

# *Uma Nova Era Para os Hemangiomas*

*Sarah F. Peña, Ron Mitchell e Anita Jeyakumar*

## **Introdução**

O hemangioma infantil (HI) é o tumor de tecidos moles mais comum da infância<sup>1</sup>. Estes tumores são neoplasmas benignos vasculares acometendo 4-10% de todas as crianças menores de um ano de idade e ao redor de 30% dos bebês prematuros<sup>1,2</sup>. A demografia deste tumor mostra uma predileção para o sexo feminino (4:1) e uma incidência maior em caucasianos<sup>3,4</sup>.

A história natural destas lesões envolve três estágios: proliferação, estabilização, e involução. A proliferação começa nas primeiras semanas de vida e leva a um crescimento rápido, acometendo tantos os componentes superficiais quanto os profundos do hemangioma. A duração da proliferação varia de 3 a 24 meses<sup>1</sup>.

A estabilização segue a proliferação, a qual pode iniciar já entre 3-6 meses de idade e durar alguns poucos meses. A estabilização é caracterizada por mudanças na aparência superficial do HI, incluindo alterações na coloração de vermelho para cinza e diminuição da consistência firme à palpação<sup>5</sup>. A involução é típica, ocorrendo após alguns poucos anos de vida, deixando um tecido fibro-adiposo no lugar do hemangioma original<sup>5</sup>.

A regressão do HI tem sido documentada em cerca de 76% destas lesões ao redor de sete anos de idade<sup>6</sup>. Aproximadamente 50% dos pacientes ficam com alterações residuais no local original, incluindo telangiectasia, descoloração amarelada, rugas atróficas e alopecia<sup>5</sup>.

Classicamente, 59% dos HI ocorrem na região da cabeça e pescoço, 24% no tórax, 10% nas extremidades inferiores e 7% nas extremidades superiores<sup>5</sup>. A maioria tem menos de 2,0 cm de diâmetro e pode aparecer com variedades como áreas hipopigmentadas até manchas tipo “machucado”<sup>5</sup>.

Apesar de serem de auto-resolução, os HI tem consequências potencialmente devastadoras em aproximadamente 10% dos casos, com base no tamanho, localização e sequelas<sup>1</sup>. Um exemplo é o de um hemangioma crescer em área de alto risco, necessitando de intervenção imediata, podendo causar complicações secundárias como desfiguração, lesão do órgão e obstrução da árvore respiratória.

## **Tratamento**

Os corticóides têm sido considerados o padrão-ouro no tratamento do HI. A terapia com corticóides diminui o tamanho dos hemangiomas em aproximadamente 50% dos casos, embora níveis de eficácia tenham sido relatados em até 84% dos casos, com doses de 2,9 mg/kg de prednisona<sup>5-7</sup>. Os efeitos colaterais dos corticóides incluem fâscies cushingóides, alterações na personalidade, irritação gástrica,

infecção fúngica, diminuição transitória do crescimento longitudinal, diminuição transitória do ganho de peso, hipertensão persistente, hiperglicemia, e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal<sup>8</sup>.

As opções de tratamento cirúrgico incluem a terapia a laser, a crioterapia, o corticóide intralesional e a remoção por excisão. O corticóide intralesional usado para tratar HI periorbitais tem sido ligado a oclusão da artéria da retina e necrose da pálpebra. A terapia com o laser do tipo *pulsed dye laser* pode ser benéfica para hemangiomas superficiais, porém tem uma profundidade limitada para penetração, não podendo tratar hemangiomas profundos, podendo até mesmo causar ulceração. A remoção cirúrgica está indicada em casos com cicatrização anormal ou excesso de tecido, após a involução natural, hemangiomas ulcerados que sangraram excessivamente, ou lesões que interferem com o desenvolvimento ou atividades. Entretanto, devem ser considerados os efeitos adversos potenciais como hemorragia, estenose subglótica decorrente de traqueostomia, entubação prolongada e morte<sup>5</sup>.

Outras opções para o tratamento adicionais incluem a vincristina e o interferon. Cada uma destas terapias poderá ser acompanhada por efeitos colaterais. As abordagens procurando opções mais seguras são indicadas, no sentido de serem evitadas sequelas como hipertensão, hepatotoxicidade, hipotireoidismo e neuropatias<sup>1</sup>.

### **Propranolol**

A descoberta do propranolol como uma opção no tratamento do HI foi feita por um grupo de médicos franceses liderados por Léaute-Labrèze em 2008<sup>9</sup>. Esta descoberta mudou a abordagem atual dos hemangiomas<sup>5</sup>. Os resultados rápidos e dramáticos do seu uso, em combinação com o perfil inicial favorável de segurança, levou ao seu uso como a terapia de primeira-linha nos HI<sup>5</sup>. O propranolol é um bloqueador beta-adrenérgico, não seletivo, bem tolerado, comumente usado em crianças com indicações cardíacas<sup>1</sup>.

Embora ainda estejam em curso investigações, os efeitos do propranolol são atribuídos a muitos mecanismos, incluindo vasoconstrição, apoptose das células endoteliais e diminuição da expressão de genes do fator de crescimento de fibroblastos (*basic fibroblast growth factor* - bFGF) e também de genes do fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* - VEGF)<sup>7</sup>. Os bFGF e VEGF são fatores pró-angiogênicos que sabidamente se envolvem na fase de proliferação do HI<sup>10</sup>. Tem também havido na literatura dados que suportam o efeito do propranolol no sistema renina-angiotensina (SRA)<sup>4</sup>. Acredita-se que o propranolol regule a proliferação acelerada do HI inibindo a proliferação de células endoteliais progenitoras de CD34 $\beta$ /VEGFR-2 $\beta$ <sup>4</sup>.

Múltiplos estudos subsequentes e relatos de casos mostraram a efetividade do uso do propranolol. Bertrand *et al* realizaram uma revisão retrospectiva do propranolol *versus* corticóide para o HI<sup>11</sup>. Com 1 mês, a melhora clínica no grupo que recebeu o propranolol foi de moderada a boa em todos os pacientes. No grupo que recebeu a prednisona, somente um paciente teve melhora moderada, e outros mostraram uma estabilização muito discreta (7/12) ou até mesmo a falta de resposta ou estabilização (3/12) do quadro de base, sendo que um caso até piorou. Com 6 meses, o grupo do propranolol mostrou resposta boa ou excelente em TODOS os casos, enquanto que no grupo da prednisona houve resposta leve-moderada<sup>11</sup>.

### **Avaliação antes do tratamento**

Um eletrocardiograma e um ecocardiograma devem ser parte de uma avaliação antes do tratamento com propranolol. Os sinais vitais, incluindo a pressão sanguínea e os batimentos cardíacos deverão ser documentados. A documentação fotográfica dos pacientes em todas as visitas auxilia a mostrar a resposta ao tratamento.

### **Monitorização e tratamento inicial**

Os pacientes são geralmente monitorizados no início da terapia com o propranolol. O período de observação no hospital varia de 3 dias a um mínimo de 6 horas<sup>1</sup>. Durante este período, os batimentos cardíacos, a pressão sanguínea e, algumas vezes, a glicemia sanguínea são monitorados. Os pacientes são observados para ocorrência de um possível broncoespasmo. Na ausência destes efeitos colaterais, os pacientes podem prosseguir a terapia em base ambulatorial, assegurando o controle de seguimento ao menos com 10 dias após o início da mesma. Consultas mensais são feitas para acompanhar e monitorar o progresso.

### **Posologia**

Existe uma variabilidade no esquema terapêutico do propranolol. As doses são iniciadas desde 0,16 mg/kg/dia até 2mg/kg/dia. A adequação das doses até o tratamento completo ocorreu em alguns estudos, mas não em outros, e ocorrem entre 24 horas até 2 semanas. As doses para o tratamento típico variam de 1mg/kg/dia até 3,5mg/kg/dia. A dose mais comumente usada é de 2mg/kg/dia, dividida em 3 vezes ao dia, como no estudo observacional inicial. O grupo do estudo original mudou de 3 vezes ao dia para duas vezes ao dia, no seu artigo de seguimento, comentando que a dose original foi usada no esquema de 3 vezes ao dia, com receio da meia-vida muito curta de 3 horas do propranolol<sup>1</sup>.

### **Efeitos adversos**

O efeito colateral mais comum é a hipotensão (3,2%) seguido por doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e/ou desconforto gastrointestinal (2,1%). Tradicionalmente, os efeitos colaterais que são atribuídos ao propranolol são a hipotensão, bradicardia, hipoglicemia, e broncoconstrição<sup>7</sup>. Tem havido preocupação no sentido de que seu uso possa mascarar sinais clínicos precoces de uma insuficiência cardíaca, e da diminuição do desempenho cardíaco. Entretanto esta preocupação não foi confirmada nos casos onde o propranolol foi usado em pacientes com alteração cardíaca pré-existente, quando houve uma melhora na resolução da insuficiência cardíaca, além do benefício que este fármaco proporcionou na resolução dos hemangiomas<sup>12</sup>.

A hipoglicemia deve ser considerada, especialmente em pacientes que estiveram recebendo corticóides sistêmicos em longo prazo, devido à deficiência de hormônios contra-regulatórios, epinefrina e cortisol, devido a insuficiência da adrenal<sup>13</sup>. O propranolol deverá ser interrompido durante esta ocorrência. Em pacientes cujo tratamento não pode ser interrompido, está indicado o uso de fluidos intravenosos contendo glicose<sup>14</sup>.

Outros efeitos adversos podem ser notados, incluindo diarreia, possivelmente atribuída a efeito osmótico do malitol, usado na formulação do propranolol, hipercalemia, sonolência, doença de refluxo gastroesofágica, exantema cutâneo e exacerbações de infecções pelo vírus respiratório sincicial<sup>12,14</sup>.

## Conclusões

Os HI são neoplasmas benignas com efeitos adversos potencialmente devastadores, em particular na região da cabeça e pescoço. A descoberta dos efeitos do propranolol mudou drasticamente a abordagem dos pacientes com hemangioma na infância. Enquanto o propranolol sem sombra de dúvidas mostrou ser um tratamento seguro e eficaz para o HI, ainda há maior necessidade de pesquisas para desenvolver uma padronização no tratamento e esquema de monitorização.

## Referências bibliográficas

1. Sans V, Dumas de la Roca D, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009; 124:423-431.
2. Drolet BA, Swanson EA, et al. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr* 2008; 153:712-15.
3. Frieden IJ, Haggstrom A, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2005; 22(5): 383-406.
4. Itinteang T, et al., Expression of components of the renineangiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2010), doi:10.1016/j.bjps.2010.08.039.
5. Schwartz RA, Sidor MI et al. Infantile haemangiomas: a challenge in paediatric dermatology. *JEADV* 2010, 24, 631-638.
6. Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and conservative management. *JAMA* 1965; 194(5):523-526.
7. Santos, Saturnino. Et al. Clinical observations on propranolol use for paediatric airway hemangiomas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61(5):365-370.
8. Haider KM, Plager DA, et al. Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol. *Journal of AAPOS* 2010; 14(3): 251-256.
9. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358(24)2649-2651.
10. Pruksachatkun, Chulabhorn. Report of the 11th World Congress of Pediatric Dermatology in Bangkok, Thailand. *Pediatric Dermatology Vol. 27 No. 3* 223-225, 2010.
11. Bertrand J., McCuaig C., Dubois J., Hatami A., Ondrejchank S., Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a comparative study. *Pediatr Dermatol.* 2011 Nov-Dec 28(6): 649-54.
12. Pavlakovic H et al. Hyperkalemia Complicating Propranolol Treatment of an Infantile Hemangioma. *Pediatrics* 2010;126:e1589-e1593.
13. Breur J, de Graaf M, et al. Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report. *Pediatric Dermatology* 2010: 1-3.
14. Abbott J, Parulekar M, Shahidullah H, Taibjee S, Moss C. Diarrhea associated with propranolol treatment for Hemangioma of infancy (Letter to the Editor) *Pediatr Dermatol.* 2010 Sep-Oct;27(5):558.