

Hemangiomas Infantis e Bloqueadores-Beta: 10 Anos Depois da Revolução Terapêutica

Katarína Kieselová¹, Felicidade Santiago²

¹Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

RESUMO – O hemangioma infantil é o tumor vascular mais frequente da infância, que se caracteriza por um rápido crescimento nos primeiros meses de vida, seguido de uma involução espontânea e progressiva nos primeiros anos. Apesar da sua benignidade e regressão espontânea, em cerca de 10% dos casos, os hemangiomas infantis acarretam um impacto funcional ou estético negativo, exigindo, portanto, um tratamento eficaz. Em 2008, a descoberta acidental do efeito benéfico do propranolol no hemangioma infantil, revolucionou a abordagem terapêutica deste tumor vascular, sendo atualmente considerado o tratamento de primeira linha.

Neste artigo, pretende-se rever sucintamente os avanços da última década no tratamento do hemangioma infantil e analisar os dados publicados relativamente à utilização clínica de propranolol. Adicionalmente, serão abordados outros tratamentos emergentes que poderão, no futuro, alargar o arsenal terapêutico do hemangioma infantil.

PALAVRAS-CHAVE – Antagonistas Adrenérgicos beta/uso terapêutico; Hemangioma/tratamento; Lactente; Neoplasias da Pele/tratamento; Propranolol; Timolol.

Infantile Hemangiomas and Beta-Blockers: 10 Years After Therapeutic Revolution

ABSTRACT – Infantile hemangioma is the most common vascular tumor of childhood, characterized by an initial rapid growth in the first months of life and with gradual spontaneous involution in the first years. Despite its benign behavior and spontaneous regression, about 10% of infantile hemangiomas have a negative functional or cosmetic impact, thus requiring an effective treatment. In 2008, an accidental discovery of a favorable effect of propranolol, revolutionized the therapeutic approach of infantile hemangioma, consequently becoming the first-line treatment of this vascular tumor.

In this article, we will briefly review the advances in the treatment of infantile hemangioma in the last decade and discuss the published research data regarding the clinical use of propranolol. In addition, other emerging treatments will be addressed, which may in the future extend the therapeutic armamentarium for infantile hemangioma.

KEYWORDS – Adrenergic beta-Antagonists/therapeutic use; Hemangioma/drug therapy; Infant; Propranolol; Skin Neoplasms/drug therapy; Timolol.

INTRODUÇÃO

Os hemangiomas infantis (HI) são os tumores benignos mais frequentes na idade pediátrica, com uma incidência estimada de 4% - 5% e predominância no sexo feminino.¹ A incidência é mais elevada nas crianças prematuras e com baixo peso ao nascer. Adicionalmente, a idade materna avançada, a gestação múltipla, a história familiar de HI, eclâmpsia ou anomalias da placenta (placenta prévia p.e.) representam fatores de risco bem conhecidos.^{2,3}

A patogénese do HI ainda não foi completamente elucidada. Os fatores angiogénicos e vasculogénicos que causam hiperplasia e proliferação de células endoteliais têm papel importante, no entanto, o fator desencadeante desta desregulação de vasculogénese e angiogénese permanece por esclarecer. Recentemente tem-se postulado que a hipoxia intrauterina induza sobreexpressão de moléculas pró-angiogénicas, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do fator básico de crescimento dos fibroblastos (bFGF).²

Correspondência: Katarína Kieselová
Department of Dermatology - Centro Hospitalar de Leiria – CHL
Rua das Olhalvas
2410-197 - Leiria, Portugal
E-mail: katarinakieselova@gmail.com
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.77.1.1008>

Recebido/Received
12 Novembro/November 2018
Aceite/Accepted
30 Dezembro/December 2018

Artigo de Revisão

Em geral, a maioria dos HI não são evidentes à nascença, tornando-se apenas visíveis nos primeiros dias ou semanas de vida. Em alguns recém-nascidos pode existir lesão preliminar, por exemplo sob forma de mancha com telangiectasias ou mancha pálida devido a vasoconstrição local. Clinicamente, o HI pode ser classificado em superficial, profundo e misto (ou composto), sendo que o hemangioma superficial é o subtipo mais frequente. A maioria dos HI são lesões únicas e localizadas, contudo existem formas segmentares ou múltiplas, que podem estar associadas a hemangiomatose visceral ou malformações de órgãos internos.^{2,3}

A evolução natural do HI é bem conhecida, caracterizando-se por duas etapas principais: a fase proliferativa e a fase de involução. O crescimento não é linear, destacando-se a fase de crescimento rápido entre 5 a 8 semanas de vida, sendo que em 80% dos HI atingem o tamanho final até aos 3 meses de vida. Nos HI segmentares e com componente profunda, esta fase proliferativa prolonga-se e têm tendência a crescer até um ano de vida.²

Apesar de ter um comportamento biológico benigno e regressão espontânea na maioria dos casos, alguns HI estão associados a complicações, como ulceração, obstrução ou distorção permanente de estruturas anatómicas.²

Até há uma década, os corticoesteróides em doses altas representavam a terapêutica de escolha para os HI complicados, seguido de interferão alfa e vincristina, com todo o amplo espectro de efeitos adversos associados. Em 2008, Léauté-Labrèze *et al* tratou uma criança com um hemangioma nasal com corticoesteróides e, apesar da estabilização de crescimento tumoral, a criança desenvolveu uma cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, provavelmente, como efeito adverso da corticoterapia. Neste contexto, o doente iniciou um bloqueador-beta (propranolol 3 mg/kg/dia), e rapidamente se observou alteração da cor e da textura do hemangioma. Apesar da suspensão da corticoterapia, e apenas mantendo o propranolol, a involução do hemangioma foi contínua, com regressão completa aos 14 meses de idade. Um efeito semelhante atribuído ao propranolol, foi igualmente observado numa criança com insuficiência cardíaca após corticoterapia de dose alta por hemangioma misto da região periorbital, parotídea e do braço.⁴ Estas observações promissoras deram origem a uma sequência de estudos que confirmaram a eficácia do fármaco, rapidamente tornando o propranolol como o tratamento de primeira linha do HI complicado, e culminando em 2014 com a sua aprovação formal pelas Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA).⁵

Nestes 10 anos após a descoberta accidental da eficácia do propranolol no tratamento do HI, a investigação científica tem avançado significativamente no que diz respeito às indicações terapêuticas dos bloqueadores beta, do mecanismo terapêutico subjacente, perfil de segurança e custo-benefício. Por outro lado, algumas recomendações relativamente à sua utilização clínica variam entre os estudos, como a dose de propranolol mais adequada, a duração do tratamento e esquema de desmame, ou a estratificação de risco dos efeitos adversos, nomeadamente, em doentes com síndromes associados.

O presente trabalho tem como objetivo efetuar uma revisão sobre os dados publicados sobre o tratamento do HI, abordando os avanços mais recentes no conhecimento do papel dos bloqueadores beta no tratamento desta patologia.

1. Propranolol

a. Mecanismo de ação

O propranolol é um bloqueador beta não seletivo, que bloqueia tanto os receptores adrenérgicos beta-1 (principalmente no miocárdio e cérebro) como os receptores beta-2 (músculo liso, vasos sanguíneos e pulmões). Após a administração oral, o propranolol é completamente absorvido e metabolizado a nível hepático. Apenas cerca de 25% atinge a circulação sistémica 1-2 horas após a administração, com concentrações mais altas nos pulmões, fígado, rins, cérebro e coração. Na biotransformação do fármaco estão envolvidas múltiplas vias do citocromo P450, nomeadamente, das isoformas CYP2D6 (hidroxilação aromática) e CYP1A2 (oxidação em cadeia), decorrendo também daqui a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas.^{6,7}

Previamente à sua utilização no tratamento do HI, o propranolol já era usado, em idade pediátrica, em indicações cardiovasculares como hipertensão, arritmias (síndrome de Q-T longo, taquicardia supraventricular) e cardiomiopatia hipertrófica, devido ao seu efeito inotrópico negativo, antiarrítmico e antihipertensor.⁶ Contudo, o mecanismo de ação do propranolol no HI ainda não foi completamente elucidado. As hipóteses propostas apontam para efeitos do propranolol na regressão do HI a curto, médio e a longo prazo. Inicialmente, com 1 a 3 dias de tratamento, observa-se alteração de cor e da consistência do tumor devido à vasoconstrição precoce, resultante do bloqueio do efeito vasodilatador de adrenalina através de receptores beta e da inibição de óxido nítrico.⁸⁻¹¹

Os estudos sugerem também que o propranolol bloqueia a expressão do VEGF, através da inibição das quinases ativadas por mitógenos (MAPKinas) e bFGF, alterando ainda as metaloproteinases da matriz (MMP) nas células estaminais derivadas do hemangioma, fatores essenciais envolvidos na angiogénese.¹¹ O papel central do VEGF na angiogénese do HI e a importância da sua inibição no tratamento foi recentemente confirmado num estudo investigacional que adiantou que o VEGF poderia ser um marcador sérico relevante na predição e monitorização da resposta ao propranolol.¹² Adicionalmente, postula-se o envolvimento da via renina-angiotensina-aldosterona no crescimento do HI, sujeita ao efeito inibidor dos antagonistas beta-1 e antagonistas beta não seletivos, como o propranolol.¹³

A longo prazo, ao bloquear os receptores beta-2, o propranolol suprime a proliferação, migração e diferenciação celular e induz a apoptose das células endoteliais do HI.^{8,14,15} Os estudos apontam que a inibição da proliferação decorre da regulação do ciclo celular, reprimindo a fase G0/G1. Por outro lado, a inibição de migração e invasão celular parece estar relacionada com a diminuição de expressão de MMP2 e MMP9 nas células endoteliais.¹⁵ A nível molecular, o processo de apoptose

das células endoteliais induzido pelo propranolol mostrou-se dependente da via p53-BAX, contribuindo para a regressão do tumor e a sua substituição por tecido fibroadiposo.^{16,17}

b. Eficácia

A eficácia do propranolol oral no tratamento do HI complicado ficou demonstrada pelas múltiplas séries de casos clínicos e ensaios clínicos randomizados (RCT) com taxas de resposta até 98%, rapidamente assumindo-se como a primeira opção de tratamento, substituindo a corticoterapia sistêmica.¹⁸⁻²¹ A falta de resposta completa a propranolol é rara. Num estudo retrospectivo que incluiu 1130 doentes, apenas 10 apresentaram resistência ao tratamento.²²

O maior ensaio clínico randomizado, multicêntrico e duplamente-cego, foi realizado por Léauté-Labrèze *et al*, e incluiu 456 crianças, com idades entre 5 semanas e 5 meses de vida e HI $\geq 1,5$ cm de diâmetro, medicadas com propranolol (1 mg/kg/dia ou 3 mg/kg/dia, durante 3 ou 6 meses) *versus* placebo. O estudo confirmou a eficácia de propranolol oral e concluiu que a dose de 3 mg/kg/dia durante 6 meses é a mais eficaz.²¹

Mais recentemente, em 2018, uma revisão Cochrane que abrangeu 28 RCT avaliando várias opções terapêuticas para HI concluiu que o propranolol oral é um tratamento eficaz, em comparação com o placebo, induzindo resolução completa ou quase completa do HI. Contudo, apontou também para a necessidade de realização de estudos bem estruturados, já que os ensaios incluídos na revisão foram de qualidade fraca ou moderada.²³

c. Perfil de segurança

A maioria dos efeitos adversos do propranolol são bem conhecidos e atribuídos à sua atividade anti-adrenérgica beta não seletiva. Os efeitos secundários geralmente são ligeiros e reversíveis, como as alterações do sono, do trânsito gastrointestinal, acrocianose, irritabilidade ou agitação e sonolência, podendo afetar até um quarto dos doentes. Os efeitos adversos mais graves são raros (<1,5%), e incluem eventos metabólicos (hipoglicemia, hipercalemia), alterações do sistema cardiovascular (hipotensão, bradicardia) ou respiratório (brôncoespasmo e hiperreatividade brônquica).^{2,6,23-25} O propranolol é um fármaco lipofílico, que atravessa a barreira

hemato-encefálica, podendo, por isso, ser questionado o risco de possíveis efeitos a longo prazo. No entanto, estudos realizados até a data, não identificaram implicações psicológicas ou no desenvolvimento neurocognitivo de crianças tratadas com propranolol.^{26,27}

Em 2016, a maior revisão sistemática que incluiu aproximadamente 2000 doentes com os dados publicados nas plataformas Medline, Embase e os dados de segurança fornecidos pelo produtor da formulação pediátrica do propranolol oral, concluiu que o tratamento é, de um modo geral, bem tolerado, com raros eventos graves e que podem ser evitados com a seleção cuidadosa dos candidatos, a sua avaliação pré-tratamento e monitorização cautelosa, considerando eventual ajuste terapêutico nos doentes com risco associado.²⁴

Neste contexto, a hipoglicemia representa um dos efeitos colaterais graves evitáveis, com maior risco nas crianças prematuras, com doença concomitante ou diminuição de aporte nutricional. O risco de hipoglicemia é dose-independente e pode ser minimizado com a administração de propranolol durante o período do dia e a ingestão concomitante de comida.^{2,6} O cuidador principal deve ser informado e educado sobre os possíveis efeitos adversos, a sua prevenção e abordagem, com eventual suspensão de medicação, em situações de doença concomitante, p.e.

d. Indicação terapêutica

Dado o perfil evolutivo do HI, a maioria dos casos pode ser abordada de forma conservadora, não interventiva e com monitorização regular. No entanto, cerca de 10%-15% dos hemangiomas exigem tratamento sistêmico,² que deve ser o mais precoce possível, ainda na fase proliferativa, para evitar sequelas.

As principais indicações para o tratamento sistêmico do HI são:

- Localização do HI constituindo uma situação ameaçadora de vida (e.g. tumores obstructivos das vias aéreas ou do tracto gastrointestinal, risco de compressão neural);
- Compromisso funcional de órgãos ou estruturas anatómicas (e.g. hemangiomas perioculares, perinasais, periauriculares (Fig. 1) e dos lábios);



Figura 1 - Hemangioma infantil misto do pavilhão auricular e região pré-auricular; (A) 2 meses de idade: antes de início de propranolol, (B) 2 semanas de tratamento, (C) 4 anos de idade: telangiectasias residuais.

Artigo de Revisão



Figura 2 - Hemangioma misto de grandes dimensões do ombro e da região cervical; (A) 3 meses de idade: antes de tratamento, (B) 2 semanas de tratamento, (C) 10 semanas de tratamento com propranolol.

- HI com risco de impacto estético (Fig. 2) (e.g. HI de grandes dimensões da face e da região mamária ou localizado no nariz, lábios);
- Hemangioma de grandes dimensões que acarreta risco de insuficiência cardíaca ou hepática;
- HI ulcerado (Fig. 3).

Actualmente, a decisão de tratamento sistêmico é de certa forma ainda subjetiva baseando-se na avaliação clínica e nos exames complementares de diagnóstico. Embora tenham sido desenvolvidas várias escalas de gravidade e de atividade proliferativa do HI (*Hemangioma Severity Scale*, *Hemangioma Dynamic Complication Scale*, *Hemangioma Activity Score*), estas têm sido utilizadas, por enquanto, apenas em estudos clínicos.^{2,28}

(com monitorização de tensão arterial e frequência cardíaca) é indicada nas crianças com risco elevado³¹:

1. ≤ 8 semanas de idade e nascimento prematuro;
2. peso $< 3,5$ kg;
3. história médica de doenças cardiovasculares, respiratórias ou com alterações de metabolismo da glucose;
4. HI subglótico;
5. apoio social inadequado.

Deve ser um incremento gradual da dose de propranolol oral: dose inicial de 1 mg/kg/dia, com posterior aumento semanal da dose até 2-3 mg/kg/dia. Nos doentes internados, recomenda-se o aumento diário da dose com monitorização cardiovascular antes, 1 hora e 2 horas após a administração do fármaco.^{2,31} Inicialmente, de acordo com o *Expert Consen-*



Figura 3 - Hemangioma ulcerado da região parietal; (A) 2 meses de idade: antes de propranolol, (B) 4 semanas de tratamento, (C) 12 meses de idade: placa telangiectásica residual.

e. Tratamento

A avaliação pré-tratamento consiste na realização de uma história clínica detalhada e de um exame físico completo, com ênfase nos possíveis riscos associados a propranolol (Tabela 1). Durante anos, a realização de eletrocardiograma e/ou ecocardiograma, antes do início da terapêutica, foi alvo de discussão. No entanto, os estudos mais recentes mostram que a realização rotineira destes exames cardiológicos não é necessária na maioria das crianças sem risco associado.^{29,30}

O tratamento pode ser iniciado, na maioria dos casos, em ambulatório, após a avaliação pelo dermatologista pediátrico com experiência na área.^{31,32} De acordo com as recomendações do *European Expert Group* de 2015, o internamento

Panel, era recomendado dividir a dose diária entre três administrações.⁶ Porém, tem-se verificado que a dose dividida em duas tomas diárias (com intervalo ≥ 9 horas) é mais prática e não aumenta o risco de efeitos adversos.³¹⁻³⁴ Nas consultas de seguimento, com intervalos entre 4 a 12 semanas, deve ser realizado ajuste da dose de acordo com o aumento ponderal da criança. A duração de tratamento recomendado é de 6 meses, no entanto, algumas crianças podem beneficiar de tratamento mais prolongado, como no caso do HI profundo ou segmentar, assegurando uma resposta mais completa e evitando fenômenos de *rebound*, que podem ocorrer até 25% dos casos após a suspensão terapêutica.^{31,35,36} Alguns autores sugerem o desmame gradual durante duas semanas,

Tabela 1 - Tratamento de hemangioma infantil com propranolol: resumo

Avaliação inicial
<ul style="list-style-type: none"> ➤ História clínica ➤ Exame físico com avaliação de sinais vitais; auscultação cardíaca e pulmonar (ECG apenas se alterações) ➤ Exclusão de contra-indicações³¹: <ul style="list-style-type: none"> • Crianças com idade corrigida < 5 semanas • Hipotensão • Arritmias: bradicardia sinusal, bloqueio aurículo-ventricular 2º e 3º grau • Insuficiência cardíaca • Asma brônquica ou história de broncospasma • Feocromocitoma • Síndrome de Raynaud • Hipersensibilidade ao propranolol • Interações medicamentosas
Tratamento
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dose inicial de propranolol 1 mg/kg/dia com administração bidária (às refeições) ➤ Aumento semanal de dose até 2-3 mg/kg/dia, administração bidária ➤ Monitorização durante 2 horas no início de tratamento e a cada incremento de dose (frequência cardíaca e tensão arterial avaliadas antes, 1 hora e 2 horas após a administração) ➤ Manutenção de tratamento com propranolol ≥ 6 meses ➤ Síndrome PHACES: dose inicial 0,5 mg/kg/dia dividida em 3 doses diárias, aumento gradual 0,5 mg/kg/dia
Follow-up
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Avaliação clínica e fotográfica em cada consulta (cada 4 a 12 semanas) ➤ Monitorização da ocorrência de efeitos adversos^{2,6,31}: <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos adversos ligeiros (perturbação do sono ou acrocianose, p.e.): sem necessidade de alteração da posologia; • Sintomas de hipoglicémia: reforçar administração às refeições; se doença concomitante (p.e. vômitos), suspensão temporária; após a resolução de sintomas, iniciar com a última dose; • Sintomas de broncospasma (sibilos): suspensão temporária; após a resolução de sintomas, iniciar com dose mais baixa e incremento gradual da dose.

antes da suspensão completa.³¹

O uso de propranolol nas crianças com síndrome PHACES (malformações da fossa posterior do cérebro, hemangioma facial, anomalias arteriais, anomalias cardíacas e coarctação da aorta, anormalidades oculares (*eyes*) e alterações do esterno) permanece controverso, pelo risco elevado de acidente vascular cerebral. Para evitar o risco de má perfusão, a dose inicial de propranolol para os doentes com PHACES deve ser inferior (0,5 mg/kg/dia), com titulação gradual de 0,5 mg/kg, dividindo as doses diárias em 3 administrações.^{31,33}

2. Timolol

a. Mecanismo de ação

Na sequência do reconhecimento da eficácia do propranolol no tratamento do HI complicado, têm sido investigadas alternativas tópicas para o tratamento do HI superficial e do HI nas crianças com contra-indicação para tratamento sistémico. Para além do propranolol tópico, o timolol, fármaco tradicionalmente indicado para tratamento tópico de glaucoma, mostrou-se, como indicação *off-label* eficaz na abordagem do HI. Em Portugal, está disponível timolol em solução oftálmica de 0,25% e 0,5% e timolol gel oftálmico de 0,4%. A formulação tópica de propranolol para aplicação cutânea não está disponível. O mecanismo terapêutico do timolol no tratamento do HI parece ser análogo ao do propranolol, incluindo vasoconstrição, diminuição da produção de fatores pro-angiogénicos e apoptose das células endoteliais.^{37,38}

b. Eficácia e perfil de segurança

A eficácia e a segurança do timolol e propranolol tópicos foram abordadas em vários estudos. De acordo com uma meta-análise que incluiu 554 doentes a taxa de resposta reportada foi semelhante para timolol e propranolol tópicos, 76% e 83%, respetivamente.³⁹ Igualmente, em comparação com os corticosteróides tópicos ultrapotentes, o timolol atingiu melhor resposta terapêutica na abordagem do HI superficial.⁴⁰

O maior estudo retrospectivo envolveu 731 crianças tratadas com timolol tópico, a maioria (70%) iniciando tratamento com < 6 meses de idade. A grande proporção dos doentes (85,1%) foi tratada com esquema de timolol 0,5% 1 gota 2 vezes por dia, durante 6 a 9 meses, com uma taxa de resposta de 92%. Do ponto de vista clínico, o estudo incluiu HI de diferentes espessuras, com maior resposta nos HI superficiais. Em 25 doentes (3,4%), foram reportados efeitos adversos, sendo a maioria reações locais, como irritação no local da aplicação, enquanto que os efeitos sistémicos, limitaram-se a 3 casos de broncospasma. Não foram reportados efeitos adversos cardiovasculares.⁴¹

A literatura disponível carece ainda de informações consistentes sobre a segurança e o perfil farmacocinético do timolol tópico, sendo válido questionar o grau de repercussão sistémica do timolol, que é 8 a 10 vezes mais potente que o propranolol.⁴² Os níveis séricos de timolol após administração tópica bidária confirmou a sua absorção sistémica, embora em baixo grau.⁴² No entanto, admite-se que a aplicação

Artigo de Revisão

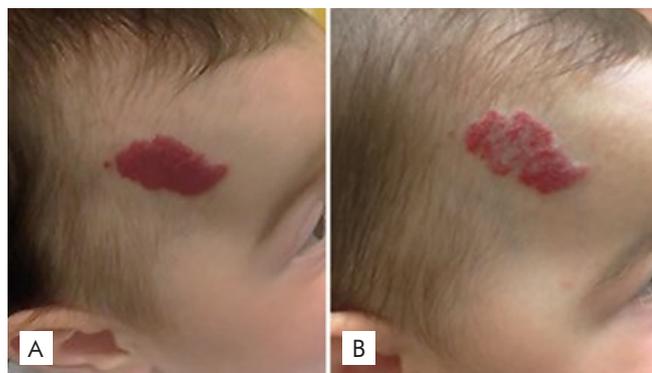


Figura 4 - Hemangioma superficial da região parietal; (A) antes de tratamento, (B) 4 meses de tratamento com timolol tópico.

do timolol nos HI de grandes dimensões, ulcerados, ou das mucosas, acarreta maior potencial de absorção e por isso maior risco de efeitos adversos sistêmicos.^{38,42}

Adicionalmente, preconiza-se uma monitorização mais cautelosa nas crianças de baixo peso e nascidas pré-termo, devido ao risco elevado de bradicardia, hipotensão, apneia e hipotermia.⁴³

c. Indicação terapêutica e tratamento

Apesar de existirem guidelines para o propranolol oral, até à data não foram estabelecidas orientações terapêuticas bem definidas relativamente ao uso de timolol no tratamento do HI.

Inicialmente, os casos clínicos reportavam a utilização eficaz de timolol tópico limitada aos HI superficiais, acelerando a involução natural do tumor (Fig. 4). Nos últimos anos têm surgindo casos de aplicação eficaz nos HI ulcerados e nos HI com componente profundo.⁴⁴ Também se verificou resposta terapêutica favorável num doente com síndrome PHACES.^{39,45} Os bloqueadores beta tópicos tem um papel igualmente importante na prevenção de recidivas nas crianças em desmame de propranolol oral.³⁹

A formulação tópica do timolol, a frequência de aplicação e a duração de tratamento variam entre diferentes centros clínicos. A maioria dos estudos publicados reportam aplicação bidiretional tópica de timolol 0,5% uma a duas gotas na área afectada, durante 2 a 12 meses, dependendo da evolução da lesão.⁴⁵ A aplicação sob oclusão uma vez por dia é também reportada em alguns estudos.²³

Pelo exposto, a decisão terapêutica e modo de tratamento é, na maioria dos casos, individualizada, de acordo com a apresentação clínica e experiência do prescriptor.

3. Outros bloqueadores beta

Nos últimos anos têm sido investigados outros bloqueadores adrenérgicos beta no tratamento do HI, como o atenolol, nadolol e acebutolol. Ao contrário do propranolol, tratam-se de fármacos hidrofílicos, que não atravessam a barreira hemato-encefálica, limitando o seu espectro de efeitos adversos.^{2,46} O atenolol é um bloqueador beta cardioseletivo, pelo que não apresenta efeitos periféricos indesejáveis, como

a hipoglicemia e a hiperactividade brônquica. Pequenos estudos mostram uma eficácia no tratamento de HI sobreponível à do propranolol, com menos efeitos adversos.^{47,48}

O nadolol é um bloqueador beta não seletivo, com ação prolongada. De acordo com o estudo comparativo, que incluiu 10 crianças medicadas com nadolol 4 mg/kg/dia e 9 crianças medicadas com propranolol 2-3 mg/kg/dia, o grupo de nadolol obteve resposta mais rápida e eficaz na indução de involução do HI.⁴⁹ Adicionalmente, parece ter particular vantagem em crianças com alterações do sono, como efeito adverso comum durante tratamento com propranolol.⁵⁰

Como reportado, há indícios do potencial promissor destes medicamentos no tratamento de HI, contudo a evidência científica, até ao momento, é escassa, sendo necessários mais estudos de melhor qualidade para comprovar a eficácia e perfil de segurança destes fármacos.

CONCLUSÃO

O HI é um tumor frequente na infância, ocupando uma posição de destaque nas consultas de dermatologia pediátrica. Antes de 2008, o tratamento dos HI graves era insuficiente e dotado de efeitos secundários relevantes. Após 2008, assistiu-se a uma revolução na abordagem terapêutica desta patologia com a introdução do propranolol oral. Atualmente este é considerado o tratamento de primeira linha e o único aprovado pela EMA e FDA para o tratamento dos HI. Ao longo dos últimos anos foram sendo estabelecidas as suas principais indicações terapêuticas e formas de monitorização, sendo o seu perfil segurança considerado muito tranquilizador.

A investigação crescente nesta área, permitirá esclarecer no futuro algumas questões ainda pendentes, nomeadamente, o papel terapêutico de outros bloqueadores beta no tratamento de HI ou estabelecimento de linhas de orientação clínica para o tratamento com timolol tópico, entre outros.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Direito a privacidade e consentimento escrito: Os autores declaram que pediram consentimento para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Privacy policy and informed consent: The authors declare that have the written informed consent for the use of patient's photos in this article.

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed

REFERÊNCIAS

- Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25:168–73. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00626.x.
- Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet.* 2017;390:85-94. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
- Carvalho R, IFreitas I, Henrique M, Cardoso J. Propranolol e hemangioma infantil. *Rev Soc Port Dermatol Venerol.* 2011;69: 495-9.
- Léaute-Labrèze C, Dumas de la RE, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358: 2649–51. doi: 10.1056/NEJMc0708819.
- European Medicines Agency. Hemangiol EPAR. 2014. [accessed 2018 Oct 1]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/hemangiol-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics.* 2013;131:128–40. doi: 10.1542/peds.2012-1691.
- Borgstrom L, Johansson C, Larsson H, Lenander R. Pharmacokinetics of propranolol. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1981;9:419-29.
- Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2010;163:269–74. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09848.x.
- Rotter A, de Oliveira ZNP. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017; 15:1185–90. doi: 10.1111/ddg.13365.
- Munabi NC, England RW, Edwards AK, Kitajewski AA, Tan QK, Weinstein A, et al. Propranolol targets hemangioma stem cells via camp and mitogen-activated protein kinase regulation. *Stem Cells Transl Med.* 2016; 5:45-55. doi: 10.5966/sctm.2015-0076.
- KumJJ,KhanZA.Mechanismsofpropranololactionininfantile hemangioma. *Dermatoendocrinol.* 2015;6:e979699. doi: 10.4161/19381980.2014.979699.
- Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, et al. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatr Int.* 2016;58:1130-5. doi: 10.1111/ped.12981.
- Dornhoffer JR, Wei T, Zhang H, Miller E, A Cleves M, Richter GT. The expression of renin-angiotensin-aldosterone axis components in infantile hemangioma tissue and the impact of propranolol treatment. *Pediatr Res.* 2017; 82:155-63. doi: 10.1038/pr.2017.93.
- Ji Y, Chen S, Xu C, Li L, Xiang B. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2015; 172:24–32. doi: 10.1111/bjd.13388.
- Sun B, Dong C, Lei H, Gong Y, Li M, Zhang Y, et al. Propranolol inhibits proliferation and invasion of hemangioma-derived endothelial cells by suppressing the DLL4/Notch1/Akt pathway. *Chem Biol Interact.* 2018;294:28-33. doi: 10.1016/j.cbi.2018.08.018.
- Yao TH, Pataer P, Regmi KP, Gu XW, Li QY, Du JT, et al. Propranolol induces hemangioma endothelial cell apoptosis via a p53 BAX mediated pathway. *Mol Med Rep.* 2018;18:684-94. doi: 10.3892/mmr.2018.9013.
- Wnek A, Andrzejewska E, Kobos J, Taran K, Przewratil P. Molecular and immunohistochemical expression of apoptotic proteins Bax, Bcl-2 and Caspase 3 in infantile hemangioma tissues as an effect of propranolol treatment. *Immunol Lett.* 2017; 185:27–31.
- Luo Y, Zeng Y, Zhou B, Tang J. A retrospective study of propranolol therapy in 635 infants with infantile hemangioma. *Pediatric Dermatol.* 2015;32:151–2. doi: 10.1111/pde.12308.
- Sagi L, Zvulunov A, Lapidoth M, Ben Amitai D. Efficacy and safety of propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a presentation of ninety-nine cases. *Dermatology.*2014;228:136–44. doi: 10.1159/000351557.
- Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol.* 2011;147:1371-6. doi: 10.1001/archdermatol.2011.203.
- Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015; 372:735-46. doi: 10.1056/NEJMoa1404710.
- Caussé S, Aubert H, Saint-Jean M, Puzenat E, Bursztejn AC, Eschard C, et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol.* 2013; 169:125-9. doi: 10.1111/bjd.12417.
- Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4:CD006545. doi: 10.1002/14651858.CD006545.pub3.
- Léaute-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopinnet C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, et al. Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a systematic review. *Pediatrics.* 2016; 138: pii: e20160353.
- Droitcourt C, Kerbrat S, Rault C, Botrel MA, Happe A, Garlantezec R, et al. Safety of oral propranolol for infantile hemangioma. *Pediatrics.* 2018; 141: pii: e20173783. doi: 10.1542/peds.2017-3783. .
- Wang C, Wang Q, Xiang B, Chen S, Xiong F, Ji Y.

Artigo de Revisão

- Effects of propranolol on neurodevelopmental outcomes in patients with infantile hemangioma: a case-control study. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:5821369. doi: 10.1155/2018/5821369.
27. Moyakine AV, Spillekom-van Koulil S, van der Vleuten CJM. Propranolol treatment of infantile hemangioma is not associated with psychological problems at 7 years of age. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77:105–8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.025.
 28. Moyakine AV, Herwegen B, van der Vleuten CJM. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77:868-73. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.003.
 29. Lund EB, Chamlin SL, Mancini AJ. Utility of routine electrocardiographic screening before initiation of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2018 ; 35:e233-4. doi: 10.1111/pde.13508.
 30. Tang LY, Hing JW, Tang JY, Nishikawa H, Shahidullah H, Browne F, et al. Predicting complications with pretreatment testing in infantile haemangioma treated with oral propranolol. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100:902–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307284.
 31. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Ciofi Degli Atti M, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174:855-65. doi: 10.1007/s00431-015-2570-0.
 32. Fogel I, Ollech A, Zvulunov A, Valdman-Greenshpon Y, Atar Snir V, Friedland R, et al. Safety profile during initiation of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an ambulatory day-care hospitalization setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32:2004-9. doi: 10.1111/jdv.14955.
 33. Hagen R, Ghareeb E, Jalali O, Zinn Z. Infantile hemangiomas: what have we learned from propranolol? *Curr Opin Pediatr.* 2018; 30:499-504. doi: 10.1097/MOP.0000000000000650.
 34. Del Frari L, Léauté-Labrèze C, Guibaud L, Barbarot S, Lacour JP, Chaumont C, et al. Propranolol pharmacokinetics in infants treated for infantile hemangiomas requiring systemic therapy: Modeling and dosing regimen recommendations. *Pharmacol Res Perspect.* 2018; 6:e00399. doi: 10.1002/prp2.399.
 35. Baselga E, Dembowska-Baginska B, Przewratil P, González-Enseñat MA, Wyrzykowski D, Torrelo A, et al. Efficacy of propranolol between 6 and 12 months of age in high-risk infantile hemangioma. *Pediatrics.* 2018; 142: pii: e20173866. doi: 10.1542/peds.2017-3866.
 36. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, Pope E, Coulie J, Boon LM, et al. rebound growth of infantile hemangiomas after propranolol therapy. *Pediatrics.* 2016; 137: pii: e20151754. doi: 10.1542/peds.2015-1754.
 37. Admani S, Feldstein S, Gonzalez EM, Friedlander SF. Beta blockers: an innovation in the treatment of infantile hemangiomas. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:37-45.
 38. Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol.* 2016; 61:51-8. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.08.006.
 39. Ovidia SA, Landy DC, Cohen ER, Yang EY, Thaller SR. Local administration of β -blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Ann Plast Surg.* 2015; 74:256-62. doi: 10.1097/SAP.0000000000000390.
 40. Danarti R, Ariwibowo L, Radiono S, Budiyanto A. Topical timolol maleate 0.5% for infantile hemangioma: its effectiveness compared to ultrapotent topical corticosteroids - a single-center experience of 278 cases. *Dermatology* 2016; 232:566-71. doi: 10.1159/000448396.
 41. Püttgen K, Lucky A, Adams D, Pope E, McCuaig C, Powell J, et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2016; 138. pii: e20160355. doi: 10.1542/peds.2016-0355.
 42. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS, Königs I, Neuhaus K, Schiestl C, et al. Topical timolol for infantile hemangiomas: evidence for efficacy and degree of systemic absorption. *Pediatr Dermatol.* 2016; 33: 184-90. doi: 10.1111/pde.12767.
 43. Frommelt P, Juern A, Siegel D, Holland K, Seefeldt M, Yu J, et al. Adverse events in young and preterm infants receiving topical timolol for infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol.* 2016; 33:405-14. doi: 10.1111/pde.12869.
 44. Fernandes S, Amaro C, Cardoso J. Timolol no tratamento do hemangioma infantil ulcerado. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2013; 71:286-7.
 45. Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, Svensson Å, Wedgeworth E, Flohr C. The role of topical timolol in the treatment of infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97:1167-71. doi: 10.2340/00015555-2681.
 46. Fernandez-Pineda I, Williams R, Ortega-Laureano L, Jones R. Cardiovascular drugs in the treatment of infantile hemangioma. *World J Cardiol.* 2016; 8:74-80. doi: 10.4330/wjcv.v8.i1.74.
 47. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70:1045-9. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.905.
 48. Tasani M, Glover M, Martinez AE, Shaw L. Atenolol treatment for infantile haemangioma. *Br J Dermatol.* 2017; 176:1400-2. doi: 10.1111/bjd.15317.
 49. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, Maki E, Weinstein M. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 222–4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11131.x.
 50. Bernabeu-Wittel J, Narváez-Moreno B, de la Torre-García JM, Fernández-Pineda I, Domínguez-Cruz JJ, Coserriá-Sánchez F, et al. Oral nadolol for children with infantile hemangiomas and sleep disturbances with oral propranolol. *Pediatr Dermatol.* 2015; 32:853-7. doi: 10.1111/pde.12686.