos pacientes maiores de 2 anos de idade, aqueles com hemangiomas estáveis ou em regressão. O desfecho primário, resposta ao tratamento, foi definido como ausência de crescimento adicional ou regressão da lesão após o início do corticoide. Foi observada ainda a ocorrência de recaída, definida como crescimento da lesão após suspensão ou redução da dose do corticoide. A média de idade dos pacientes foi de 4,5 meses, tratados em média por 1,8 meses (IC95% 1,5 a 2,2 meses) antes do início da redução de dose. A taxa média de resposta foi de 84% (IC95% 78% a 89%) e a taxa de recaída foi de 34% (IC95% 29% a 44%). Efeitos adversos do tratamento foram observados em 35%, sendo os mais comuns a irritabilidade, alterações do comportamento, aspecto cushingoide e atraso transitório no crescimento. Diante dos resultados, os corticoides são considerados os agentes de primeira escolha no tratamento dos hemangiomas infantis.

Apesar da conhecida resposta dos HI aos corticoides, a melhor forma de administração e dose permanecem motivo de debate (33,34). Pequeno ensaio clínico randomizado(35), envolvendo 20 crianças menores de quatro meses de idade com hemangiomas complicados, comparou prednisolona 2 mg/Kg/dia por via oral contra metilprednisolona em pulsoterapia (30 mg/Kg/dia por três dias, uma vez por mês). O corticoide via oral foi superior em relação à indução da regressão da lesão, desfecho primário do estudo. Diante da evidência disponível, recomenda-se a utilização de corticoide via oral nas doses habituais como modalidade de escolha para o tratamento de HI.

Nos pacientes com falha ou efeitos adversos significativos com uso de corticoides, o propranolol pode ser uma alternativa de tratamento, uma vez que inibe o crescimento de hemangiomas infantis(36,37). Os potenciais mecanismos de ação incluem a vasoconstrição, inibição de fatores de crescimento e indução de apoptose. O uso de propranolol para tratamento de insuficiência cardíaca em duas crianças levou à diminuição das proporções do hemangioma, o que motivou a investigação de seu uso no tratamento dessas lesões(36). Estudo observacional incluiu 27 pacientes com idade entre 1-12 meses com hemangiomas complicados, tratados com propranolol na dose de 2-3 mg/Kg/dia(38). Todos os pacientes apresentaram rápida melhora, com regressão média de 40% do volume da lesão em 60 dias. Os 13 pacientes que estavam em uso de corticoide puderam suspender o seu uso sem evidência de recaída. O tempo médio de tratamento foi 6,1 meses. Os eventos adversos foram leves e limitados.

Em outro estudo, crianças com hemangiomas complicados tratados com propranolol foram avaliadas retrospectivamente(39). Vinte e sete crianças utilizaram propranolol (2 mg/Kg/dia) para tratamento de HI na fase proliferativa e cinco durante a fase de regressão. Praticamente todos os pacientes (97%) demonstraram algum grau de regressão das lesões durante o uso do medicamento. Dezoito pacientes (50%) apresentaram uma excelente resposta e não necessitaram tratamentos adicionais. Outros 15 (47%) pacientes apresentaram resposta parcial necessitando alguma outra forma de tratamento complementar. As principais reações adversas relatadas foram sonolência e refluxo gastro-esofágico. Estudos maiores são aguardados, sobretudo uma comparação randomizada com o uso de corticoides como primeira escolha no tratamento dos hemangiomas infantis.

Outra alternativa de tratamento para pacientes com hemangiomas complicados refratários aos corticoides é a alfa-interferona, visto ser um potente inibidor da angiogênese(40-42). Ezekowitz et al(42) avaliaram o uso de alfa-interferona em 20 crianças com hemangiomas complicados refratários aos corticoides. O alfa-interferona foi administrado na dose de 3 milhões de UI/m², por via subcutânea, diariamente. As lesões reduziram em mais de 50% em 18/20 pacientes após um período médio de tratamento de 7,8 meses (variação de 2-13 meses). Em relação aos efeitos adversos, todos os pacientes apresentaram reação febril e um neutropenia transitória. Não foram relatados outros efeitos tóxicos.

Outro estudo avaliou o uso de alfa-interferona em crianças com menos de 4 anos de idade e hemangiomas complicados, refratários aos corticoides(41). Os 20 pacientes incluídos foram tratados com alfa-interferona na dose de 3 milhões de UI/m² por via subcutânea, cinco vezes por semana, durante seis meses, sendo posteriormente a frequência reduzida para três vezes por semana por 6 a 24 meses. Uma regressão maior que 50% da lesão em seis meses foi observada em 85% dos pacientes. A toxicidade foi relatada como de curta duração. Todos os pacientes apresentaram reação febril facilmente manejada com antitérmicos. Não houve toxicidade hematológica. Outros efeitos adversos descritos foram cansaço (2 pacientes), alopecia (2 pacientes), náuseas e vômitos (1 paciente). Todos os pacientes foram observados por 7-10 anos, sem relato de toxicidade tardia.

Outra série de casos de crianças menores de um ano com hemangiomas complicados tratados com alfa-interferona foi publicada por Chao et al⁴⁰. As 21 crianças foram tratadas com IFN alfa na dose de 50.000UI/Kg/dia por via subcutânea, diariamente. Se houvesse boa tolerância, a dose era aumentada para 100.000 UI/Kg/dia (equivalente a 3 milhões de UI/m²) a partir da segunda semana. De acordo com a resposta, o tratamento poderia ser efetuado em dias alternados a partir do terceiro mês, com tempo máximo de tratamento de 12 meses. Seis pacientes (29%) apresentaram redução de mais de 25% da lesão ao final do primeiro mês. Vinte pacientes (95%) apresentaram redução superior a 50% da lesão em 12 meses e 15 (71%) apresentaram regressão total das lesões em um tempo médio de 13,5 meses (variação de 7 a 50 meses). Neutropenia (definida por contagem de neutrófilos abaixo de 1.000/mm³) ocorreu em 11 pacientes, com rápida recuperação após a interrupção transitória do tratamento. Os demais efeitos adversos foram leves e transitórios. Outros autores descrevem séries de HI tratados com alfa-interferona com boa resposta(43-45).

Diante do exposto, as crianças com hemangioma com indicação de tratamento devem ser inicialmente submetidas ao uso de corticoide. Na ausência de resposta ou efeitos adversos limitantes ao seu uso, deverão ser tratadas com propranolol. Naqueles casos de falha aos agentes anteriores, recomenda-se o uso de alfa-interferona. Na falha desta, o presente Protocolo não recomenda novo tratamento sistêmico. Nessa situação, os pacientes deverão ser avaliados quanto à viabilidade e risco/benefício de tratamento cirúrgico. Os tratamentos sistêmicos deverão ser realizados como monoterapia.

8.1 FÁRMACO

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Prednisolona: solução oral 4,02 mg/ml.
- Propranolol: comprimido de 10 mg; solução oral de 1mg/ml.

- Alfa-interferona: frasco-ampola com 3.000.000 UI, 5.000.000 UI e 10.000.000 UI.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Prednisona ou prednisolona: 3 mg/Kg/dia, via oral, diariamente, com redução gradual de dose após resposta terapêutica;
- Propranolol: 2-3 mg/Kg/dia, via oral, divididos em três doses diárias;
- Alfa-interferona: 3 milhões de UI/m², via subcutânea, cinco vezes por semana durante três meses; após três meses, se houver necessidade de manter o tratamento, reduzir a frequência de aplicações para três vezes por semana e utilizar até completar no máximo 12 meses.

8.3TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERUPÇÃO

O tempo de tratamento deve ser apenas o suficiente para regressão das lesões a ponto de não apresentarem mais risco de vida ou de complicações funcionais ou estéticas. Tão logo esse objetivo seja alcançado, o tratamento deverá ser interrompido para minimizar a ocorrência de eventos adversos decorrentes do mesmo.

Uma vez que as respostas aos medicamentos tendem a ocorrer precocemente na maior parte dos casos, um paciente deverá ser considerado refratário ao tratamento quando não apresentar regressão superior a 25% da lesão após 90 dias do início do tratamento. Nesse caso, deverá ser considerada a troca do esquema terapêutico conforme descrito anteriormente.

O tempo de tratamento não deverá ultrapassar seis meses com prednisona e propranolol, a menos que já esteja sendo realizado esquema de redução de doses para retirada do primeiro. O tempo de tratamento com alfa-interferona não deverá ser superior a 12 meses.

O tratamento deverá ser interrompido a qualquer tempo na ocorrência de eventos adversos graves com risco de vida com qualquer um dos agentes.

8.4BENEFÍCIOS ESPERADOS

Espera-se com o tratamento uma redução das proporções da lesão, com redução dos sintomas decorrentes da mesma, objetivando a prevenção ou reversão de complicações com risco de vida ou de disfunção permanente e prevenção ou minimização de deformações (27).

9. MONITORIZAÇÃO

Os pacientes deverão ser avaliados semanalmente no primeiro mês de tratamento, quinzenalmente no segundo e mensalmente a partir do terceiro, no que diz respeito à avaliação do resultado do tratamento e da presença de efeitos adversos ao mesmo. Naqueles pacientes em que houver necessidade de exames de imagem para avaliação da resposta terapêutica, os mesmos deverão ser realizados pelo menos a cada 90 dias até que o benefício esperado seja atingido.

Os efeitos adversos mais comuns com o uso da prednisona são alterações do comportamento (agitação, insônia, humor deprimido), desenvolvimento de aspecto cushingoide, retardo do crescimento e desconforto epigástrico. Complicações graves do corticoide, como necrose asséptica do quadril, hipertensão, osteoporose e cataratas ocorrem muito raramente em crianças. O retardo do crescimento costuma ser apenas transitório, com a criança recuperando a curva normal de crescimento em torno dos dois anos de idade. Na ocorrência de efeitos adversos toleráveis, a dose deverá ser reduzida para a menor dose clinicamente eficaz, até a sua suspensão. O tratamento deverá ser interrompido se houver a ocorrência de toxicidade grave.

Os efeitos adversos potencialmente sérios decorrentes do uso do propranolol incluem a hipotensão, bradicardia, broncoespasmo e hipoglicemia. Recomenda-se que a pressão arterial e a frequência cardíaca sejam monitorizadas pelo menos uma vez por hora nas primeiras seis horas após o início da medicação. Na ausência de efeitos adversos significativos nesse período, o acompanhamento poderá ser realizado conforme a rotina citada anteriormente, mas o responsável deve ser devidamente orientado. Na ocorrência de hipotensão arterial ou bradicardia com repercussão clínica, a dose deverá ser reduzida pela metade.

A alfa-interferona tem como principais efeitos adversos a ocorrência de febre, irritabilidade, neutropenia e alteração de enzimas hepáticas (TGO/TGP). Infrequentemente, pode ocorrer hipotireoidismo. A avaliação clínica de rotina deverá ser complementada com a realização de hemograma completo e dosagem de transaminases/aminotransferases (TGO/AST, TGP/ALT). Dosagem de TSH deverá ser realizada previamente e após o término do tratamento, ou a qualquer tempo se suspeita clínica de hipotireoidismo. Se ocorrer neutropenia moderada (neutrófilos entre 500 e 1000/mm³) ou elevação assintomática de transaminases até cinco vezes o valor de referência, recomenda-se interromper temporariamente o tratamento e reiniciar com redução de 30% da dose após normalização dos exames. Se ocorrer neutropenia grave (neutrófilos abaixo de 500/mm³), alterações sintomáticas de transaminases ou ainda elevação das mesmas além de cinco vezes o valor de referência, o tratamento deverá ser interrompido até normalização dos exames e reiniciado com redução de dose de 50%. Ocorrência de efeito adverso com risco de vida deverá acarretar a suspensão definitiva do mesmo.