

PROPRANOLOL COMO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DOS HEMANGIOMAS DA INFÂNCIA

Joana Pereira¹, José Banquart-Leitão²

¹Interno Complementar de Cirurgia Pediátrica/Resident, Paediatrics Surgery, Serviço de Cirurgia Pediátrica, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

²Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Pediátrica/Graduated Consultant, Paediatrics Surgery, Serviço de Cirurgia Pediátrica, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

RESUMO – Introdução: Os hemangiomas são os tumores vasculares mais frequentes da infância. Em aproximadamente 10% dos casos ocorrem complicações que obrigam a intervenção. O propranolol foi recentemente adicionado aos fármacos utilizados para o seu tratamento e tem vindo a revolucionar a atitude terapêutica perante os mesmos. O objectivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança do propranolol no tratamento dos hemangiomas da infância. **Material e Métodos:** Efectuamos um estudo descritivo dos doentes tratados com propranolol entre Março de 2010 e Março de 2013. Foram incluídos doentes com hemangiomas em fase proliferativa que apresentassem crescimento rápido, ulceração ou risco de compromisso funcional e/ou estético. O tratamento foi realizado em ambulatório e a dose administrada foi de 2mg/kg por dia. A resposta ao tratamento foi categorizada em completa, parcial ou ausente. **Resultados:** Foram tratados 22 doentes, com um total de 32 hemangiomas. As principais indicações para o tratamento foram o risco de compromisso estético (n=18) e funcional (n=9). Observou-se estabilização do crescimento dos hemangiomas em todos os casos, a regressão foi completa em 20 casos e parcial em três, o que corresponde a um sucesso terapêutico de 87%. Quatro doentes ainda se encontram em tratamento e em um caso foi necessário a interrupção precoce do fármaco por bradicardia. **Discussão e Conclusão:** Na grande maioria dos casos o propranolol provocou uma regressão rápida e sustentada dos hemangiomas, diminuindo assim a duração natural das lesões, com poucos efeitos secundários. Consideramos o propranolol o fármaco de primeira linha no tratamento dos hemangiomas da infância.

PALAVRAS-CHAVE – Hemangioma; Criança; Propranolol.

PROPRANOLOL AS FIRST-LINE TREATMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS

ABSTRACT – Background: Hemangiomas are the most common vascular tumors of infancy. In approximately 10% of patients occur complications that obligate to intervene. Propranolol was recently added to the list of drugs available to treat these patients, and has been changing the therapeutic attitude towards these lesions. This study objective is to evaluate propranolol efficacy and safety in the treatment of infantile hemangiomas. **Material and Methods:** This is a retrospective descriptive study of patients treated with propranolol, between March 2010 and March 2013. The candidates for treatment were patients with proliferative phase hemangiomas with rapid growth or functional or aesthetic compromise. It was performed as an ambulatory treatment and the dosage used was 2mg/kg per day. Treatment response was categorized in complete, partial or absent. **Results:** We treated 22 patients, with a total of 32 hemangiomas. The main indications for treatment were the aesthetic (n=18) and functional risks (n=9). We observed a growth stabilization of hemangiomas in all cases. Regression was total in 20 cases and partial in three, which corresponds to a therapeutic success of 87%. Four patients are still on therapy and in one case we had to stop the drug prematurely due to bradycardia. **Discussion and Conclusion:** In the majority of cases propranolol caused a rapid and maintained

Artigo Original

regression of hemangiomas, shortening the natural duration of lesions, with few side effects. We consider propranolol the first line therapy for hemangiomas in infancy.

KEY-WORDS – Hemangioma/drug therapy; Child; Propranolol.

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

No conflicts of interest.

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

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Outubro/October 2013; Aceite/Accepted – Janeiro/January 2014

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.ª Joana Pereira

Serviço de Cirurgia Pediátrica

Centro Hospitalar do Porto

Largo Prof. Abel Salazar

4099 - 001 Porto

Portugal

E-mail: joanafilipepereira@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os hemangiomas são as lesões vasculares mais comuns da infância, ocorrendo em 1 a 3% dos lactentes e em cerca de 10% das crianças ao ano de vida¹. São mais frequentes em caucasianos, em prematuros de baixo peso e no sexo feminino, sendo a sua localização mais comum a cabeça e o pescoço¹.

Podem estar presentes como uma lesão percursora ao nascimento, mas frequentemente manifestam-se apenas durante as primeiras semanas de vida². Apresentam uma rápida proliferação durante os primeiros 3 a 12 meses de vida, seguindo-se uma fase de involução espontânea que dura vários anos, em que ocorre substituição gradual do tecido vascular por tecido fibroadiposo².

Apesar de tipicamente benignos, em cerca de 10 a 20% dos casos ocorrem complicações que obrigam a tratamento³. Os hemangiomas podem obstruir estruturas como a via aérea ou a visão, causar insuficiência cardíaca ou hipotireoidismo (quando há envolvimento visceral), sangrar, ulcerar, o que é extremamente doloroso e de cicatrização lenta, ou levar a deformidades

estéticas significativas e de difícil correcção cirúrgica^{4,5}. Nestes casos, ou naqueles em que se antecipam tais complicações, é necessário intervenção.

Historicamente os corticóides sistémicos eram o tratamento de primeira linha no caso de hemangiomas complicados⁶. Provocam regressão dos hemangiomas em cerca de 85% dos casos, mas ocorre recorrência em mais de um terço⁵. Os efeitos secundários, tais como perturbações gastrointestinais, aumento de peso, hipertensão, atraso de crescimento, supressão adrenal ou imunossupressão, são insidiosos, difíceis de monitorizar e potencialmente graves^{3,7}. Outros fármacos sistémicos como interferão alfa, vincristina ou ciclofosfamida têm utilização limitada a casos muito graves que sejam refractários a outras terapêuticas, dados os possíveis efeitos adversos como neuropatia periférica ou diplegia espástica⁸. Tratamentos tópicos, como imiquimod ou timolol, apenas são eficazes em lesões muito pequenas e superficiais³. O laser de luz pulsada tem a mesma limitação, pois a penetração cutânea é de apenas 1,2mm⁹. É útil sobretudo para tratamento de telangiectasias e componentes eritematosos residuais após involução⁹. Em algumas situações o tratamento de escolha é a

cirurgia excisional, nomeadamente lesões pedunculadas pequenas, lesões do couro cabeludo de grandes dimensões, lesões de involução lenta ou hemangiomas sintomáticos que não respondam a outras modalidades de tratamento¹.

Em 2008 Léauté-Labrèze *et al* observaram incidentalmente a redução acentuada das dimensões de um hemangioma nasal cortico-resistente no decorrer da administração de propranolol para o tratamento de um doente com miocardiopatia hipertrófica¹⁰. Esta observação apontou este bloqueador beta como uma nova opção no tratamento dos hemangiomas, seguindo-se inúmeros estudos que demonstraram e comprovaram a eficácia do mesmo⁸.

O propranolol tem-se revelado eficaz em hemangiomas de todos os tipos e localizações, incluindo hemangiomas da via aérea, hepáticos e ulcerados^{3,5,6,11}. Também foi verificada a sua eficácia em hemangiomas resistentes a corticóides, interferão alfa, vincristina e ciclofosfamida¹¹.

A adição do propranolol aos fármacos disponíveis para o tratamento dos hemangiomas da infância tem vindo a revolucionar a atitude terapêutica perante os mesmos. Até recentemente, uma observação expectante era a atitude aceite para a maioria dos hemangiomas não complicados. No entanto, sabe-se que irão resultar alterações residuais da pele em cerca metade dos casos^{7,9}. Além disso, esta atitude acarreta ansiedade e trauma, inicialmente para os progenitores e mais tarde para a criança^{4,12,13}. Assim, a imprevisibilidade da evolução do hemangioma, do tempo que a involução irá durar e de quão completa será, têm justificado uma intervenção mais activa e precoce num número crescente de casos¹³. Tal atitude apenas foi possível com a introdução de fármacos mais eficazes e relativamente mais seguros, como o propranolol.

O objectivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança do propranolol no tratamento dos hemangiomas da infância.

MATERIAL E MÉTODOS

Efectuamos um estudo retrospectivo descritivo dos doentes diagnosticados com hemangiomas e tratados com propranolol, entre Março de 2010 e Março de 2013, na consulta de Cirurgia Pediátrica. A colheita de dados foi efectuada pela consulta dos processos clínicos.

Previamente ao início do tratamento todos os doentes foram avaliados por Cardiologia Pediátrica, sendo

submetidos a exame físico, medição da tensão arterial e saturação periférica de oxigénio, realização de electrocardiograma e ecocardiograma.

Foi efectuada a colheita da história clínica de modo a excluir a presença de contra-indicações ao tratamento como: patologia respiratória (asma, hiper-reatividade brônquica), patologia cardíaca (choque cardiogénico, insuficiência cardíaca, bradicardia sinusal, hipotensão, bloqueio de ramo de 2º/3º grau) ou alergia ao propranolol.

Foram considerados candidatos ao tratamento doentes com hemangiomas em fase proliferativa que apresentassem: lesões de crescimento rápido; compromisso funcional ou estético; complicações locais ou ulceração; e ainda os casos em que se antecipasse alto risco de desenvolvimento de qualquer uma das situações anteriores durante a proliferação do hemangioma. Foram excluídos doentes com alguma das contra-indicações já referidas ou que tivessem realizado previamente qualquer outro tipo de tratamento.

O propranolol foi administrado em regime de ambulatório numa dose de 2mg/kg por dia, dividida em três tomas diárias. Os doentes foram reavaliados mensalmente em consulta de Cirurgia e Cardiologia pediátricas. Foram registadas as alterações das dimensões e características dos hemangiomas, possíveis efeitos adversos do fármaco e repetida a avaliação cardiovascular (excepto ecocardiograma). De seguida, foi efectuado o ajuste da dose de acordo com a evolução ponderal e efeitos secundários observados.

O objectivo do tratamento foi inibir o crescimento do hemangioma e induzir a sua regressão e este foi continuado até os objectivos serem atingidos ou não se observarem melhorias. De uma forma geral o tratamento foi mantido até à conclusão teórica da proliferação dos hemangiomas, isto é, até aos 10-12 meses de idade. No caso de o hemangioma continuar a responder ao tratamento, este foi mantido até a resposta cessar. Se as lesões estabilizassem na idade de conclusão da proliferação, o tratamento era mantido por mais um mês e de seguida gradualmente interrompido. Nos casos de crescimento de novo do hemangioma após a interrupção do propranolol, o fármaco foi reintroduzido segundo o mesmo esquema terapêutico.

A resposta ao tratamento foi categorizada em regressão completa (lesões residuais como tecido redundante ou telangiectasias foram incluídas nesta categoria), regressão parcial (redução parcial do tamanho, mudança na cor ou consistência) ou ausência de regressão. Foi também registado o tempo decorrido até interrupção da proliferação dos hemangiomas.

Artigo Original

RESULTADOS

Foram tratados 22 doentes, 13 do sexo feminino e 9 do sexo masculino, portadores de um total de 32 hemangiomas (Tabela 1). A maioria dos doentes (72,7%) apresentava hemangiomas únicos, em seis doentes os hemangiomas eram múltiplos (três doentes com dois hemangiomas, dois doentes com três hemangiomas e um doente com quatro hemangiomas).

A localização mais frequente dos hemangiomas era a cabeça e o pescoço, com a seguinte distribuição: região frontal (n= 6), pálpebra (n=6), lábio (n=3), região parotídea (n=2), couro cabeludo (n=2), região cervical (n=2) e nariz (n=1). Dois dos doentes apresentavam hemangiomas segmentares do membro superior, localizados no antebraço e na mão.

A indicação para o início do tratamento prendeu-se com o compromisso estético em 18 casos (maioritariamente pela localização na face), o compromisso funcional em 9 casos (perturbação do campo visual ou da alimentação) e o risco de ulceração nos 5 casos restantes (hemangiomas segmentares, perineais e em locais intertriginosos).

A idade média de início do tratamento foi de 5,1 meses (variando entre 1 e 12 meses) (Fig. 1). Não se observou crescimento de nenhum hemangioma após o

Tabela 1 - Resumo da localização dos hemangiomas e dados sobre o tratamento.

| LOCALIZAÇÃO DOS HEMANGIOMAS | | N=32 |
|--|--|-------------|
| Focais | | |
| • Cabeça e pescoço | | 22 |
| • Tórax | | 4 |
| • Períneo | | 2 |
| • Membros superiores | | 1 |
| • Membros inferiores | | 1 |
| Segmentares | | |
| • Membros superiores | | 2 |
| RAZÃO DE TRATAMENTO | | |
| • Compromisso estético | | 18 |
| • Perturbação campo visual | | 6 |
| • Ulceração / Risco de ulceração | | 5 |
| • Perturbação alimentação | | 3 |
| Idade média início tratamento (meses), n=32 | | 5,1 (1-12) |
| Tempo médio de duração do tratamento (meses), n=25 | | 5,5 (2-12) |
| Idade média de interrupção do tratamento (meses), n=25 | | 11,5 (4-18) |

início do tratamento, o que corresponde a uma taxa de estabilização do crescimento de 100%.

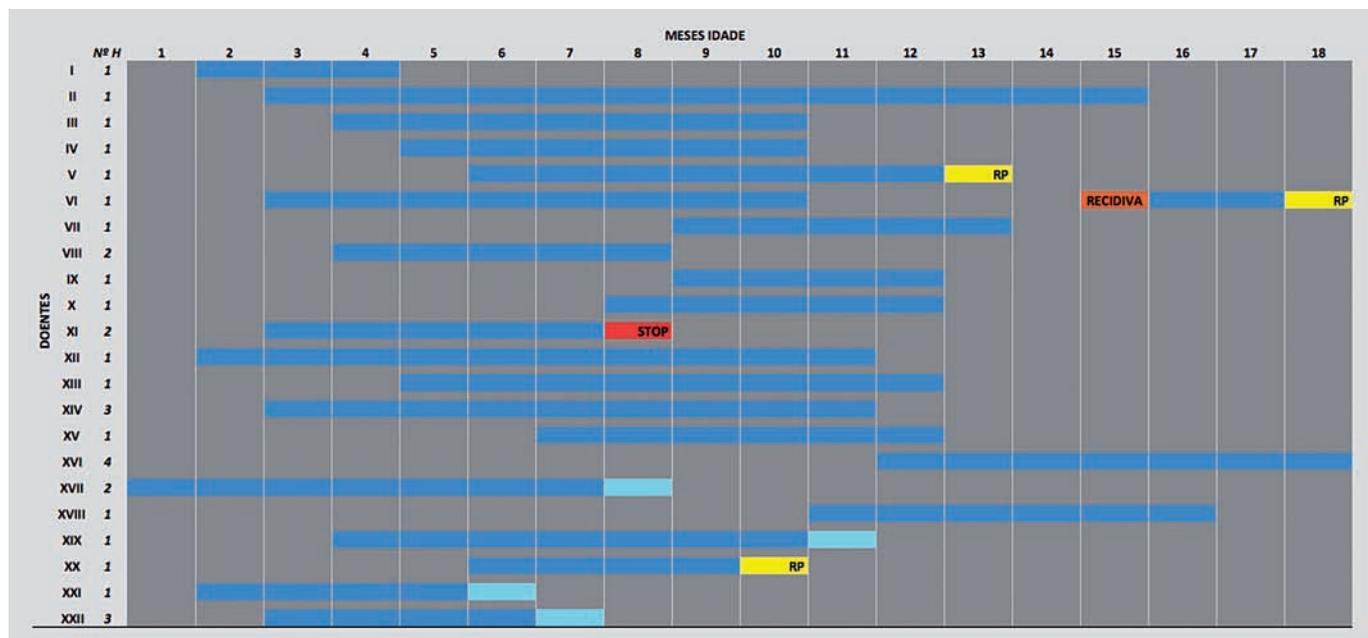


Fig 1 - Resumo cronológico do tratamento com propranolol, o eixo horizontal correspondente à idade dos doentes e as barras azuis escuras à duração do tratamento (Nº H – número de hemangiomas por doente; barra azul clara – tratamento ainda a decorrer; RP – regressão parcial; STOP – tratamento interrompido).



Fig 2 - Hemangioma pré-esternal aos 2 meses de idade (A) e após 2 meses de tratamento com propranolol (B).

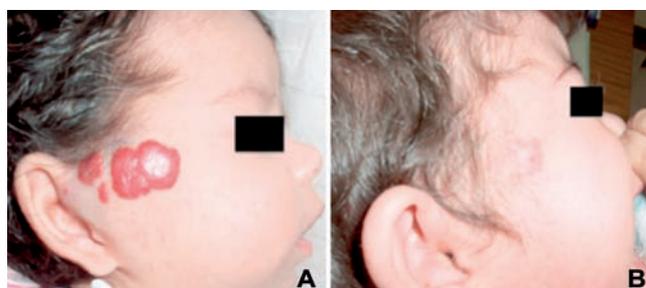


Fig 3 - Hemangioma da face aos 3 meses de idade (A) e após 12 meses de tratamento com propranolol (B).

Na data de conclusão do estudo quatro dos doentes ainda se encontravam a realizar terapêutica com propranolol (Fig. 1 – barra azul clara).

Nos 18 doentes que finalizaram o tratamento, a duração média do mesmo foi de 5,5 meses (variando entre 2 e 12 meses) e a idade média de interrupção foi de 11,5 meses (variando entre 4 e 18 meses).

Do total de 25 hemangiomas deste grupo, a regressão foi completa em 20 casos e parcial em três casos, o que corresponde a um sucesso terapêutico de 87% (Fig.s 2 e 3). Os outros dois hemangiomas correspondem a um doente que teve de interromper prematuramente o tratamento.

Relativamente aos casos de regressão parcial, verificou-se em dois casos involução apenas parcial das lesões e no outro caso crescimento de novo do hemangioma após suspensão do fármaco. No primeiro caso, um hemangioma pré-esternal, foi realizada terapêutica dos 6 aos 12 meses de idade, com redução parcial do volume do hemangioma, tendo-se realizado posteriormente a exérese cirúrgica da lesão remanescente. No segundo caso, um hemangioma segmentar do antebraço, não foram verificadas melhorias significativas após três meses de terapêutica. No terceiro caso, um hemangioma do lábio, ocorreu crescimento de novo do hemangioma cinco meses após interrupção do tratamento. O propranolol foi reintroduzido segundo o mesmo esquema terapêutico, mas após três meses de tratamento adicional a lesão mantinha as mesmas dimensões, pelo que se optou pela exérese cirúrgica.

A suspensão do fármaco por efeitos adversos foi necessária em um doente. Este era portador de dois hemangiomas, um focal de localização cervical e um segmentar localizado na mão. O tratamento foi interrompido precocemente aos 7 meses, por detecção na consulta mensal de Cardiologia de bradicardia com intervalo PR prolongado, sem que se tivesse obtido a regressão completa de ambas as lesões.

Relativamente a complicações menos graves, foi referido num caso, pelos pais, agitação nocturna.

Nesta série de 32 hemangiomas verificou-se ulceração em dois casos. No primeiro, um hemangioma do lábio, a ulceração ocorreu cerca de 10 dias após o início do tratamento. Mantiveram-se as mesmas atitudes e após dois meses de tratamento com propranolol o hemangioma tinha involuído quase por completo. No segundo, um hemangioma vulvar, o fármaco foi instituído após a ulceração ter ocorrido, e cinco meses após o início do mesmo, verificou-se regressão completa.

Após interrupção do tratamento, os doentes mantiveram seguimento em consulta para vigilância de possíveis recorrências e avaliação da necessidade de intervenções adicionais. O tempo médio de seguimento foi de 12,2 meses (variando entre 1 e 34 meses).

DISCUSSÃO

As *guidelines* para tratamento dos hemangiomas da infância, segundo a Associação Americana de Dermatologia, são: prevenir ou reverter complicações que sejam ameaça à vida ou à função; prevenir a desfiguração permanente após involução; diminuir o *stress* psicossocial para o doente e para a família; evitar tratamentos agressivos e potencialmente causadores de cicatrizes no caso das lesões que tenham bom prognóstico sem terapêutica; e prevenir ou tratar a ulceração para diminuir cicatrizes, infecção e dor¹⁴.

A decisão do tratamento deve decorrer sempre de uma avaliação individual, tendo em conta factores como a idade da criança, o tamanho e a localização do hemangioma, complicações, a fase de desenvolvimento em que se encontra, o envolvimento de outros órgãos e os factores psicológicos¹³. Idealmente deve ser iniciado na fase proliferativa, de modo a minimizar as sequelas adversas resultantes do crescimento do hemangioma³.

Artigo Original

O propranolol é um bloqueador-beta não selectivo, utilizado em pediatria desde há cerca de 40 anos, para o tratamento de arritmias cardíacas, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, hipertireoidismo e cefaleias, em doses que geralmente variam entre 0,5 a 4mg/kg por dia¹¹.

Além de interromper a proliferação dos hemangiomas, como os corticóides, o propranolol induz também uma regressão mais precoce das lesões, alterando desta forma a sua história natural⁵. O propranolol é mais eficaz, barato e está associado a menor incidência de efeitos secundários comparativamente aos corticóides, e, além disso, leva a menor número de intervenções cirúrgicas subsequentes^{9,15}.

Os mecanismos de acção deste fármaco parecem ser mediados por efeitos precoces, intermédios e a longo prazo, que podem ser atribuídos a alvos farmacológicos⁵. Inicialmente, a mudança rápida de cor é atribuída à vasoconstrição devida à libertação diminuída de óxido nítrico¹². Os efeitos intermédios são devidos ao bloqueio de sinais proangiogénicos, resultando numa interrupção do crescimento¹². Por último, os efeitos a longo prazo são caracterizados por indução da apoptose nas células endoteliais proliferativas, o que resulta na regressão do tumor¹².

Apesar da utilização praticamente global do propranolol como terapêutica para os hemangiomas, há ainda ausência de consenso e uma grande variabilidade na prática clínica relativamente a vários pontos.

Os protocolos existentes variam desde a realização em ambulatório com administração imediata da dose máxima de propranolol até à realização de doses crescentes em regime de internamento com monitorização contínua¹⁶. Um consenso recente elaborado por vários especialistas considerou que idade inferior a oito semanas, casos sociais ou a presença de comorbilidades seriam as principais indicações para o início do tratamento em regime de internamento¹⁷.

A pré-avaliação por Cardiologia é unanimemente considerada fundamental, devendo incluir electrocardiograma e medicação da tensão arterial^{4,13}. Por outro lado, a realização de ecocardiograma começa a ser considerada desnecessária por alguns autores, caso a restante avaliação clínica seja normal².

Relativamente à dose administrada, o regime mais frequentemente descrito é de 2 a 3mg/kg por dia, dividido em três tomas. Há autores que defendem duas tomas diárias, como forma de aumentar a adesão ao tratamento. No entanto, o facto da semivida média do propranolol ser de 3 a 6 horas¹³, leva-nos a considerar que três tomas diárias serão a opção mais correcta.

O propranolol deve ser idealmente administrado em horário próximo a uma refeição para prevenir eventos hipoglicémicos, devendo ser interrompido em casos de intercorrências associadas a diminuição do aporte calórico (vómitos ou outros distúrbios gastrointestinais)¹⁶.

A educação parental para a realização de refeições frequentes, a administração do fármaco na dose e na frequência correctas, o ensino dos sinais de alarme relativamente aos efeitos adversos mais graves (hipoglicemia, bradicardia e hipotensão) e as situações em que é necessário a suspensão parecem ser a melhor estratégia, associados a uma avaliação em regime de ambulatório^{2,13}.

Relativamente à duração, o tratamento deve ser mantido até à finalização da fase proliferativa, isto é, aproximadamente até aos 12 meses de idade, ou até deixar de se observar melhoria na regressão da lesão⁷. No caso dos nossos doentes a idade média de interrupção foram os 11,5 meses de idade, mas, em dois casos, observaram-se melhorias para além da fase proliferativa.

Quanto à suspensão do fármaco, não é necessária a remoção gradual, podendo ser suspenso de imediato sem efeitos adversos¹³. No entanto, a redução gradual é referida por muitos autores e também realizada por nós, por permitir aumentar novamente a dose caso se verifique recorrência das lesões.

De um modo geral, o propranolol na infância é seguro e associado a poucos efeitos adversos, com raros casos a obrigarem à suspensão da terapêutica. Os principais efeitos adversos que podem ocorrer com este fármaco são hipoglicemia, bradicardia, hipotensão, perturbações gastrointestinais/refluxo, fadiga e broncoespasmo⁴. Uma revisão de 41 estudos englobando cerca de 1 200 doentes identificou 371 efeitos adversos, sendo os mais frequentes as perturbações do sono (n=136) e a acrocianose (n=61)¹⁸. Os efeitos graves identificados no mesmo estudo foram hipotensão em cinco doentes, hipoglicemia em quatro doentes e bradicardia sintomática em um doente¹⁸. No nosso estudo observamos também bradicardia em um doente, o que obrigou à interrupção da terapêutica. Esta é uma complicação rara, havendo na literatura poucos relatos da mesma¹⁹. No nosso caso foi assintomática, o que confirma a necessidade de uma vigilância cardiológica, ainda que não esteja estabelecido qual o protocolo e regime terapêutico mais indicados para a monitorização e evicção deste efeito adverso.

O sucesso terapêutico relatado é muito variável entre estudos, tal como são os parâmetros utilizados para a sua definição. As taxas de sucesso variam entre

os 50,6% de Zegpi-Trueba² e os 100% de Sans *et al*²⁰. A nossa percentagem de sucesso de 87% enquadra-se nos valores encontrados por Marqueling *et al*, que relatam uma taxa de sucesso que varia entre os 82 e 100%, nos 41 estudos analisados na sua revisão¹⁸.

Salientamos o início de tratamento em doentes com idades compreendidas entre os 9 e os 12 meses, no que já seria considerado o final da fase proliferativa, e, ainda assim, a obtenção de resultados muito satisfatórios, verificando-se efeito do propranolol até aos 16-18 meses. Confirmamos assim a existência de resposta ao propranolol durante a fase involutiva, após o primeiro ano de vida. Nestes casos, apesar de haver menor percentagem de sucesso, é lícito tentar o fármaco durante três meses¹³.

Relativamente aos casos de regressão parcial, é difícil colocar hipóteses explicativas para o insucesso dos mesmos. Destacamos no entanto os resultados pouco satisfatórios obtidos nos dois casos de hemangiomas segmentares, quer por regressão parcial num caso, quer por necessidade de interrupção do tratamento no outro. Os hemangiomas segmentares estão associados a maior risco de complicações, compromisso funcional, deformidade e ulceração, bem como necessidade maior de intervenção, quando comparados com os focais^{6,15}.

Como limitações deste estudo podemos referir o seu carácter retrospectivo e a avaliação da evolução dos hemangiomas ter sido maioritariamente subjectiva e realizada por um único observador. Outra limitação prática é o facto de não existir ainda comercializada em Portugal uma solução oral de propranolol, sendo necessária a preparação de uma solução manipulada a partir das formas sólidas comercializadas, cuja concentração pode variar entre administrações.

Os resultados obtidos neste e noutros estudos apontam o propranolol como uma opção terapêutica mais eficaz e relativamente mais segura que os fármacos anteriormente disponíveis para o tratamento dos hemangiomas da infância, o que tem vindo a mudar a atitude terapêutica perante os mesmos. Como implicações desta mudança de atitude, torna-se importante que a referenciação destes doentes a centros especializados seja feita em idades mais precoces, relativamente ao que era feito no passado¹⁶.

É importante delinear em estudos futuros a dose mínima de propranolol necessária para obtenção de resultados máximos, a duração óptima do tratamento, a monitorização necessária durante o mesmo de modo a evitar os efeitos adversos graves e, talvez ainda mais relevante, determinar exactamente o seu mecanismo de acção de modo a aproveitar ao máximo o seu potencial farmacológico.

CONCLUSÕES

Em conclusão, e apesar das limitações do presente estudo e do efeito adverso grave observado, consideramos o propranolol na dose de 2mg/kg por dia um tratamento eficaz e relativamente seguro e bem tolerado, para o tratamento dos hemangiomas da infância.

Este fármaco levou não só à estabilização do crescimento dos hemangiomas em todos os casos, como à regressão completa na maioria, após alguns meses de tratamento. Tal evitou o desenvolvimento máximo das lesões e diminuiu a duração natural das mesmas, minimizando os efeitos adversos que poderiam resultar da sua normal proliferação.

Consideramos o propranolol o fármaco de primeira linha no tratamento dos hemangiomas da infância.

Agradecimentos: Gostaríamos de agradecer à Dra. Sílvia Álvares e à Dra. Marília Loureiro, do serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santo António, pela imprescindível colaboração na avaliação e seguimento cardiológico de todos os doentes aqui apresentados.

REFERÊNCIAS

1. McHoney M. Early human development: neonatal tumours: vascular tumours. *Early Hum Dev.* 2010; 86:613-8.
2. Zegpi-Trueba MS, Abarzúa-Araya A, Silva-Valenzuela S, Navarrete-Dechent C, Uribe-González P, Nicklas-Díaz C. Oral propranolol for treating infantile hemangiomas: A case series of 57 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103:708-17.
3. Maguiness SM, Frieden IJ. Current management of infantile hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg.* 2010; 29:106-114.
4. Baselga E. Past, present, and future of propranolol for hemangiomas of infancy. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102:484-6.
5. Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011; 64:445-51.
6. Fay A, Nguyen J, Waner M. Conceptual approach to the management of infantile hemangiomas. *J Pediatr.* 2010; 157:881-8.
7. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, Eivazi B. Propranolol therapy for infantile haemangiomas:

Artigo Original

- review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010; 74:338-42.
8. Bernabeu-Wittel J, Pereyra-Rodríguez JJ, Mantrana-Bermejo ME, Fernández-Pineda I, de Agustín JC, Conejo-Mir J. Propranolol for the treatment of severe hemangiomas of infancy: results from a series of 28 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102:510-6.
 9. Frieden IJ. Which hemangiomas to treat-and how? *Arch Dermatol.* 1997; 133:1593-5.
 10. Léauté-Labrèze C, de la Roque ED, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008; 358:2649-51.
 11. Hsu TC, Wang JD, Chen CH, Chang TK, Wang TM, Chou CM, et al. Treatment with propranolol for infantile hemangioma in 13 Taiwanese newborns and young infants. *Pediatr Neonatol.* 2012; 53:125-32.
 12. Talaat AA, Elbasiouny MS, Elgendy DS, Elwakil TF. Propranolol treatment of infantile hemangioma: clinical and radiologic evaluations. *J Pediatr Surg.* 2012; 47:707-14.
 13. Sánchez-Carpintero I, Ruiz-Rodríguez R, López-Gutiérrez JC. Propranolol in the treatment of infantile hemangioma: clinical effectiveness, risks, and recommendations. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102:766-79.
 14. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37:631-7.
 15. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics.* 2013; 131:99-108.
 16. Lee KC, Bercovitch L. Update on infantile hemangiomas. *Semin Perinatol.* 2013; 37:49-58.
 17. 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.
 18. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2013; 30:182-91.
 19. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol.* 2009; 26:610-4.
 20. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics.* 2009; 124:e423-31.