



# Tratamento intralesional de malformações linfáticas com ênfase na escleroterapia com picibanil (OK-432): revisão sistemática

## *Intralesional treatment of lymphatic malformations with emphasis on Picibanil (OK-432) sclerotherapy: a systematic review*

OLÍVIA HELENA GOMES PATATAS<sup>1</sup>  
DOV GOLDENBERG<sup>1\*</sup>  
ROLF GEMPERLI<sup>1</sup>

### ■ RESUMO

**Introdução:** Conduziu-se revisão sistemática retrospectiva da literatura incluindo estudos relatando o uso de picibanil para tratar malformações linfáticas (ML). **Métodos:** A pesquisa foi realizada com estudos publicados no PubMed de janeiro de 1990 a 14 de abril de 2013. Na estratégia de busca, usou-se os descritores “OK-432” ou “Picibanil” e “lymphatic malformation”. Os seguintes elementos foram comparados aos de outras modalidades relacionadas e, então, compilados: mecanismo de ação, indicações, contraindicações, eficácia, administração, efeitos colaterais, complicações, vantagens e desvantagens. **Resultados:** Foram encontrados 44 estudos, 27 dos quais atenderam aos critérios de inclusão. O picibanil é uma preparação liofilizada de uma cepa de baixa virulência de *Streptococcus pyogenes* inativada pela penicilina G. Seu mecanismo de ação ainda não definido claramente, mas especula-se que provoque uma resposta inflamatória controlada com adesão das paredes dos cistos. O picibanil é indicado quase que unanimemente para o tratamento da ML macrocística, cuja resposta é mais efetiva do que em lesões microcísticas ou mistas. Em geral, o picibanil é administrado por meio de punção com visualização direta ou guiada por ultrassonografia, com o paciente sob anestesia geral. A preparação comumente utilizada consiste em 0,1 mg de picibanil em 10 ml de soro fisiológico. Os efeitos colaterais são, em geral, leves; sendo dor, inchaço e febre os mais frequentemente relatados. **Conclusão:** Os estudos apresentam pouca evidência científica. A revisão sistemática identificou que o picibanil é útil no tratamento da ML de qualquer tipo, mas tem resultados melhores em lesões macrocísticas. A eficácia foi comparável à de outras terapias. Não foi apresentada nenhuma contraindicação específica. Embora o mecanismo de ação ainda não tenha sido determinado, o picibanil trata-se de opção de tratamento.

**Descritores:** Anormalidades linfáticas; Terapêutica; Escleroterapia; Picibanil; *Streptococcus pyogenes*.

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Artigo submetido: 10/2/2016.  
Artigo aceito: 23/6/2016.

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.5935/2177-1235.2016RBCP0067

<sup>1</sup> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

## ■ ABSTRACT

**Introduction:** We performed a retrospective systematic review of studies reporting the use of Picibanil for treatment of lymphatic malformations (LMs). **Methods:** We searched the PubMed database for available studies, including those published between January 1990 and April 14, 2013. The search strategy involved the use of the keywords “OK-432” or “Picibanil” and “lymphatic malformation.” Information was compiled regarding the reported mechanism of action, indications, contraindications, efficacy, administration, side effects, complications, and advantages and disadvantages compared to those of other modalities. **Results:** Forty-four studies were found, of which 27 fulfilled the inclusion criteria. Picibanil is a lyophilized preparation of a low-virulence strain of *Streptococcus pyogenes* inactivated with penicillin G. Its mechanism of action is unclear, but it has been speculated that it causes a controlled inflammatory response with adhesion of cyst walls. Picibanil is almost unanimously indicated for the treatment of macrocystic LMs, which show a greater effectiveness response compared to that shown by microcystic or mixed LMs. Picibanil is usually administered by puncturing, either with direct visualization or guided by ultrasound, with the patient under general anesthesia. The most widely used preparation comprises 0.1 mg of Picibanil in 10 mL of saline. Side effects are mostly mild, with pain, swelling, and fever being the most frequently reported. **Conclusion:** The studies had low scientific evidence. A systematic review found that Picibanil is useful against any LM, with better results in macrocystic lesions. Efficacy was comparable to that of other therapies. No specific contraindication was presented. Although the mechanism of action has not been established, the inclusion of Picibanil as a treatment option is warranted.

**Keywords:** Lymphatic abnormalities; Therapeutics; Sclerotherapy; Picibanil; *Streptococcus pyogenes*.

## INTRODUÇÃO

As malformações linfáticas (ML) - previamente denominadas de linfangioma ou higroma cístico - são uma anomalia vascular congênita relativamente incomum<sup>1,2</sup>. A literatura descreve essa doença como uma lesão hamartomatosa benigna que compromete a pele e os tecidos subcutâneos ou uma massa cística benigna decorrente do desenvolvimento anormal dos vasos linfáticos<sup>1-5</sup>.

Mais da metade das lesões da ML (50% a 75%) já está presente no nascimento, mas é comum que os sintomas se tornem mais evidentes no decorrer da infância. Segundo Zhou et al.<sup>6</sup>, de 80% a 90% dos casos não aparentes no nascimento são diagnosticados por volta dos 2 anos de idade.

É comum que as áreas de malformações linfáticas ocupem a região cervicofacial (75% dos casos). As principais regiões acometidas são a língua, lábios e mucosa oral<sup>3,4,6</sup>; outros locais frequentes são a axila e o mediastino<sup>2,5</sup>.

A ML é caracterizada histologicamente por cistos de tamanhos variados, constituídos por células endoteliais

e preenchidos por líquido linfático<sup>2</sup>. A classificação da International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) categoriza os tipos de ML como macrocístico, microcístico e misto. A apresentação clínica da ML compreende lesões translúcidas, podendo ter aparência avermelhada ou amarelada em caso de comprometimento da mucosa. Os cistos linfáticos também poderão conter sangue ou secreção purulenta, se houver sangramento ou infecção<sup>6</sup>.

Além da desfiguração física, o comprometimento do fluxo linfático na ML pode provocar disfunções graves<sup>2,4,5</sup>. O crescimento progressivo pode provocar compressão de estruturas vitais adjacentes, como a traqueia, grandes vasos e nervos<sup>1,6</sup>. Se localizada nos espaços torácico ou abdominal, a ML pode desencadear derrames e ascite, podendo acarretar futuramente uma insuficiência respiratória<sup>1</sup>.

O tratamento da ML compreende diversos procedimentos por meio de radiologia intervencionista ou cirurgia. Não há consenso sobre a abordagem mais efetiva para todos os quadros clínicos. No entanto, os agentes intralesionais parecem ser, no mínimo, uma alternativa menos invasiva que as opções cirúrgicas.

Diversos agentes esclerosantes já foram empregados na abordagem intralésional, como solução de glicose hipertônica, etanol, quinina, doxiciclina, morruato de sódio, corticosteroides, bleomicina e picibanil. Os agentes mais usados atualmente são doxiciclina, bleomicina, etanol e picibanil.

O picibanil - também conhecido como OK-432 (Chugai Pharmaceutical Co. LTD, Japão) - é uma preparação liofilizada de uma cepa (Su) de baixa virulência de *Streptococcus pyogenes* (*S. hemolyticus*) inativada por calor e penicilina G. O medicamento era originalmente usado como um imunostimulante inespecífico no tratamento de malignidades, particularmente em tumores digestivos e pleurais associados a ascite e hidrotórax<sup>2,6,7</sup>.

O picibanil ainda não é comercializado no mundo todo e não foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), nos EUA. O medicamento foi estudado na Europa, Japão e América do Sul, tendo sido recomendado por alguns grupos como um tratamento primário da ML, em decorrência de sua fácil aplicação, ausência de cicatrização e por ser menos agressivo a estruturas adjacentes<sup>2,6,7</sup>. O mecanismo de ação exato desse medicamento, porém, ainda não foi totalmente elucidado<sup>2</sup>.

Entre os estudos clínicos disponíveis, encontra-se majoritariamente estudos de casuística com protocolos independentes. Consequentemente, os estudos apresentam pouca evidência científica, o que impede a recomendação segura desse método de tratamento. A revisão sistemática é uma metodologia importante e útil para apresentar dados mais consistentes sobre a eficácia e segurança do uso de picibanil no tratamento da ML.

O principal objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de estudos que relatassem o uso de picibanil no tratamento da ML, incluindo-se mecanismo de ação, indicações, contraindicações, eficácia, administração, efeitos colaterais, complicações, vantagens e desvantagens.

## MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), com o protocolo de número 045/14.

Foi realizada uma revisão sistemática dos estudos disponíveis no banco de dados PubMed, publicados de janeiro de 1990 a junho de 2014. Na estratégia de busca, usou-se as palavras “OK-432” ou “Picibanil” e “lymphatic malformation”.

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Artigos, inclusive relatos de caso, estudos de casuística, estudos comparativos, artigos originais e revisões;
- Artigos disponíveis integralmente;

- Artigos publicados no idioma inglês;
- Artigos sobre o tratamento intralésional da ML de tecidos moles.

Se disponíveis no estudo, o mecanismo de ação, indicações, contraindicações, eficácia, administração, efeitos colaterais, complicações, vantagens e desvantagens comparados aos de outras opções de tratamento foram reunidos e analisados.

## RESULTADOS

Foram identificados 44 estudos pela estratégia de busca, 27 dos quais atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos excluídos não estavam integralmente disponíveis (7 estudos), não tinham sido escritos no idioma inglês (1 estudo) ou estavam fora do escopo deste estudo (9 estudos).

### 1. Definição: o que é picibanil?

O picibanil, produzido exclusivamente pela Chugai Pharmaceuticals, em Tóquio, Japão<sup>8</sup>, é uma preparação de uma cepa de baixa virulência de *Streptococcus pyogenes*, grupo A, de origem humana, tratada com benzilpenicilina G e aquecida. A preparação liofilizada perde a capacidade de produzir estreptolisina - e, consequentemente, a atividade tóxica -, mas preserva suas propriedades imunofarmacológicas responsáveis pela regressão da ML. Foram relatadas definições e classificações diversas do picibanil, descritas na Tabela 1.

O picibanil também é conhecido na literatura como OK-432. Destaca-se que, embora a maioria dos autores prefira a nomenclatura “OK-432” (19 de 21 artigos), os dois termos (“OK-432” e “picibanil”) foram adotados em todos os artigos tratados neste manuscrito (Tabela 1).

### 2. Mecanismo de ação

O tratamento com picibanil foi apresentado por Peter et al., em 1987, e, segundo esses autores, evidenciou-se como uma modalidade terapêutica segura com eventos adversos menos frequentes que na cirurgia<sup>2,9</sup>.

O mecanismo exato de ação do picibanil ainda não foi totalmente compreendido, mas assume-se que provoque uma resposta inflamatória controlada com efeitos citotóxicos acarretando fibrose, colapso das paredes da ML, obstrução dos cistos e remissão<sup>3,8</sup>. O efeito na parede dos cistos é considerado esclerosante. O picibanil é usado no tratamento da ML por sua ação esclerosante<sup>7</sup>, sendo recomendado como tratamento eletivo por muitos autores<sup>2</sup>.

Segundo estudos publicados, a administração de picibanil produz um aumento de células *natural killer*, células LAK (células *killer* ativadas por linfocina) e até mesmo de linfócitos e macrófagos CD3. Ademais,

**Tabela 1.** Definições dos medicamentos e nomenclaturas utilizadas nos artigos citados.

Autor	Nomenclatura preferencial	Definição
Boardman et al. <sup>8</sup> (2010)	OK-432	Esclerosante desenvolvido a partir de cepa de baixa virulência de <i>Streptococcus pyogenes</i> do grupo A
Breugem and Courtemanche <sup>12</sup> (2008)	OK-432	Preparação biológica liofilizada contendo células humanas, cepas de baixa virulência de <i>Streptococcus pyogenes</i> do grupo A incubados com benzilpenicilina
Cabrera and Redondo <sup>10</sup> (2004)	OK-432	Preparação de <i>Streptococcus pyogenes</i> derivado de humanos (grupo A, tipo III) com benzilpenicilina
Chen et al. <sup>21</sup> (2011)	OK-432	Agente esclerosante tratando-se de <i>Streptococcus pyogenes</i> liofilizado incubado com penicilina
Claesson and Kuylenstierna <sup>14</sup> (2002)	OK-432	Derivado de <i>streptococcus</i>
García et al. <sup>7</sup> (2012)	OK-432	Substância liofilizada de baixa virulência de <i>Streptococcus pyogenes</i> do grupo A
Gilony et al. <sup>23</sup> (2012)	OK-432	Imunomodulador derivado de <i>Streptococcus pyogenes</i> de baixa virulência
Giguère et al. <sup>25</sup> (2002)	OK-432	Liofilizado misto de cepa de baixa virulência de <i>Streptococcus pyogenes</i> do grupo A incubado com benzilpenicilina
Lin et al. <sup>17</sup> (2007)	OK-432	Preparação biológica liofilizada contendo células humanas, cepa de baixa virulência, <i>Streptococcus pyogenes</i> do grupo A incubado com benzilpenicilina
Luzzatto et al. <sup>26</sup> (2000)	OK-432	Derivado de <i>streptococcus</i>
Mello-Filho et al. <sup>15</sup> (2002)	OK-432	Preparação biológica liofilizada contendo células humanas, <i>Streptococcus pyogenes</i> do grupo A, tipo 3, tratada com benzilpenicilina
Närkiö et al. <sup>2</sup> (2011)	OK-432	Preparação biológica <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A, tipo 3) cepa liofilizada e inativada por benzilpenicilina
Ono et al. <sup>1</sup> (2010)	OK-432	Preparação de <i>Streptococcus pyogenes</i> inativo
Peters et al. <sup>13</sup> (2006)	OK-432	Liofilizado misto, <i>Streptococcus pyogenes</i> do grupo A incubado com benzilpenicilina
Poldervaart et al. <sup>3</sup> (2009)	OK-432	Cepa de baixa virulência de <i>Streptococcus pyogenes</i> do grupo A de origem humana tratado com benzilpenicilina G e calor
Weitz-Tuoretmaa et al. <sup>27</sup> (2014)	OK-432	Preparação com liofilizado de baixa virulência <i>Streptococcus pyogenes</i> do grupo A incubada com benzilpenicilina
Wheeler <sup>16</sup> (2004)	OK-432	Calor - preparação de benzilpenicilina de <i>Streptococcus pyogenes</i> de origem humana, apresentado como pó liofilizado
Zhou et al. <sup>6</sup> (2011)	OK-432	Preparação biológica de pó liofilizado contendo cepas do <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A, tipo 3) tratados com potássio de benzilpenicilina

acredita-se que esse medicamento estimule a liberação de interferona (alfa, beta e gama), TNF (fator de necrose tumoral) e interleucinas (IL1, IL2 e IL6)<sup>1-3</sup>. A associação desses fatores aumenta a permeabilidade endotelial da ML e favorece a drenagem linfática. Conseqüentemente, os espaços císticos são esvaziados, o que acarreta colapso e esclerose e resulta em diminuição da lesão<sup>7,10</sup>. Outros estudos afirmam que a ação do picibanil se restringe à lesão e ocorre por meio de imunoestimulação inespecífica que compreende a ativação das células endoteliais, resultando em obliteração dos canais linfáticos com fibrose local mínima<sup>6</sup>. A Tabela 2 resume as informações sobre o mecanismo de ação do medicamento.

### 3. Indicações

A indicação de picibanil para lesões macrocísticas foi unânime. Os estudos que usaram esse medicamento exclusivamente em lesões microcísticas foram menos comuns na literatura. Dos 23 estudos clínicos ou metanalíticos, 19 apresentavam informações sobre a indicação do uso de picibanil. Este foi indicado exclusivamente para o tratamento de lesões macrocísticas em 248 pacientes; ML microcística isolada, em 92 pacientes; e lesões mistas, em 27 casos (Tabela 3). Os pacientes geralmente apresentavam remissão completa ou respostas favoráveis ao tratamento da ML macrocística,

**Tabela 2.** OK-432 mecanismo de ação descrito na literatura.

Autor	Mecanismo de ação
Boardman et al. <sup>8</sup> (2010)	Causado por evento de inflamação aguda intracística com efeitos citotóxicos, fibrose subsequente, e resolução
Cabrera and Redondo <sup>10</sup> (2004)	Difusão por meio de estroma resultando em irritação e inflamação, promovendo retração e cicatriz contratura da lesão
Claesson and Kuylenstierna <sup>14</sup> (2002)	Aumento da permeabilidade das paredes císticas endoteliais que diminuirão os cistos. Necrose histologicamente ausente, apesar do OK-0432 induzir inflamação e ativar citocinas necrosantes, tais como interleucinas (IL)-6 e fator tumoral de necrose alfa (TNF), aumento da atividade da plasmina
García et al. <sup>7</sup> (2012)	Aumento da produção de células inflamatórias, células exterminadoras naturais, CD3, interferon-gama, e interleucina-6, causando aumento da permeabilidade do endotélio e drenagem linfática. Espaços císticos vazios e colapso
Gilony et al. <sup>23</sup> (2012)	Estimula uma resposta inflamatória que causa inflamação local, resultando em regressão da lesão
Giguère et al. <sup>25</sup> (2002)	Efeito por imunoestimulação
Luzzatto et al. <sup>26</sup> (2000)	Destruição do epitélio ao longo dos espaços císticos com subsequente redução da produção de fluidos linfáticos e colapso dos cistos
Mello-Filho et al. <sup>15</sup> (2002)	Anafilatoxinas e fatores quimiotáticos causam reações inflamatórias (- troca da população celular e ativação de células exterminadoras naturais- ) produção de citocinas e interleucinas (e endotélio), levando o desaparecimento da lesão
Närkiö et al. <sup>2</sup> (2011)	Indução de resposta imune sistêmica, com aumento da contagem sérica de leucócitos, níveis séricos elevados de IP-10 e proteína C reativa
Ono et al. <sup>1</sup> (2010)	Indução de resposta inflamatória no local da injeção, levando a esclerose e oclusão dos locais de extravasamento linfático. Alternativamente, a inflamação induzida por OK-432 pode levar ao aumento da resposta/drenagem de fluido linfático
Peters et al. <sup>13</sup> (2006)	Substância mostra-se confinada na malformação e eliminação dos canais linfáticos sem fibrose significativa
Poldervaart et al. <sup>3</sup> (2009)	Reação de controle inflamatório que leva ao colapso da parede de malformações linfáticas (ML)
Weitz-Tuoretmaa et al. <sup>27</sup> (2014)	Indução de resposta inflamatória sistêmica, diversas citocinas, i.e., IL-6, -8, -12, interferon-gama (IFN), e alfa-TNF são produzidos localmente em lesões ML e proteína sérica imune (IP)- 10 níveis são mostrados para aumentar após a escleroterapia. O mecanismo de esclerosamento exato da OK-432 ainda não está completado compreendido. .
Wheeler <sup>16</sup> (2004)	Causa resposta inflamatória na linha endotelial do cisto. Mudança do conteúdo celular dos cistos a partir predominante dos linfócitos, predominante neutrófilos, com aumento expressivo do TNF e IL-6. A esclerose cística e involuto como resultado deste processo.
Wiegand et al. <sup>24</sup> (2013)	Diminuição dos cistos parece estar relacionada a efeito imunomodulatório
Zhou et al. <sup>6</sup> (2011)	Ok-432 permanece confinada nas malformações após injeção e estimulação de células linfáticas endoteliais, resultando em eliminação dos canais linfáticos com fibrose local mínima

independentemente do tamanho da lesão. Embora alguns autores relatassem desfechos insatisfatórios na ML microcística<sup>10-16</sup>, outros afirmaram que injeções repetidas de picibanil podiam ter bons resultados<sup>1,14</sup>.

#### 4. Contraindicações

O uso de picibanil é formalmente contraindicado em pacientes com histórico de alergia a betalactâmicos, em decorrência do risco de reação anafilática<sup>7,10</sup>. Surpreendentemente, essa contraindicação foi mencionada em apenas 8 dos 27 estudos (29,2%).

Alguns autores consideram a falta de uma resposta efetiva após diversas injeções como uma contraindicação

para tentativas futuras. Hong et al. afirmaram que o fato de uma resposta não ser observada em três tentativas constitui uma contraindicação para outras injeções<sup>4</sup>.

#### 5. Efetividade

Ogita et al.<sup>11</sup> foram os primeiros a confirmar o sucesso do tratamento da ML com picibanil, em 1996. Diversos estudos comprovaram a grande eficácia desse medicamento, particularmente no tratamento da ML macrocística<sup>12</sup>. Em geral, os pacientes com ML macrocística apresentam uma resposta clínica boa ou total ao tratamento, com remissão, independentemente do tamanho da lesão<sup>13</sup>. Os pacientes com ML microcística

**Tabela 3.** OK-432 indicador de acordo com a classificação de malformação linfática.

Autor	Ano de publicação	Estudo	Subtipo de ML		
			Macro	Micro	Mistos
Arenas et al. <sup>18</sup>	2011	Relato de caso		1	
Boardman et al. <sup>8</sup>	2010	Séries retrospectivas	Não informado		
Chen et al. <sup>21</sup>	2011	Série de casos retrospectivos	1		
Churchill et al. <sup>5</sup>	2011	Artigo de revisão		16	9
Claesson et al. <sup>14</sup>	2002	Série de casos retrospectivos	18	4	10
García et al. <sup>7</sup>	2012	Relato de caso	1		
Gilony et al. <sup>23</sup>	2012	Série de casos retrospectivos	14	5	1
Giguère et al. <sup>25</sup>	2002	Ensaio randomizado prospectivo e série de casos	21	5	4
Hong et al. <sup>4</sup>	2009	Relato de caso		1	
Lin et al. <sup>17</sup>	2007	Série de casos retrospectivos			2
Luzzatto et al. <sup>26</sup>	2000	Prospectivo	7	5	3
Melo-Filho et al. <sup>15</sup>	2002	Série de casos retrospectivos	5		1
Närkiö-Mäkelä et al. <sup>2</sup>	2011	Série de casos retrospectivos	10	7	
Ono et al. <sup>1</sup>	2010	Relato de caso		2	
Peters et al. <sup>13</sup>	2006	Série de casos retrospectivos	8	4	
Poldervaart et al. <sup>3</sup> (a)	2009	Artigo de revisão		48	
Poldervaart et al. <sup>3</sup> (b)	2009	Artigo de revisão	111		
Ravindranathan et al. <sup>9</sup>	2008	Série de casos retrospectivos	2		3
Stefini et al. <sup>22</sup>	2012	Artigo de revisão	1		1
Weitz-Tuoretmaa et al. <sup>27</sup>	2014	Prospectivo, seguimento	33	1	2
Wheeler et al. <sup>16</sup>	2004	Série de casos retrospectivos	Não informado		
Wiegand et al. <sup>20</sup>	2009	Série de casos retrospectivos	Não informado		
Wiegand et al. <sup>24</sup>	2013	Série de casos retrospectivos	Não informado		
Total			248	92	27

ML: malformações linfáticas.

ou mista (macro e microcística), porém, não apresentam um desfecho satisfatório<sup>13</sup>. As malformações linfovenosas também apresentaram uma resposta insatisfatória, em comparação à ML pura<sup>13</sup>.

Claesson e Kuylenstierna<sup>14</sup> descreveram a experiência de tratar 32 pacientes com ML (28 crianças, 3 adolescentes e 1 adulto). O desfecho foi excelente em todas as vinte e oito lesões de ML macrocística, exceto uma, tratada previamente com etanol. Ainda, nenhum dos quatro pacientes com ML microcística precisou de mais tratamento, em dois dos quais o desfecho foi considerado excelente. Em outro estudo, Wheeler et al.<sup>16</sup> conduziram uma revisão de prontuários de sete crianças tratadas com picibanil. Quatro destas apresentavam lesões acometendo a axila e/ou parede torácica, duas apresentavam comprometimento de tecidos da nuca não milo-hióideos e apenas uma criança apresentava comprometimento por ML da língua, assoalho da boca e de um componente não milo-hióideo. Os autores concluíram que as lesões macrocísticas apresentaram excelente respostas à terapia com picibanil, mas que a efetividade em lesões microcísticas foi inferior à esperada.

Mello-Filho et al.<sup>15</sup> realizaram um estudo retrospectivo com seis crianças diagnosticadas com ML da cabeça e nuca, tratadas com picibanil. O tipo mais frequentemente encontrado foi a ML macrocística. Todos os pacientes apresentaram regressão da massa e, em três pacientes, houve remissão total.

Em 2006, Peters et al.<sup>13</sup> relataram um estudo de casuística com 12 pacientes, seis dos quais apresentavam malformações macrocísticas; e os outros seis, malformações microcísticas ou linfovenosas mistas. Dez anormalidades localizavam-se na cabeça e na nuca; e as outras duas, nos membros. Todos os pacientes com anormalidades macrocísticas apresentaram remissão total ou boa resposta clínica ao tratamento com picibanil, sem tratamento adicional. Em contraste, os pacientes com malformações microcísticas ou lesões linfovenosas mistas tiveram uma resposta insatisfatória. Destaca-se que o tamanho e o local da lesão não se correlacionaram à resposta ao tratamento.

Poldervaart et al.<sup>3</sup> fizeram uma busca na literatura por estudos em inglês com cinco ou mais pacientes com ML sem tratamento prévio. Nos resultados, observou-se que 27% das lesões de ML microcística apresentaram

um desfecho excelente (ou seja, uma regressão superior a 90%); 33% apresentaram um bom desfecho (redução superior a 50%); e 40% apresentaram um desfecho insatisfatório (redução inferior a 50%). Em contraste, nos estudos sobre ML macrocística, observou-se 88% de desfechos excelentes. De modo semelhante, Churchill et al.<sup>5</sup>, 2011, realizaram uma revisão de literatura sobre o tratamento da ML por escleroterapia com picibanil em pacientes pediátricos (n = 318 casos). Sessenta e seis por cento dos pacientes com lesões macrocísticas apresentaram desfechos excelentes com a escleroterapia, enquanto apenas vinte e três por cento dos pacientes com lesões microcísticas apresentaram o mesmo desfecho.

Embora a ML seja congênita e, em geral, localize-se na região cervicofacial, foi observada uma resposta satisfatória independentemente da região, inclusive em lesões retroperitoneais grandes, sem prejuízo relativo à idade<sup>10</sup> (Tabela 4).

Ono et al.<sup>1</sup>, 2010, relataram o tratamento bem-sucedido com picibanil de dois pacientes com ML microcística e derrame pleural ou ascite. No primeiro caso, o neonato apresentava ML microcística acometendo a cavidade abdominal, circundando veia porta e estendendo-se ao retroperitônio. Aos 5 meses de idade, o bebê desenvolveu um derrame pleural quiloso grande e ascite, que foram drenados. Foi injetado 0,1 mg de picibanil (10 ml) pelo dreno, nas cavidades abdominal e pleural, por meio de toracoscopia.

A ascite e o derrame pleural diminuíram gradualmente no decorrer dos dois meses seguintes. Após seis meses, o bebê já não apresentava derrame pleural ou ascite, independentemente da persistência da ML microcística abdominal. O segundo caso foi de um paciente de 26 anos de idade com ascite quilosa e ML microcística difusa na virilha e coxa. Por meio de laparoscopia, foi injetado 0,1 mg de picibanil (10 ml) diretamente na ML retroperitoneal. A ascite quilosa se remitiu totalmente após dois meses e o paciente permaneceu estável, sem ascite, por cinco anos<sup>1</sup>.

Embora os estudos acima corroborem a eficácia do OK-432, as evidências de sua efetividade não provêm de estudos clínicos randomizados e controlados. Nenhum estudo avalia esse sucesso objetivamente como, por exemplo, com um observador independente do médico responsável pelo tratamento, para que se apresente mais evidência clínica.

## 6. Administração

Recomenda-se realizar um teste cutâneo de alergia a betalactâmicos antes da administração<sup>6</sup>.

Em crianças, o procedimento é realizado sob anestesia geral<sup>3,12</sup> e a preparação mais usada é 0,1 mg de picibanil misturado a 10 ml de soro fisiológico<sup>3,10,11</sup>. Assegura-se a patência das vias aéreas por meio de intubação endotraqueal durante a escleroterapia

da ML cervicofacial que cubra uma região ampla, comprometendo a língua, assoalho da boca, palato mole e região parafaringal, pois um edema pode se desenvolver e causar obstrução das vias aéreas<sup>6</sup>.

A via de acesso mais utilizada é a punção direta guiada por ultrassonografia. Após o conteúdo da lesão ser aspirado, a agulha (calibre 7)<sup>6</sup> deve permanecer no local para a injeção do mesmo volume da solução de picibanil<sup>3,12</sup>. A injeção é, em geral, realizada em pontos e direções diferentes, até que se atinja a expansão cística. A maioria dos estudos recomenda não exceder uma quantidade total de 20 ml<sup>6,10</sup>. A Tabela 5 descreve a quantidade média de aplicações, doses e indicação para intubação traqueal.

Segundo García et al.<sup>7</sup>, caso haja indicação, outra sessão de tratamento deve ser realizada de 3 a 6 semanas após o 1º procedimento, na qual deve-se aumentar a dose para 0,3 mg (30 ml). Posteriormente, se houver necessidade de tratamento adicional, o intervalo adequado deverá ser de 1 a 1,5 mês. Outros autores, que sugerem uma dose terapêutica de 0,02 mg de picibanil, recomendam uma 2ª dose de igual quantidade após 10 a 15 dias.

O uso de picibanil na ML microcística é controverso, pois há relatos de desfechos insatisfatórios no tratamento desse tipo de lesão<sup>12</sup>. Outros autores, por sua vez, afirmam que injeções intralésionais repetidas de picibanil possam ter bons resultados<sup>6</sup>. Nesses casos, a injeção não é considerada totalmente intracística e os efeitos do picibanil podem ocorrer nos microcistos ou no interstício da lesão.

## 7. Efeitos colaterais e complicações

Os efeitos colaterais relatados podem ser categorizados como locais ou sistêmicos (Tabela 6). Dor, inchaço e eritema com duração de três a sete dias<sup>2,6,12</sup> são relatados frequentemente. Quase todos os pacientes apresentam hipotermia baixa (38 °C a 39 °C) em até 6 horas da injeção, com melhora 2 a 4 dias depois do procedimento. Na revisão de literatura conduzida por et al.<sup>3</sup>, 2009, quase todos os pacientes (48) apresentaram febre (38 °C a 39 °C) associada à inflamação local e letargia após o tratamento. Esses eventos adversos se remitiram em cerca de uma semana.

Também foram descritas outras complicações, como celulite cervical e proptose demandando descompressão de emergência; abscesso cervical com necessidade de drenagem cirúrgica; lesão dos nervos adjacentes; e necrose da pele sobre a ML<sup>9</sup>. Para tratar cavidades císticas muito pequenas, o agente esclerosante pode ser injetado imperceptivelmente nos tecidos circundantes. O extravasamento pode também ser inevitável e, em última instância, provocar lesão dos nervos e tecidos saudáveis adjacentes<sup>17</sup>.

Segado Arenas et al.<sup>18</sup>, 2011, relataram um caso de ML microcística da língua em um menino de 5 anos de idade que apresentou, na primeira infiltração de picibanil,

**Tabela 4.** OK-432 uso e efetividade de acordo com as localização das lesões.

Autor, ano	n	Localização	Tratamento prévio	Tratamento concomitante	Redução das lesões	Método de avaliação	Recidiva
Arenas et al. <sup>18</sup> , 2011	1	Cervicofacial = 1	Não	Não	Pequena ou nenhuma = 1	Ressonância Magnética por Imagem (RMI)	Não
Boardman et al. <sup>8</sup> , 2010	37	Cervicofacial = 37	Não informado	Cirurgia (número de pacientes que não relataram)	Não informado	Clínica	Não informado
Chen et al. <sup>21</sup> , 2011	15	Cervicofacial = 15	Não	Cola de fibrina e bleomicina	Completa = 7; parcial = 8	Tomografia computadorizada (TC)	Não
Churchill et al. <sup>5</sup> , 2011	318	Cervicofacial = 326; tronco = 38; membros = 99	Não informado	Não informado	Completa = 178; parcial = 88; pequena ou nenhuma = 52	RMI ou TC	Não
Claesson et al. <sup>14</sup> , 2002	32	Não especificado	Somente aspiração (2); etanol e laser (2); múltiplas cirurgias (1)	Não informado	Completa = 26; parcial = 5; pequena ou nenhuma = 1	RMI ou TC	Não
García et al. <sup>7</sup> , 2012	1	Cervicofacial = 1	Não	Não	Pequena ou nenhuma = 1	TC	Não
Gilony et al. <sup>23</sup> , 2012	20	Cervicofacial = 19; membros = 1	Não informado	Não	Completa = 9; parcial = 10; pequena ou nenhuma = 1	Clínica e ultrassonográfico (US)	Não
Giguère et al. <sup>25</sup> , 2002	30	Cervicofacial = 29; membros = 1	Não informado	Cirurgia (3)	Completa = 17; Parcial = 4; pequena ou nenhuma = 8; Regressão espontânea = 1	RMI ou TC	Não informado
Hong et al. <sup>4</sup> , 2009	1	Cervicofacial = 1	Redução cirúrgica da macroglossia (2)	Não informado	Parcial = 1	RMI	1
Lin et al. <sup>17</sup> , 2007	2	Cervicofacial = 2	Não	Não	Completa = 2	Clínica e TC	Não
Luzzatto et al. <sup>26</sup> , 2000	15	Cervicofacial = 11; Tronco = 4	Cirurgia (5)	Cirurgia (2), após tratamento com OK-432	Completa = 7; Parcial = 3; Pequena ou nenhuma = 5	Não especificado	1
Melo-Filho et al. <sup>15</sup> , 2002	6	Cervicofacial = 6	Não informado	Não informado	Completa = 4; parcial = 2	RMI, TC, e/ou US	Não
Närkiö-Mäkelä et al. <sup>2</sup> , 2011	17	Cervicofacial = 17	Não	Não	Completa = 7; parcial = 8; Pequena ou nenhuma = 2	Clínica	Não
Ono et al. <sup>1</sup> , 2010	2	Tronco = 2	Diurético; pequena triglicérides de cadeia pequena	Não informado	Complete = 1; parcial = 1	RMI	1
Peters et al. <sup>13</sup> , 2006	12	Cervicofacial = 10; membros = 2	Não	Não	Completa = 4; parcial = 2; pequena ou nenhuma = 6	Clínica	Não informado

continua...



... continuação

**Tabela 4.** OK-432 uso e efetividade de acordo com as localizações das lesões.

Poldervaart et al. <sup>3</sup> (a), 2009	48	Cervicofacial = 46; tronco = 40; membros = 32	Não	Não	Completa = 13; parcial = 16; pequena ou nenhuma = 19	Não especificado	Não informado
Poldervaart et al. <sup>3</sup> (b), 2009	111	Cervicofacial = 111; tronco = 165; membros = 160	Não	Não	Completa = 98; parcial = 9; pequena ou nenhuma = 4	Não especificado	Não informado
Ravindranathan et al. <sup>9</sup> , 2008	5	Cervicofacial = 5	Sessão de escleroterapia	Injeção de fibrovein	Parcial = 4; pequena ou nenhuma = 1	RMI ou TC, ou radiográfico	1
Stefini et al. <sup>22</sup> , 2012	2	Cervicofacial = 2; tronco = 1	Excisão cirúrgica e laser (2)	Não	Parcial = 1; pequena ou nenhuma = 1	Não especificado	1
Weitz-Tuoretmaa et al. <sup>27</sup> , 2014	36	Cervicofacial = 27; tronco = 9	Cirurgia (2)	Não	Completa = 24; parcial = 7; pequena ou nenhuma = 5	RMI	2
Wheeler et al. <sup>16</sup> , 2004	7	Cervicofacial = 2; tronco = 5	Não informado	Não informado	Completa = 3; parcial = 3; pequena ou nenhuma = 1	RMI	1
Wiegand et al. <sup>20</sup> , 2009	1	Cervicofacial = 1	Não informado	Não informado	Não informada	Não especificado	Não informado
Wiegand et al. <sup>24</sup> , 2013	1	Cervicofacial = 1	Não	Não	Parcial = 1	Clínica	1

edema difuso grave, obstrução progressiva das vias aéreas superiores e dificuldade respiratória que demandou intubação traqueal de emergência. Os autores concluíram que, embora as injeções de picibanil sejam consideradas seguras e efetivas como tratamento de primeira escolha para a ML, deve-se considerar a possibilidade de edema local com comprometimento possivelmente fatal das vias aéreas.

Embora a facilidade de aplicação e a ausência de cicatrização sejam vantajosas, a reação inflamatória local confere controvérsia ao uso de picibanil em locais específicos<sup>7</sup>.

## DISCUSSÃO

As malformações linfáticas são definidas como malformações vasculares de baixo fluxo. Os subtipos microcístico, macrocístico e misto se comportam diferentemente com as diversas opções de tratamento. Termos descritivos obsoletos - como higroma cístico, linfangioma ou malformações cavernosas - devem ser evitados.

A ML microcística apresenta uma grande quantidade de tecido conjuntivo fibroso entre os cistos pequenos. Esse tipo de lesão tende a ser mais difusa, maldefinida e ter protrusões digitiformes nos tecidos adjacentes. Os cistos são de difícil tratamento, tanto com escleroterapia quanto com remoção cirúrgica total. A ML macrocística tende a ser mais bem-definida e, em geral,

responder melhor à escleroterapia, independentemente da área afetada.

A localização mais comum da ML é a região cervicofacial. Serres et al.<sup>19</sup> propuseram uma classificação da ML cervicofacial com implicações terapêuticas, correlacionando o local à gravidade.

Classificação de Serres:

- Estágio 1: infra-hióidea unilateral.
- Estágio 2: supra-hióidea unilateral.
- Estágio 3: supra-hióidea e infra-hióidea unilateral.
- Estágio 4: supra-hióidea bilateral.

Língua, lábios, mucosa oral e assoalho da boca são as principais partes afetadas<sup>20</sup>. Deve-se prestar especial atenção às lesões no assoalho da boca, orofaringe e nuca, pois podem comprometer a patência das vias aéreas em consequência do local anatômico ou do manejo. Alguns autores recomendam retardar a intubação endotraqueal<sup>21</sup> - após escleroterapia da ML microcística em áreas extensas - como meio de liberação da obstrução esperada das vias aéreas, causada por edema inflamatório<sup>3,6,12</sup>.

A evolução da ML pode causar macroglossia, protrusão da língua, deformidades ósseas, anomalias dentárias, como prognatismo mandibular, maloclusão e deformidades estéticas. O comprometimento funcional da respiração, mastigação, deglutição e fala, assim como problemas psicológicos, são possíveis consequências. A ML se apresenta na forma de lesões instáveis que podem aumentar rapidamente após infecção, trauma, radioterapia, sangramento ou alterações nos níveis hormonais.

**Tabela 5.** Administração - número de aplicações, dose utilizado, e necessidade de intubação.

Autor	N	Número médio de sessões por paciente	Administração por dose (mg)	Intubação endotraqueal (IET) e anestesia geral
Arenas et al. <sup>18</sup> , 2011	1	1	Não informado	0
Boardman et al. <sup>8</sup> , 2010	37	Não informado	0,1-0,2	37
Chen et al. <sup>21</sup> , 2011	15	1	2,0-6,0 (média 3.6)	0
Churchill et al. <sup>5</sup> , 2011	318	Não informado	0,1-0,5	0
Claesson et al. <sup>14</sup> , 2002	32	3	0,1-0,2	0
García et al. <sup>7</sup> , 2012	1	1	0,02	1
Gilony et al. <sup>23</sup> , 2012	20	1,85	(1-3 quilos equivalentes)	0
Giguère et al. <sup>25</sup> , 2002	30	2,33	0,1mg/10ml (max. 20 ml)	30
Hong et al. <sup>4</sup> , 2009	1	15	Não informado	Não informado
Lin et al. <sup>17</sup> , 2007	2	2	0,1	2
Luzzatto et al. <sup>26</sup> , 2000	15	3	0,1-0,2 mg/dose	0
Melo-Filho et al. <sup>15</sup> , 2002	6	2,5	0,1	0
Närkiö-Mäkelä et al. <sup>2</sup> , 2011	17	1,9	0,1	17
Ono et al. <sup>1</sup> , 2010	2	2	0,1	0
Peters et al. <sup>13</sup> , 2006	12	Não informado	0,1	1
Poldervaart et al. <sup>3</sup> , 2009	159	Não informado	0,1 (recomendação)	0
Ravindranathan et al. <sup>9</sup> , 2008	5	2,6	Até 0,5 ml/kg (média = 38,4 ml)	5
Stefini et al. <sup>22</sup> , 2012	2	4,5	Não informado	1
Weitz-Tuoretmaa et al. <sup>27</sup> , 2014	36	2,5	0,01 mg/ml (max. 10 ml)	2 (traqueostomias - TCT)
Wheeler et al. <sup>16</sup> , 2004	7	3,43	0,015	0
Wiegand et al. <sup>20</sup> , 2009	1	1	0,1	7
Wiegand et al. <sup>24</sup> , 2013	1	1	Não informado	Não informado
Zhou et al. <sup>6</sup> , 2011	Não se aplica	Não se aplica	0,1-0,3 (recomendação)	Não se aplica
Total	720	2.947		101 (103 IET + TCT)

A remissão espontânea já foi descrita na literatura, mas pode ser seguida por recorrência. Portanto, a abordagem mais justificável é indicar uma modalidade de tratamento com respostas clínicas rápidas e efetivas.

Historicamente, o tratamento da ML se restringiu à excisão cirúrgica. Embora esta seja razoavelmente efetiva, lesões maldemarcadas, uma associação íntima às estruturas vitais adjacentes, altos índices de recorrência e riscos de complicações motivaram o desenvolvimento de abordagens menos invasivas<sup>22-24</sup>.

O desenvolvimento de alternativas terapêuticas, portanto, tem sido importante nas últimas décadas. Embora diversos agentes esclerosantes tenham sido descritos, o picibanil destaca-se na literatura como uma opção efetiva para a escleroterapia da ML. “Picibanil” e “OK-432” foram usados como sinônimos em quase todos os estudos, mas o termo “OK-432” predominou.

O mecanismo exato de ação ainda não foi esclarecido, e as hipóteses para tal podem ser agrupadas em duas teorias parcialmente contraditórias que precisam ser mais

bem-elucidadas: aumento da permeabilidade endotelial, que causa drenagem ou absorção do conteúdo cístico<sup>7,10</sup>, e resposta endotelial por obliteração ou esclerose dos canais linfáticos malformados com fibrose mínima<sup>3,6,7,8</sup>.

Os pacientes que não apresentarem remissão total após escleroterapia com picibanil serão candidatos à cirurgia. O pré-tratamento com picibanil não compromete a dissecação cirúrgica. Como não há um método capaz de tratar idealmente as malformações linfáticas, com remissão total em 100% dos casos, deve-se considerar uma terapia que compreenda mais de uma modalidade como opção de tratamento, inclusive com associação de escleroterapia e cirurgia.

Os eventos adversos relatados após escleroterapia com picibanil são menos frequentes comparados aos da cirurgia ou de outros agentes esclerosantes. Os estudos publicados, porém, apresentam poucas evidências. É essencial que se conduza estudos clínicos controlados prospectivos para definir o real estado dos efeitos e da eficácia em longo prazo<sup>25-27</sup>.

**Tabela 6.** Complicações e efeitos colaterais após uso de Picibanil.

Autor	N	Número de pacientes com efeitos colaterais e/ou complicações	Efeitos colaterais relatados	Complicações
Arenas et al. <sup>18</sup> , 2011	1	1	-	Edema difuso grave e obstrução das vias aéreas
Boardman et al. <sup>8</sup> , 2010	37	4	Dor e edema local	-
Churchill et al. <sup>5</sup> , 2011	318	-	Febre, dor, e edema	Hemorragia intracística, obstrução das vias aéreas e infecção no local da punção
Claesson et al. <sup>14</sup> , 2002	32	32	Febre e inflamação local	-
García et al. <sup>7</sup> , 2012	1	1	Inflamação local e edema	Hemorragia intralesional
Gilony et al. <sup>23</sup> , 2012	20	-	Febre e inflamação	Infecção local
Giguère et al. <sup>25</sup> , 2002	30	30	Eritema, inchaço, desconforto no local da injeção, e pirexia	Proptose secundária a hemorragia cística 4 semanas após a injeção (1), celulite cervical (1), e estridor e obstrução das vias aéreas com necessidade urgente de traqueostomia (1)
Hong et al. <sup>4</sup> , 2009	1	1	-	Hemorragia intralesional
Lin et al. <sup>17</sup> , 2007	2	2	Edema e febre leve	-
Luzzatto et al. <sup>26</sup> , 2000	15	15	Febre e inflamação	Necessidade do tubo de alimentação de inchaço cervical (1)
Melo-Filho et al. <sup>15</sup> , 2002	6	6	Febre e hiperemia	-
Närkiö-Mäkelä et al. <sup>2</sup> , 2011	17	17	Febre e edema	Abscesso peritonsilar
Peters et al. <sup>13</sup> , 2006	12	-	Febre e edema	Obstrução de vias aéreas, disfagia, artralgia, intubação, e traqueostomia
Poldervaart et al. <sup>3</sup> (a), 2009	48	48	Edema local	Hemorragia intralesional
Poldervaart et al. <sup>3</sup> (b), 2009	111	111	Edema local	Desconforto respiratório, hemorragia intralesional, celulite, estridor e obstrução das vias aéreas, disfagia
Ravindranathan et al. <sup>9</sup> , 2008	5	3	Edema intralesional	-
Weitz-Tuoretmaa et al. <sup>27</sup> , 2014	36	36	Inchaço local e febre	-

Pode ocorrer lesão dos nervos e tecidos adjacentes no tratamento da ML microcística com escleroterapia. Acredita-se que isquemia e neurotoxicidade não sejam fatores presentes no uso de picibanil. Foram relatadas alterações temporárias na função dos nervos faciais após a aplicação de picibanil, na forma de injeções na região da parótida. A extensão e a compressão dos ramos nervosos foram consideradas os mecanismos causadores<sup>17</sup>. Efeitos relacionados à superdosagem por absorção de picibanil são raros, mas já foram descritos - como, por exemplo, cardiotoxicidade.

Destaca-se que esta revisão apresente uma limitação importante à generalização dos achados, visto que a maioria dos estudos consiste em relatos de caso, estudos retrospectivos e revisão de literatura, o que

impossibilita a avaliação estatística de todos os dados coletados. De todo modo, essa é a realidade que se constata na literatura disponível para embasar a discussão e a prática clínicas.

Embora os estudos sejam de pouca evidência científica, observou-se nesta revisão sistemática que o picibanil pode ser usado em qualquer malformação linfática - sendo os melhores desfechos observados em lesões macrocísticas - e que sua eficácia relatada é comparável, senão superior, à de outras modalidades de tratamento. Não foi apresentada nenhuma contraindicação específica e, independentemente de o mecanismo de ação ainda não ter sido determinado claramente, a inclusão desse medicamento entre as opções de tratamento é justificável.

## COLABORAÇÕES

- OHGP** Análise e/ou interpretação dos dados; análise estatística; aprovação final do manuscrito; concepção e desenho do estudo; realização das operações e/ou experimentos; redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo.
- DCG** Análise e/ou interpretação dos dados; análise estatística; aprovação final do manuscrito; concepção e desenho do estudo; realização das operações e/ou experimentos; redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo.
- RG** Aprovação final do manuscrito; redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo.

## REFERÊNCIAS

- Ono S, Iwai N, Chiba F, Furukawa T, Fumino S. OK-432 therapy for chylous pleural effusion or ascites associated with lymphatic malformations. *J Pediatr Surg*. 2010;45(9):e7-10.
- Närkiö-Mäkelä M, Mäkelä T, Saarinen P, Salminen P, Julkunen I, Pitkäranta A. Treatment of lymphatic malformations of head and neck with OK-432 sclerotherapy induce systemic inflammatory response. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(1):123-9.
- Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, Pasmans S. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature. *J Craniofac Surg*. 2009;20(4):1159-62.
- Hong JP, Lee MY, Kim EK, Seo DH. Giant lymphangioma of the tongue. *J Craniofac Surg*. 2009;20(1):252-4.
- Churchill P, Otal D, Pemberton J, Ali A, Flageole H, Walton JM. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review. *J Pediatr Surg*. 2011;46(5):912-22.
- Zhou Q, Zheng JW, Mai HM, Luo QF, Fan XD, Su LX, et al. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncol*. 2011;47(12):1105-9.
- García AL, Navarro RB, Cardeñosa AL, Navarro CD. Resultado sin éxito en el tratamiento de un linfangioma orbitario con OK-432. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;87(1):17-9.
- Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, Elliott MJ, Hartley BE. Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(3):270-6.
- Ravindranathan H, Gillis J, Lord DJ. Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(3):304-9.
- Cabrera J, Redondo P. Tratamiento esclerosante de las malformaciones vasculares. *An Sist Sanit Navarra*. 2004;Suppl 1:117-26.
- Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwai N. OK-432 therapy for lymphangioma in children: why and how does it work? *J Pediatr Surg*. 1996;31(4):477-80.
- Breugem CC, Courtemanche DJ. Portable ultrasound-assisted injection of OK-432 in lymphatic malformations by the plastic surgeon. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(10):1269-70.
- Peters DA, Courtemanche DJ, Heran MK, Ludemann JP, Prendiville JS. Treatment of cystic lymphatic vascular malformations with OK-432 sclerotherapy. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):1441-6.
- Claesson G, Kuylenstierna R. OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;65(1):1-6.
- Mello-Filho FV, Tone LG, Kruschewsky LS. O uso de Picibanil (OK-432) no tratamento do linfangioma de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaryngol*. 2002;68(4):552-6.
- Wheeler JS, Morreau P, Mahadevan M, Pease P. OK-432 and lymphatic malformations in children: the Starship Children's Hospital experience. *ANZ J Surg*. 2004;74(10):855-8.
- Lin PJ, Guo YC, Lin JY, Chang YT. Facial nerve conduction after sclerotherapy in children with facial lymphatic malformations: report of two cases. *Tohoku J Exp Med*. 2007;211(4):401-6.
- Segado Arenas A, Flores González JC, Rubio Quiñones F, Quintero Otero S, Hernández González A, Pantoja Rosso S. Obstrucción iatrogène sévère de la voie aérienne par un lymphangiome lingual. *Arch Pediatr*. 2011;18(9):983-6.
- de Serres LM, Sie KC, Richardson MA. Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(5):577-82.
- Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, et al. Microcystic lymphatic malformations of the tongue: diagnosis, classification, and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(10):976-83.
- Chen WL, Huang ZQ, Chai Q, Zhang DM, Wang YY, Wang HJ, et al. Percutaneous sclerotherapy of massive macrocystic lymphatic malformations of the face and neck using fibrin glue with OK-432 and bleomycin. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(6):572-6.
- Stefini S, Bazzana T, Smussi C, Piccioni M, Frusca T, Taddei F, et al. EXIT (Ex utero Intrapartum Treatment) in lymphatic malformations of the head and neck: discussion of three cases and proposal of an EXIT-TTP (Team Time Procedure) list. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(1):20-7.
- Gilony D, Schwartz M, Shpitzer T, Feinmesser R, Kornreich L, Raveh E. Treatment of lymphatic malformations: a more conservative approach. *J Pediatr Surg*. 2012;47(10):1837-42.
- Wiegand S, Eivazi B, Bloch LM, Zimmermann AP, Sesterhenn AM, Schulze S, et al. Lymphatic malformations of the orbit. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2013;6(1):30-5.
- Giguère CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, et al. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(10):1137-44.
- Luzzatto C, Midrio P, Tchaprassian Z, Guglielmi M. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *Arch Dis Child*. 2000;82(4):316-8.
- Weitz-Tuoretmaa A, Rautio R, Valkila J, Keski-Säntti H, Keski-Nisula L, Laranne J. Efficacy of OK-432 sclerotherapy in treatment of lymphatic malformations: long-term follow-up results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(2):385-90.

\*Autor correspondente:

**Dov Goldenberg**

Rua Arminda 93 cj. 121 - São Paulo, SP, Brasil

CEP 04545-100

E-mail: dov.goldenberg@hc.fm.usp.br