

Propranolol: Uma opção no tratamento do hemangioma infantil - A propósito de um caso clínico

Propranolol: An option when treating infantile haemangioma. Clinical case.

Sandra Alves • Teresa Bernardo • Artur Condé

RESUMO

O hemangioma infantil consiste num tumor vascular benigno, sendo considerado o mais frequente na idade pediátrica. Apesar de na maioria dos casos a sua regressão ser espontânea, em cerca de 10% é necessário tratamento médico ou cirúrgico pela sua localização, dimensões ou ocorrência de complicações.

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 4 anos com hemangioma do lábio superior, previamente tratada com corticoterapia sistémica e Laser PDL, submetida a tratamento médico com propranolol.

O bloqueador β propranolol constitui uma opção eficaz e segura no tratamento do HI com compromisso estético e/ou complicado. Apesar desta indicação terapêutica não se encontrar ainda definitivamente aprovada, é já considerado como tratamento de 1ª linha, em detrimento da corticoterapia sistémica, face aos excelentes resultados descritos nos últimos anos.

Palavras-chave: hemangioma; propranolol

ABSTRACTS

Infantile haemangioma, a benign vascular tumour, is the most frequent non malignant neoplasm in children. Although spontaneous regression occurs in most cases, in about 10% of patients medical or surgical treatment is warranted due to its localization, volume or associated complications.

The authors present a case report of a 4 year old child with an infantile haemangioma of the upper lip, previously treated with systemic corticosteroids and PDL Laser, and then was submitted to medical treatment with propranolol.

Propranolol, a β -blocker, is an effective and safe option for the treatment of infantile haemangioma with aesthetic implications and/or other complications. Although its clinical use is not definitely accepted for this purpose, the excellent results obtained in the last several years have transformed this molecule into the first line of treatment in infantile haemangioma, replacing the use of systemic corticosteroids.

Key words: haemangioma; propranolol

INTRODUÇÃO

O hemangioma infantil (HI) consiste no tumor benigno mais frequente na idade pediátrica, ocorrendo em 5 a 10% das crianças até aos 12 meses de vida. Em 60% dos casos localiza-se na cabeça e pescoço, 25% no tronco e em 15% nas extremidades^{1,2}. Ocorre, na sua maioria, de forma esporádica, sendo excepcional o seu carácter familiar, com um padrão de hereditariedade autossómico dominante³. Surge mais frequentemente no sexo feminino e nos indivíduos de raça caucasiana e/ou prematuros de baixo peso^{1,3,4}.

Podem ser classificados, conforme a localização da proliferação vascular, em superficiais (derme superficial - 62%), profundos (derme profunda - 15%) ou compostos (22%), ou consoante a sua distribuição, em focais ou segmentares. Caracterizam-se pelo seu rápido crescimento e proliferação nos primeiros meses de vida, seguido de um período de estabilização clínica com meses de duração e, posteriormente, uma fase involutiva gradual, de regressão espontânea^{3,5,6}. Esta ocorre de forma centrífuga, com diminuição da coloração vermelha, volume e endurecimento, sendo completa em 60% dos casos aos 4 anos, 76% aos 7 anos e em

Sandra Alves

Assistente Hospitalar de O.R.L. do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

Teresa Bernardo

Interna Complementar de O.R.L. do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

Artur Condé

Director de Serviço de O.R.L. do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

Correspondência:

Sandra Alves
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia – Serviço de Otorrinolaringologia
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia

Telef.: 22 7865100 Extensão 11280 ou 11433
E-mail: sandracorreiaalves@gmail.com

90% aos 9 anos^{3,6}. Ocasionalmente persiste redundância cutânea, remanescente fibro-adiposo, telangiectasia, cicatriz atrófica ou área hipopigmentada^{3,7}.

Dependendo da localização e dimensões, o HI pode acarretar grande deformidade estética ou funcional, ou complicar-se com ulceração (5-16%), hemorragia, dor, compromisso da via aérea, insuficiência cardíaca ou cegueira^{8,9}. Estas complicações ocorrem em aproximadamente 10% dos casos, mais nos HI segmentares, e exigem um tratamento médico ou cirúrgico. A terapêutica deve ser instituída de forma individual, valorizando-se as dimensões, localização, complicações, fase de evolução, atingimento orgânico e funcional e os factores psicológicos.

Durante mais de 40 anos, os corticóides foram considerados o tratamento de 1ª linha, pelo sua capacidade de inibição da vasculogénese, diminuição da secreção do factor de crescimento endotelial vascular tipo A e antagonismo da actividade estrogénica, essencial na neoangiogénese^{4,10}. No entanto, a estabilização do crescimento ou regressão da lesão não excede os 30-60%, com risco de complicações inerentes ao uso prolongado e com resultados visíveis apenas na segunda a terceira semana de tratamento, mesmo com doses de 2-5mg/Kg/dia de prednisolona^{1,3,4}. Outras opções terapêuticas incluem a prescrição de agentes quimioterápicos, como o interferão-alfa e a vincristina, e o uso de LASER (exemplo: "pulsed dye laser") sendo a excisão cirúrgica reservada para situações refractárias ao tratamento médico ou risco de vida^{3,8,9}.

Em Junho de 2008, Christine Léauté-Labréze e colaboradores, em França, descreveram uma regressão notável de um HI nasal numa criança com 9 semanas de vida após a prescrição de propranolol, em contexto de cardiomiopatia hipertrófica obstructiva^{8,11}.

O propranolol consiste num bloqueador beta-adrenérgico não cardio-selectivo, de curta duração de acção, bem tolerado, aprovado pela Food and Drug Administration em Novembro de 1976 e tradicionalmente utilizado em doentes com patologia cardiovascular, enxaqueca, perturbações de ansiedade ou tremor^{3,12,13}. Desde 2008, é eleito pela maioria dos centros, como tratamento de primeira linha no HI.

CASO CLÍNICO

ASV, 4 anos, sexo feminino, residente em Barcelos, enviada pelo Pediatra Assistente à consulta de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE, por volumoso hemangioma que ocupava o lábio superior, com extensão e obliteração do vestíbulo nasal esquerdo e atingimento da face interna do lábio até à mucosa jugal (Figura 1). De valorizar múltiplos episódios de hemorragia local, tratados com suturas hemostáticas locais. Sem outros hemangiomas concomitantes, detectados clínica ou imagiologicamente nas ressonâncias magnéticas efectuadas e sem

FIGURA 1



FIGURA 2



alterações oftalmológicas. Medicada desde os 4 meses de idade com corticoterapia sistémica, desenvolvendo fácies cushingóide e hipertricose da face, mantendo, no entanto, proliferação vascular. Foi submetida a várias

sessões de LASER PDL em Dermatologia, sem reposta. Após exclusão de patologia cardíaca por cardiologia pediátrica e obtenção do consentimento informado, e face à distância geográfica do domicílio, procedeu-se ao internamento para início do tratamento com propranolol, com monitorização dos parâmetros vitais e da glicemia capilar. O tratamento foi iniciado com uma dose de 0,5 mg/kg/dia, que foi aumentada gradualmente, durante 5 dias, até aos 2mg/kg/dia, 3 vezes/dia, sem intercorrências. Ao 3º dia de tratamento, constatou-se uma descoloração inicial da lesão com regressão do seu volume. A alta foi dada ao 5º dia de tratamento sendo explicado aos pais a necessidade de evicção de períodos prolongados de jejum e enumerados os sinais precoces (sudorese, tremor, taquicardia) e tardios (letargia, apneia, perda de consciência, hipotermia e anorexia) de hipoglicemia. Foram ainda aconselhados a informar o médico prescriptor em caso de intolerância à dieta oral (ex: gastroenterite). A regressão foi progressiva durante 8 meses com diminuição evidente da lesão (Figura 2).

DISCUSSÃO

A gênese dos hemangiomas baseia-se em três teorias fundamentais: teoria da origem trofoblástica ou placentária, dada a semelhança celular, imunológica e molecular entre o hemangioma e a placenta e face também à maior incidência em mulheres submetidas previamente a biópsia das vilosidades coriônicas; teoria da vasculogénese (processo de formação de vasos sanguíneos a partir de células precursoras) e da angiogénese (formação de novos vasos com base nos existentes); e teoria genética, em que a célula endotelial ou sua precursora, durante a sua formação, seria alvo de mutação genética^{3,4}.

A proliferação e involução dos hemangiomas são controladas por interações complexas de reguladores hormonais, moleculares e celulares^{8,14}. A persistência da elevada capacidade proliferativa pós-natal das células endoteliais imaturas associada à presença de peptídeos angiogénicos, como o factor β de crescimento fibroblástico, factor de crescimento endotelial vascular e antigénio de proliferação nuclear celular, induzem a proliferação destas células imaturas, proporcionando a formação de um hemangioma. A cessação desta proliferação e mesmo a sua involução dependerão da apoptose das células endoteliais, derivadas do aporte de mastócitos, células mielóides e inibidores das metaloproteinases^{3,4,15}.

Na perspectiva destas teorias recentes sobre a patofisiologia dos hemangiomas, surge o interesse pelo propranolol. O seu mecanismo de acção neste tumor vascular tem sido alvo de investigação nos últimos 4 anos, sendo atribuído a três mecanismos distintos: vasoconstricção, inibição da angiogénese e indução da apoptose. A vasoconstricção é imputada à diminuição da libertação de óxido nítrico, o que permite uma alteração quase imediata da coloração e uma redução

da consistência da lesão. Os outros dois mecanismos são devidos à diminuição da expressão, e não da produção, dos factores angiogénicos, como o factor β de crescimento fibroblástico, o factor de crescimento endotelial vascular e a diminuição da expressão das metaloproteinases 2 e 9^{3,4,8, 12,16, 17}.

O propranolol é considerado eficaz tanto na fase proliferativa como na involutiva, sendo mais activo nos hemangiomas extensos e segmentares do que nos focais. A sua prescrição está indicada nos hemangiomas sintomáticos, em que haja limitação da função do órgão envolvido, complicações, ameaça de vida ou possibilidade de sequelas relevantes^{3,16,18}. É consensual a realização prévia de electrocardiograma e avaliação da glicemia capilar, frequência cardíaca e tensão arterial, mantendo-se a medição regular destes três parâmetros nas primeiras 48h de tratamento. Os critérios de exclusão para a terapia com este fármaco estão descritos na tabela 1. O início do tratamento pode ser efectuado em regime de internamento ou de ambulatório, desde que seja possível a monitorização dos parâmetros descritos^{3,16,19}.

TABELA 1

Critérios de exclusão para terapia com propranolol

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NÃO CONTROLADA
Bloqueio de condução AV
Hipotensão sustentada
Asma brônquica
Insuficiência renal ou hepática
Idade inferior a 1 semana
Jejum prolongado
Diabetes mellitus

A dose utilizada pela maioria dos autores é de 1-3 mg/kg/dia, preconizando-se em alguns centros uma dose inicial de 0.5-1 mg/kg/dia, dividida em 2 a 3 doses, com aumento gradual até um máximo de 2-3 mg/kg/dia^{3,19}. Os efeitos laterais deste fármaco são raros e estão incluídos na tabela 2.

O final do tratamento será considerado quando se constatar involução do hemangioma ou interrupção da regressão, na presença de efeitos secundários graves ou quando se verificar inexistência de resposta 3 semanas após o início do tratamento. Enquanto for evidente a melhoria do hemangioma, é consensual que seja mantida a prescrição. É fundamental que a suspensão do medicamento seja efectuada de forma gradual, num período mínimo de 2 semanas, de forma a ser evitada taquicardia, hipertensão arterial, angina ou mesmo enfarte do miocárdio^{3,8,9,19}.

TABELA 2

Efeitos laterais da terapia com propranolol

BRADICARDIA
Hipotensão
Broncospasmo
Hipoglicemia
Vasoconstrição periférica
Distúrbios gastrointestinais
Exantema
Sudorese
Diarreia

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, a evolução do conhecimento dos mecanismos patofisiológicos da vasculogénese do hemangioma tem sido notável. A descoberta do propranolol como nova opção terapêutica, com a sua eficácia e segurança já devidamente comprovadas, rapidamente substituiu as tradicionais terapêuticas instituídas passando a ser considerada pela maioria dos centros, a terapêutica de 1ª linha. Neste caso clínico, o propranolol foi prescrito após várias medidas terapêuticas que não obtiveram sucesso, sendo nítida a regressão da lesão após a sua utilização. A ausência de efeitos laterais e o benefício da sua aplicação confirmou os resultados obtidos em estudos recentes.

No entanto, a sua utilização para este efeito não se encontra definitivamente aprovada, sendo necessários estudos prospectivos que confirmem estas conclusões a longo prazo.

Referências bibliográficas:

1. Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile hemangiomas: a review. *Archives of Disease in Childhood* 2011; 96: 890-3.
2. Drolet BA, Swanson EA, Frien IJ. Infantile hemangioma: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 2008; 153: 712-5
3. Guia para el Diagnóstico y Terapéutica de los Tumores Vasculares en la Infancia; Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas 2010
4. Soshana G; Bischoff J. Infantile Hemangioma - Mechanism of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspective Med* 2011. 1:a006460
5. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for management. *Pediatrics* 2008; 122:360-7
6. Li YC, McCahon E, Rowe NA et al. Successful treatment of infantile hemangioma of the orbit with propranolol. *Clinical Experiment Ophtalmology* 2010; 38:554-9
7. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, et al. Propranolol Therapy in Infantile Haemangioma Miller: review of the literature. *International Journal of Pediatric Otolaryngology* 2010; 74:338-42.
8. El-Essawy R, Galal R, Abdelbaki S. Nonselective β -blocker propranolol for orbital and periorbital hemangiomas in infants: a new first-line of treatment? *Clinical Ophtalmology* 2011; 5: 1639-44
9. Powell J. Update on hemangiomas and vascular malformations. *Current Opinion Pediatr* 1999; 11(5):457-63
10. Norman AW, Mizwicki MT, Norman DP: Steroid-hormon rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nature Review Drug Discovery* 2004; 3: 27-41
11. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F et al.

A propranolol for sever hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008 ; 358(24) :2649-51

12. Buck M, Pharm D. Oral Propranolol for Hemangiomas of Infancy. *Pediatric Pharmacotherapy* 2010; 16: number 8

13. Buckmiller L, Dyamenahalli U, Richter GT. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope* 2010; 120:676-81

14. Li-Q, Yu Y, Bischoff J. Differential expression of CD146 in tissues and endothelial cells derived from infantile haemangioma and normal skin. *Journal of Pathology* 2003; 201:296-302

15. Greenberger S, Adini I, Boscolo E, Bischoff J. Targeting NF-kv in Infantile Hemangioma-derived stem cells. *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 1005-13

16. Sanchez-Carpintero I, Ruiz-Rodriguez R, López-Gutiérrez JC. Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2011: 102(10):766-79

17. Ritter MR, Butschek RA; Friedlander M. Pathogenesis of infantile hemangioma: new molecular and cellular insights. *Experience Review Molecular Medicine* 2007; 9 (32): 1-19

18. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of infantile hemangioma: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118:882-7

19. Cushing S, Boucek RJ, Manning SC, Sidbury R, Perkins J. Initial Experience with a multidisciplinary strategy for initiation of propranolol therapy for infantile hemangioma. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 2011; 144(1)-78-84