



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA TRIGO RODRIGUES FRANCO MIRANDA

***Hemangiomas Infantis - Eficácia e Segurança do Tratamento
com Propranolol***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. GUSTAVO MACHADO GUIMARÃES JANUÁRIO SANTOS

MESTRE PATRÍCIA ALEXANDRA BATISTA MAÇÃO

MARÇO/2018

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Abreviaturas	5
1. Introdução	6
2. Materiais e Métodos	9
3. Tratamento com Propranolol	10
3.1 Propriedades farmacológicas	11
3.2 Segurança no uso do propranolol	17
3.3 Seleção dos doentes	20
3.4 Eficácia	23
4. Proposta de protocolo para uso de propranolol em ambulatório	26
5. Discussão e Conclusão	29
Agradecimentos	30
Referências Bibliográficas	31
Anexo 1	37
Anexo 2	39
Anexo 3	40

Resumo

O hemangioma infantil (HI) é o tumor vascular benigno mais prevalente na população pediátrica, que ocorre em cerca de 4-5% das crianças. É mais prevalente no sexo feminino, na raça caucasiana e em recém-nascidos com baixo peso de nascimento. Em geral é autolimitado, no entanto cerca de 10-15% dos casos necessitam de tratamento. No passado o tratamento principal consistia na utilização de corticosteróides (CT). Em 2008 surgiram os primeiros estudos com a utilização do β -bloqueador propranolol no HI, tornando-se posteriormente a primeira linha de tratamento. O propranolol provou ser um fármaco seguro e bem tolerado, com escassos efeitos adversos sendo estes ainda mais reduzidos quando é efetuada uma monitorização adequada. O propranolol provou eficácia acima dos 90% em doses entre 1,5-3mg/kg/dia, demonstrando resultados superiores em comparação com os tratamentos utilizados no passado.

Tendo em conta a inexistência de *guidelines* para o seu uso em Portugal, foi oportuno após esta revisão teórica a realização de uma proposta de protocolo para sistematizar o seu uso em ambulatório.

Palavras-chave: hemangioma infantil, propranolol, consensos, protocolo, eficácia, segurança, efeitos secundários.

Abstract

Infantile hemangioma is the most prevalent benign tumor in the pediatric population and it is present in about 4-5% of children. They are more common in females, caucasians and in newborns with low weight at birth. Most of the times this is a self-limited injury but in 10-15% of the times there is the need for treatment. In the beginning, most of these cases were treated with corticosteroids however, in 2008, appeared the first studies of the β -blocker propranolol in the use for treatment in infantile hemangiomas leading it to become the first-line treatment. Propranolol has proven to be a safe and well tolerated drug with few adverse effects, being this number further reduced through adequate monitoring. Propranolol has demonstrated efficacy above 90% in doses between 1.5-3mg/kg/day showing excellent results compared to the previous treatments used in infantile hemangiomas. After this article review and given the lack of guidelines or protocols for the use of this drug in the infantile hemangiomas in Portugal, it seemed useful to develop a protocol proposal to regulate its use in an outpatient setting.

Keywords: infantile hemangioma, propranolol, consensus, protocol, efficacy, safety, side effects.

Abreviaturas

β-ADRs - Receptor beta-adrenérgico

AKT/mTOR - *Protein kinase B/mammalian target of rapamycin*

bFGF - *Basic fibroblastic growth factor*

CT - Corticosteróides

ERK - *Receptor-activated kinase*

GLUT- 1 - *Glucose transporter 1*

HemECs - *Hemangioma-derived endothelial cells*

HemPericytes - *Hemangioma-derived pericytes*

HemSCs - *Hemangioma-derived stem cells*

HI - Hemangiomas infantil/s

HIF1-α - *Subunit α of the hypoxia-inducible factor*

HSS - *Hemangioma Severity Scale*

IL - Interleucina

LUMBAR - *Lower body hemangioma and other cutaneous defects, urogenital anomalies, ulceration, myelopathy, bony deformities, anorectal malformations, arterial anomalies, and renal anomalies*

miR-382 - Micro RNA 382

MMP - Metaloproteinase

mRNA - Micro RNA

PHACES - *Posterior fossa malformations–hemangiomas–arterial anomalies–cardiac defects–eye abnormalities–sternal cleft and supraumbilical raphe syndrome*

PTEN - *Phosphatase and tensin homolog*

RM - Ressonância magnética

TC - Tomografia computadorizada

TNF - Fator de necrose tumoral

VEGF - *Vascular endothelial growth factor*

VEGFR - *Vascular endothelial growth factor receptor*

XPTS-1 - Linha celular obtida a partir de células endoteliais do hemangioma infantil

1. Introdução

O hemangioma infantil (HI) é o tumor vascular benigno mais prevalente na infância afetando cerca de 4-5% das crianças. (1)(2) Trata-se de um tumor vascular, na maioria dos casos não presente à nascença e que geralmente não necessita de tratamento. No entanto, aproximadamente 10 a 15% dos HI desenvolvem complicações que requerem intervenção médica e tratamento farmacológico. (2)(3)

A sua etiologia não está completamente esclarecida, existindo algumas teorias relativamente à sua etiopatogénese. Este tipo de tumores caracteriza-se por uma proliferação anormal de células endoteliais e por uma arquitetura vascular aberrante. Algumas das hipóteses formuladas sugerem que as células do HI poderão ter origem em células progenitoras endoteliais ou em angioblastos com origem na placenta. (4) Estudos com o marcador imunohistoquímico GLUT-1 (*Glucose transporter-1*) têm vindo a reforçar a hipótese da embolização de células placentárias, o que poderia explicar o ciclo evolutivo dos HI. É ainda importante referir o papel crucial do VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) que se encontra elevado durante a fase proliferativa do HI. (1)

Os HI são mais frequentes no sexo feminino, com estudos a referir um ratio até 9:1 (1,4-9:1). Alguns estudos referem também uma maior incidência em recém-nascidos caucasianos, colocando-se a hipótese de as crianças de raça negra possuírem um bloqueio β intrínseco. (4)

Há um aumento da incidência em recém-nascidos com baixo peso de nascimento (1500g–2499g) com cerca de 22 a 30% dos recém-nascidos com menos de 1000g apresentarem HI. (5) A hipoxia placentar parece ser assim um ponto comum e um estímulo no desenvolvimento do HI. (6)

Habitualmente as lesões características não estão presentes à nascença, apesar de existirem alguns sinais premonitórios como palidez e presença de um eritema macular telangiectásico localizado. (4) Os HI são caracterizados por duas fases dinâmicas, uma proliferativa que se inicia por volta das quatro semanas de idade, atingindo o pico máximo de crescimento por volta dos três meses, (7) e uma involutiva que geralmente se inicia entre os seis e os doze meses, havendo involução completa na maioria por volta dos quatro anos. (8)

Os HI são classificados em superficiais, profundos ou mistos, e também em focais, multifocais ou segmentares. Podem ainda surgir associados a certas síndromes como a PHACES (*Posterior fossa malformations–hemangiomas–arterial anomalies–cardiac defects–eye abnormalities–sternal cleft and supraumbilical raphe syndrome*) e a LUMBAR (*Lower body hemangioma and other cutaneous defects, urogenital anomalies, ulceration, myelopathy, bony deformities, anorectal malformations, arterial anomalies, and renal anomalies*).

Apesar de este ser um tumor benigno sem grandes repercussões para a criança, podem surgir complicações, relacionadas com a sua localização, nomeadamente quando coloca em causa a função de um órgão. A complicação mais frequente é, no entanto, a ulceração, podendo também existir pequenas hemorragias e danos psicológicos. (4)

O diagnóstico é essencialmente clínico, podendo em alguns casos ser necessário recorrer a meios imagiológicos como a ecografia e mais raramente a TC e RM sobretudo quando o diagnóstico é incerto ou quando há o risco de o HI ser um dos constituintes de uma síndrome, como a PHACES. (4)

Normalmente a abordagem aos HI não necessita de intervenção farmacológica tendo em conta a sua involução espontânea característica. Contudo, quando surgem complicações que afetam o bem-estar da criança urge uma intervenção especializada. Durante muitos anos o tratamento dos HI cingia-se aos CTs sistémicos apesar da gravidade dos potenciais efeitos secundários nas crianças, incluindo atraso de crescimento, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, irritação gástrica e alterações comportamentais. (9) Nos casos graves e refratários à terapêutica com CTs foram também utilizados o interferon-alfa e a vincristina. (4) Para além dos efeitos adversos causados por estas terapêuticas a eficácia dos mesmos era muito variável. (2)

Depois da descoberta acidental feita por *Léauté-Labrèze et al.* (10) em 2008 do efeito terapêutico do β -bloqueador propranolol no tratamento dos HI, este tornou-se a primeira linha terapêutica. (11) Já foram realizados vários ensaios randomizados cujo objetivo foi determinar os esquemas terapêuticos eficazes, a duração de tratamento, e os riscos e efeitos secundários da sua utilização. (4)(12)(13)

Com o surgimento de novos dados é importante que os médicos estejam familiarizados com a utilização do propranolol nos HI. É assim de grande interesse que sejam estabelecidos guias de orientação para o seu correto uso.

Pretende-se com esta revisão rever a eficácia e segurança do uso do propranolol como primeira linha de tratamento no HI à luz do conhecimento atual, assim como estabelecer um protocolo para sua utilização em ambulatório, no Hospital Pediátrico de Coimbra.

2. Materiais e Métodos

Para esta revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica com recurso à base de dados *PubMed*. Foram utilizados os termos de pesquisa “infantile hemangioma”, “propranolol”, “consensus”, “protocol”, “efficacy”, “safety” e “adverse effects”.

Os artigos foram pesquisados retrospectivamente até ao ano de 2008, dando-se maior importância aos mais recentemente publicados. Foram consultados os estudos randomizados, ensaios clínicos, artigos de revisão sistemática e artigos de revisão escritos em inglês, português ou espanhol, publicados em revistas ou livros de especialidade, dando maior relevância aos ensaios clínicos que testaram a segurança e eficácia do propranolol. Após a primeira seleção baseada no título e resumo, os artigos foram, numa segunda fase, filtrados de acordo com a qualidade do conteúdo, nomeadamente materiais e métodos, resultados e conclusões. Subsequentemente, foram ainda considerados alguns artigos das referências de estudos selecionados de início, para melhor compreensão da temática.

3. Tratamento com Propranolol

Em 2008, depois da descoberta dos efeitos do propranolol nos HI, iniciou-se a realização de estudos de segurança e eficácia, tendo sido publicados alguns protocolos bem como documentos de consenso para a sua utilização.

Apesar de ter sido uma descoberta acidental, o antagonista de recetores β -adrenérgicos (β -ADRs) propranolol provou ser uma terapêutica eficaz, segura e com menos efeitos secundários comparativamente aos CTs. Este fármaco, previamente utilizado de forma generalizada na área da cardiologia pediátrica, nomeadamente no tratamento da hipertensão, disritmias, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica e tetralogia de Fallot, veio revolucionar o tratamento dos HI. (14)(15)

Como se trata de uma indicação terapêutica recente, consideramos que merece um estudo mais aprofundado, quer a nível do seu mecanismo de ação, quer na seleção adequada dos doentes, na sua monitorização, na dose e na duração da terapêutica, para que se obtenham os resultados desejados.

3.1 Propriedades Farmacológicas

Relativamente ao mecanismo de ação do propranolol na terapêutica do HI ainda persistem muitas dúvidas sobre os possíveis locais e vias de atuação deste fármaco.

Têm sido registados muitos avanços no sentido de compreender a panóplia de mecanismos subjacentes à sua ação. Estudos iniciais mostraram que atua em vários locais distintos causando múltiplos efeitos e bloqueando vários processos biológicos nas células do HI. (16)

O HI é constituído por três tipos diferentes de células, *hemangioma-derived endothelial cells* (HemECs), *hemangioma-derived stem cells* (HemSCs) e *hemangioma-derived pericytes* (*HemPericytes*), expressando cada um deles diferentes tipos e quantidades de recetores β . Estão descritos três subtipos diferentes de recetores β (1-3), o que justifica as diferentes manifestações da utilização do propranolol consoante a localização destes recetores e a fase do desenvolvimento do HI. Os recetores β_3 localizam-se principalmente no tecido adiposo e os β_1 e β_2 maioritariamente nos vasos sanguíneos. (17)

O propranolol é responsável pela inibição da progressão celular, migração e invasão celular, eventos de apoptose, inibição da progressão do ciclo celular, diferenciação dos adipócitos, fenómenos de vasoconstrição e resistência à angiogénese. (17)(16)

Apoptose

Um dos principais mecanismos de ação do propranolol no HI é a indução de apoptose celular, principalmente nas células endoteliais, mas também nas células estaminais que as originam.

A ativação dos recetores $\beta 1$ e $\beta 2$ causam vasodilatação, aumentam a expressão de fatores proangiogénicos como o VEGF e inibem a apoptose celular.

Um dos maiores reguladores do VEGF é o HIF-1 α , uma das subunidades do fator induzido por hipóxia (HIF), que atua primordialmente nos recetores $\beta 2$ -ADR tendo-se provado que o propranolol suprime os valores elevados de HIF-1 α caracteristicamente presentes nos doentes com HI. Compreendeu-se assim que o propranolol era um indutor direto da apoptose, nomeadamente através da inibição da sinalização do HIF-1 α e do VEGF. (18)

Relativamente aos fenómenos de apoptose no que respeita às células HemECs verifica-se níveis elevados de produtos de clivagem da caspase-3 e caspase-9 quando expostas a este fármaco, mas não da caspase-8 o que sugere uma indução da via apoptótica intrínseca existindo, no entanto, alguns estudos que revelam níveis elevados de proteína e mRNA da caspase-8, sugerindo assim o envolvimento de ambas as vias, intrínseca e extrínseca. (17)(19)

Relativamente às células HemSCs o propranolol não induz apoptose ao contrário do que acontece nas HemECs, uma vez que se verificou baixos níveis de caspase-3 ativada na presença do fármaco. (20) Isto leva a crer que a diminuição deste tipo de células após exposição ao fármaco é devida à interrupção do seu ciclo celular.

Estas diferenças podem estar relacionadas com as diferentes expressões de recetores β nas células, existindo um maior número de recetores $\beta 1$ nas células endoteliais e $\beta 2$ nas HemSCs o que sugere que o propranolol medeia a apoptose através dos $\beta 1$ e a paragem do ciclo celular através dos recetores $\beta 2$. (17)

Advoga-se que o propranolol reduz o crescimento celular das HemSCs por indução da via do TNF, e poderá ainda facilitar mecanismos de escape à ativação da caspase-3 e à apoptose induzida por genes antiapoptóticos independentes da via do TNF. (20)

Ao nível dos microRNAs descobriu-se uma sobreexpressão do miR-382 nas células XPTS-1, que foram desenvolvidas a partir de células endoteliais do HI. Este microRNA contribui para a sua progressão. O propranolol, para além de inibir a migração e proliferação das células, inibe o miR-382. Todos estes fenómenos irão culminar na apoptose das células do HI. Também se comprovou que a diminuição da expressão do miR-382 leva a um efeito inibitório atenuado no PTEN (*Phosphatase and tensin homolog*) promovendo o seu efeito supressivo na via AKT/mTOR (*Protein kinase B/mammalian target of rapamycin*) inibindo a migração e proliferação destas células. (21)

Aumento da adipogénese

Foi demonstrado que as células HemSCs apresentam um aumento da adipogénese na presença de propranolol podendo este ser mais um dos mecanismos relacionados com a sua eficácia.

Estas evidências sugerem que o tratamento com propranolol acelera a diferenciação desregulada das células estaminais que uma vez diferenciadas em adipócitos, estão mais sujeitas à morte celular causada pelo fármaco. Esta maior suscetibilidade poderá estar

relacionada com uma alteração dos recetores β que se encontram aumentados nas células diferenciadas, principalmente os recetores β_1 . (17)(20)

Foi comprovado que na ausência de indução adipogénica, o propranolol aumenta a expressão dos genes proadipogénicos nas células HemSCs 24 horas após o tratamento, o que leva a uma precoce diferenciação em adipócitos. Para além disso foi demonstrado uma diminuição da expressão de genes essenciais para que exista uma diferenciação completa. Este estudo sugere ainda que o propranolol induz necrose e não a apoptose das células. (22)

Estas alterações no ciclo celular das HemSCs podem estar relacionadas com uma alteração na linha temporal de diferenciação mediada pela presença de propranolol. (20)

Contratilidade dos pericitos

Os pericitos são células contráteis capazes de regular o fluxo sanguíneo e que controlam a proliferação e sobrevivência das células endoteliais através da estabilização das paredes vasculares, (17) contudo os *HemPericytes* apresentam uma reduzida contratilidade e uma proliferação aumentada comparativamente aos pericitos que se encontram na retina e na placenta. (23)

Demonstrou-se que estas células expressam mRNA β_2 -ADR e que há reversão do relaxamento causado pela epinefrina, quando na presença de propranolol. Após um tratamento de sete dias com o fármaco, observou-se uma diminuição da perfusão sanguínea nas redes formadas pelos *HemPericytes* e HemECs, provando que o propranolol aumenta a contratilidade destas células o que por sua vez irá contribuir para um aumento da vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo. (24) O aumento da vasoconstrição com consequente redução de fluxo sanguíneo irá contribuir para um crescimento mais limitado do tumor. (17)

Fatores angiogénicos

O VEGF está intimamente relacionado com a angiogénese e está envolvido no crescimento e proliferação dos HI. Este fator aumenta a permeabilidade vascular, promove a angiogénese, estimula a proliferação, a diferenciação de células endoteliais e previne a apoptose.

Vários estudos verificaram a existência de uma sobreexpressão de fatores angiogénicos principalmente no tecido do HI em proliferação, revelando níveis inferiores durante a fase involutiva. Estas diferenças não se verificam nos doentes com malformações vasculares que não apresentam níveis tão elevados. (25)(26)(27) Foi ainda sugerido que o VEGF poderá ser um marcador biológico podendo assim ser usado para prever o potencial de crescimento da lesão, (26) existindo estudos que verificaram uma correlação entre os níveis de VEGF e o tamanho da lesão, sem qualquer relação com a idade do doente. (28)(26)

Quando avaliado o nível de VEGF nos doentes expostos a propranolol, os valores diminuíram cerca de 20% em mais de 90% dos doentes, quando avaliados após um mês de tratamento. Estes efeitos foram visíveis logo após duas horas da administração. Um dos mecanismos envolvidos poderá ser a inibição da vasodilatação mediada pela adrenalina através dos recetores β , culminando em vasoconstrição. (26)

Para além disso, foram avaliados os níveis de VEGF e dos seus recetores em HI em doentes após terapêutica com propranolol e em controlos, verificando-se que os níveis de VEGF e VEGFR-1 (*Vascular endothelial growth factor receptor*) foram significativamente mais baixos naqueles sob tratamento, apoiando assim a teoria de que o propranolol inibe a angiogénese através do VEGF e dos seus recetores. (25)

O VEGF exibe a sua atividade ligando-se ao recetor VEGFR-2 nas HemECs. (27) Um dos possíveis mecanismos de atuação do propranolol pensa-se ser a inibição da proliferação das HemECs pela supressão do VEGF e das metaloproteinases (MMPs). Através da ativação

dos três diferentes tipos de recetores adrenérgicos que estas células possuem, é possível regular a proliferação celular por uma via extracelular através de uma ERK (*receptor-activated kinase*) e pelo VEGF. (25)

Verificou-se que a ativação dos β -ADRs resultou num aumento e proliferação das HemECs, bem como numa sobre-regulação da cascata de sinalização ERK. A sinalização mediada por ERK do VEGFR-2 também aumentou com a ativação dos β -ADRs, o que demonstra uma base farmacológica para o funcionamento dos antagonistas β e a ligação entre estes e o VEGFR-2 nas HemECs. (27)

O propranolol poderá bloquear a fosforilação do VEGFR-2. Quando expostas ao fármaco as HemECs e HemSCs expressam uma diminuição de VEGF de forma dose-dependente. Esta diminuição irá posteriormente suprimir a angiogénese. (17)(29)

Verificou-se que mesmo em baixas concentrações o propranolol é capaz de diminuir a expressão do mRNA do VEGF, diminuir os níveis de proteína VEGF nas HemSCs e também diminuir o bFGF (*basic fibroblastic growth factor*) (outro fator angiogénico) mas em menores valores. (29)

Provou-se ainda que o propranolol inibe o efeito agonista da adrenalina e noradrenalina no aumento das metaloproteinases MMP-2 e MMP-9. Uma diminuição da MMP-9 leva à inibição da tubulogénese das células endoteliais levando a efeitos antiangiogénicos. O propranolol também poderá suprimir a IL-6 (Interleucina) controlando o crescimento das lesões. (26)

Podemos assim concluir que o propranolol tem uma atividade diversificada em várias vias de sinalização levando a várias alterações angiogénicas que afetam o desenvolvimento natural do HI e contribuem assim para a sua involução precoce.

3.2 Segurança no uso do Propranolol

Dezenas de estudos envolvendo milhares de doentes com HI tratados com propranolol, vieram comprovar que este é um fármaco com um excelente perfil de segurança e com alta tolerabilidade. (4) Não obstante, existem alguns efeitos adversos descritos que devem ser conhecidos e monitorizados. (3)

É necessário a utilização de dosagens apropriadas e de um escalonamento não precipitado, para que se consiga o efeito desejado com a menor dose possível. (30)

O propranolol, numa dose de 1,5-3mg/kg/dia (Anexo 1) é um tratamento seguro e bem tolerado na terapêutica dos HI e pode ser usado fora de ambiente hospitalar desde que os doentes sejam cuidadosamente selecionados. É ainda importante a cooperação e a educação dos pais para melhorar a segurança de todo o tratamento. (31)

Efeitos Adversos

Uma vez que o propranolol é um β -bloqueador não-seletivo, os efeitos adversos mais frequentemente reportados são a hipotensão, assintomática ou sintomática, broncospasmo ou hiperreatividade brônquica, hipoglicémia ou convulsão hipoglicémica, bradicardia e hipercalemiemia. (2)(3)(32)(33)(34) Para além destas situações, os efeitos secundários menos graves e mais comuns são os distúrbios do sono, incluindo sonolência e pesadelos, extremidades frias ou pele marmoreada, diarreia, obstipação e refluxo gastroesofágico (Anexo 1). (3)(32)(33)(34) Estes efeitos não sendo preocupantes, são transitórios e facilmente revertidos. (3)

Num ensaio controlado e randomizado de doentes com HI sob propranolol os efeitos secundários mais frequentes foram diarreia, distúrbios do sono, eventos relacionados com hiperreatividade brônquica e extremidades frias. A maioria dos eventos foram considerados

ligeiros ou moderados e ocorreram nos primeiros três meses de tratamento. Nos doentes com doses mais elevadas houve uma maior incidência de diarreia (22% vs 14%) e de hiperreatividade brônquica (9% vs 6%) (Anexo 1). (2)

Numa revisão da literatura que incluiu 83 estudos com 3766 doentes tratados com propranolol, verificou-se a existência de pelo menos um efeito adverso relacionado com a toma de propranolol em 10-15% dos doentes, mas em apenas 2,4-2,6% dos doentes foi necessária a descontinuação do tratamento (Anexo 1). (3)

Na presença de doenças intercorrentes é recomendada a descontinuação temporária, com o objetivo de prevenir as complicações mais frequentes como a hipoglicémia e a hiperreatividade brônquica. O mesmo acontece durante doenças febris agudas ou diarreias para evitar marcada hipotensão arterial. (14)

Monitorização

Antes de ser iniciada a terapêutica com propranolol, deve ser feita uma história clínica detalhada do doente. É também essencial a realização de um exame físico minucioso com especial ênfase na avaliação do sistema cardiovascular e pulmonar, incluindo o ritmo cardíaco e a pressão arterial. Poderá ainda ser realizado um eletrocardiograma, especialmente em doentes com história ou antecedentes familiares de doença cardíaca congénita. (4)(32)

Os consensos existentes recomendam a medição da frequência cardíaca e da pressão arterial na primeira e segunda hora, após a primeira dose de propranolol e após qualquer aumento de dose. (35)

Casos como os HI “da barba” exigem uma maior atenção, uma vez que poderão apresentar envolvimento das vias aéreas, sendo nestes casos recomendada uma laringoscopia indireta. Em situações em que possamos estar perante a síndrome PHACES, com um HI

segmentar da cabeça ou pescoço, está indicada a realização de um ecocardiograma, seguido de uma ressonância magnética e avaliação oftalmológica.

Em crianças sem comorbilidades, a terapêutica com propranolol poderá ser iniciada, em baixas doses, em contexto de ambulatório. Quando se trata de crianças com baixo peso ou nas primeiras quatro semanas de vida e com possíveis preocupações clínicas, como o risco de hipoglicémia, a terapêutica deverá ser iniciada no hospital. Nestes doentes dever-se-á monitorizar o ritmo cardíaco e a glicose sanguínea de hora em hora durante as primeiras três horas após a administração da primeira dose e em situações de alteração de dose. (11)(36)

3.3 Seleção dos doentes

Uma vez que a maioria dos HI não necessita de tratamento, é necessário fazer uma seleção criteriosa dos doentes que deverão iniciar terapêutica com propranolol. Um dos maiores desafios desta patologia considerando o seu grande espectro e a sua tendência para a involução, é fazer uma seleção adequada da população pediátrica com maior risco de complicações e que necessitem de tratamento sistémico. (32)

Indicações para tratamento

Cerca de 10-15% dos HI estão associados a complicações, que, a longo prazo, terão um impacto na vida, assim como no desenvolvimento físico e psicológico da criança podendo inclusive deixar danos permanentes. (2)(3)(13)(37)

É importante que seja feita uma avaliação atempada dos HI, da sua gravidade e da probabilidade da presença de complicações. Deve também ser feita uma correta diferenciação entre os HI e outros tumores benignos e anomalias vasculares antes de se iniciar qualquer tratamento. (36)

É de salientar que o tratamento com propranolol deve ser altamente individualizado e deverá ser considerado na presença de ulceração, hemorragias, quando há disfunção de um órgão vital (comprometimento ocular ou obstrução das vias aéreas), quando são HI de crescimento rápido e em casos de risco estético grave e desfiguração permanente. (12)(38)(32)(39)

Existem vários critérios de inclusão para iniciar o tratamento com propranolol que vão desde o tipo de HI às complicações por este causadas. (31)(36)

Para além deste tipo de critérios podem ser utilizados sistemas de classificação para ajudar qualquer pediatra na avaliação da gravidade, evitando assim uma avaliação subjetiva e falível.

Das várias ferramentas desenvolvidas até hoje o *Hemangioma Severity Scale (HSS)* foi considerado o mais promissor. Este demonstrou ser um score fácil de usar e que compreende muitos parâmetros comparativamente a *scores* como o *Hemangioma Activity Score* ou *Hemangioma Activity and Severity Index*. (40) Com este método um doente com *score* superior ou igual a 11 tem indicação para tratamento com propranolol, enquanto que doentes com *score* inferior ou igual a seis não têm indicação para este tratamento (Anexo 2). (41)

Porém, tendo em conta os critérios avaliados pelo HSS, situações como a síndrome PHACES e LUMBAR são avaliadas com *scores* elevados pelas anomalias que as caracterizam e não pela gravidade do hemangioma em si. (41)(42) Existe ainda uma sobreposição de *scores* intermédios devido à utilização de critérios subjetivos. Estudos sugerem que sejam criadas novas ferramentas sustentadas pelo tipo de HI, idade do doente e ainda nas preferências parentais que justifiquem o uso ou não de tratamento farmacológico com propranolol. (41)

Contraindicações

Antes do início de qualquer terapia é essencial pesar o risco de potenciais efeitos adversos e os benefícios e malefícios de determinada terapêutica no doente em causa. (32)

As contra-indicações para o uso do propranolol como terapêutica sistémica incluem choque cardiogénico, bradicardia sinusal, hipotensão, bloqueio cardíaco superior a grau um, insuficiência cardíaca, hipersensibilidade brônquica e hipersensibilidade ao cloridrato de propranolol. (4)(32)(43)

Existem também algumas contraindicações relativas às quais se recomenda a consulta de um médico especializado antes do início da terapêutica. Nesta categoria incluem-se as crianças com tendência para a hipoglicémia (restrição do crescimento, terapêutica prévia prolongada com prednisolona, dificuldades alimentares e gastroenterite), crianças com anomalias de condução, broncospasmo e anomalias arteriais intracranianas, como as presentes na síndrome PHACE, e a existência de uma qualquer doença sistémica. (36) Em qualquer uma destas situações a terapêutica deve ser repensada. (4)

3.4 Eficácia

Dose e Duração

Desde a descoberta em 2008 do propranolol para o tratamento dos HI que vários ensaios foram realizados na perspectiva de descobrir a dose mínima eficaz assim como a duração ideal para um tratamento bem sucedido e sem recorrências.

Até 2013, e após 4 anos de utilização desta terapêutica, uma revisão sistemática concluiu que 98% dos doentes tratados com propranolol obtiveram uma resposta positiva ao tratamento, apesar da grande heterogeneidade da população estudada. Nesta revisão concluiu-se também que a dose média utilizada foi de 2,1mg/kg/dia e a média de idades no início do tratamento foi de 6,6 meses. (44) Estudos mais recentes corroboram estes dados (Anexo 1). (12)

Alguns protocolos mais recentes testaram a eficácia de uma dose inicial mais baixa (1mg/kg/dia), sendo considerada suficiente na maioria dos casos, com uma taxa de sucesso de 71%. (12) Outros ensaios sugerem doses que variam entre 1,5 e 2mg/kg/dia, sendo estas doses consideradas mais seguras, e igualmente bem toleradas e eficazes. (31) (37) Estudos comparativos demonstraram que a dose de 1mg/kg/dia é menos eficaz comparativamente com uma dose de 3mg/kg/dia durante um período de seis meses (Anexo 1). (45)

Quanto às variáveis que influenciam a eficácia do tratamento, verificou-se que as crianças que iniciam o tratamento antes dos cinco meses de idade têm resultados significativamente melhores, evento que pode estar relacionado com o crescimento natural do HI que apresentam uma rápida proliferação nos primeiros três a seis meses de idade. Existem, no entanto, evidências que comprovam que as crianças que começam o tratamento antes dos

cinco meses de idade necessitam de períodos mais prolongados de terapêutica. Independentemente desta questão, mesmo as crianças que iniciam a terapêutica em idades tardias (> 12 meses) respondem ao tratamento. (12)

O β -bloqueador propranolol tem vindo assim a provar a sua eficácia largamente superior aos outros tratamentos utilizados no passado para o HI, mantendo sempre taxas de resposta superiores a 90% com um ótimo perfil de segurança. (12)(44)(37)

Uso no PHACE

A síndrome PHACE é uma síndrome neurovascular cutânea que está presente em um terço das crianças com HI faciais de grandes dimensões. (32) Esta síndrome compreende anomalias da fossa posterior, lesões arteriais, anomalias cardíacas incluindo coartação da aorta, anomalias oculares (42) e menos frequentemente, fenda esternal e rafe supraumbilical. (15) O enfarte agudo isquémico é uma complicação conhecida. (32)

O seu diagnóstico deverá ser sempre evocado quando na presença de um doente com um HI facial de grandes dimensões ao qual deve ser feito um exame neurológico e cardiovascular minucioso e ainda exames imagiológicos cardiorácicos e da cabeça e pescoço. (15)

Os β -bloqueadores em doentes com arteriopatía crânio-cervical, no contexto de síndrome PHACE, podem diminuir a pressão de perfusão cerebral e levar a enfarte agudo isquémico. (4)(32)(46) Até à data não foi reportada qualquer morte ou complicação cardiovascular grave resultante da terapêutica com propranolol. (15)

Estes doentes deverão ser internados para se iniciar a terapêutica com dose baixa (0,5mg/kg/dia) que deverá ser aumentada lentamente. (11)

Recorrência

Esta não é uma temática muito explorada, no entanto é de grande relevo tendo em conta o aumento da utilização do propranolol como primeira linha de tratamento do HI. Em vários estudos foram detetados vários casos de recorrência após paragem da terapêutica. (12)(31)(44)(47)

São ainda hipotéticos os possíveis mecanismos envolvidos na recorrência do HI, tendo sido colocada como hipótese a presença de células subcutâneas remanescentes. (12)(31) Concluiu-se também que períodos mais curtos de tratamento estão relacionados com uma percentagem maior de recaídas (47) assim como a descontinuação do fármaco antes de um ano de idade, podendo esta estar relacionada com a paragem do tratamento antes do fim da fase de crescimento do hemangioma. (44)

Após o término do tratamento com o propranolol a taxa de recorrência varia entre 10% a 30%. (31)(44)(48) Alguns especialistas recomendam o recurso da ecografia com doppler como auxílio na decisão de terminar o tratamento, uma vez que permite detetar componentes profundos do HI e fluxo sanguíneo residual. (12)

4. Proposta de Protocolo para uso de propranolol em ambulatório

Após a pesquisa extensa sobre a temática vimos propor um protocolo para guiar e melhorar a utilização do propranolol como terapêutica de primeira linha para o HI (Anexo 3).

Indicações/Início de Tratamento (32)(36):

- HI que causa risco de vida ou compromisso de função de órgão:
 - Via área;
 - Incapacidade visual;
 - Envolvimento da espinhal medula;
 - Hemangiomas de alto fluxo com compromisso cardíaco;
 - Hemangiomas que causam hipotireoidismo;
 - Grandes hemangiomas que interfiram com o desenvolvimento físico;
 - Hemangiomatose sistêmica.
- Hemangiomas ulcerados ou com elevado risco de ulceração.
- Risco de desfiguração permanente.

Contraindicações (4)(32)(43):

- Choque cardiogénico;
- Bradicardia sinusal;
- Hipotensão;
- Bloqueio cardíaco superior a grau I;
- Insuficiência cardíaca;
- Hipersensibilidade brônquica;
- Hipersensibilidade ao cloridrato de propranolol.

O tratamento deverá ser iniciado preferencialmente nas primeiras semanas ou meses de vida, durante a fase proliferativa. (36) Doentes com idade superior a oito semanas, com suporte social adequado e sem comorbilidades significativas poderão iniciar o tratamento em ambulatório. (32)

Monitorização Pré-tratamento (32)(36):

- Deverá ser feita uma história clínica e exame físico pormenorizado, incluindo frequência cardíaca e auscultação cardiopulmonar.
- O ECG deverá ser realizado em todas as crianças que:
 - Tenham frequência cardíaca abaixo dos valores normais para a idade;
 - História familiar de doença cardíaca congénita ou arritmias, ou história materna de doença de tecido conjuntivo;
 - História de arritmia ou arritmia durante o exame físico.
- Deverão ser realizados exames específicos (ecocardiograma, ressonância magnética, laringoscopia, exame oftalmológico) quando há possível dano de órgão ou comorbilidades adicionais.

Dosagem (32)(36)(49):

1. Dose inicial de 1mg/kg/dia.
2. Aumentar dose para 2-3mg/kg/dia após 1-2 semanas.

A terapêutica deverá ser dividida em 3 tomas, às refeições com um intervalo de 6 horas. É importante a educação dos pais para que sejam detetadas precocemente possíveis intolerâncias ao fármaco.

Observação e monitorização (32)(36)(49):

- Na primeira toma deverá ser monitorizada a pressão arterial e a frequência cardíaca na primeira e segunda hora após a medicação. Estas medições deverão ser repetidas quando há alteração da dose;
- A dose deverá ser aumentada até se obter resposta e até um máximo de 3mg/kg/dia;
- Se o fármaco for bem tolerado a criança poderá ser medicada no domicílio;
- Os doentes deverão ser observados mensalmente, até haver sinais claros de involução, e depois de 3 em 3 meses. O surgimento de complicações poderá levar a uma necessidade de seguimento mais frequente.

Continuação/Término da terapêutica (32)(36):

- O tratamento pode variar entre 3 e 24 meses (deve incluir todo o primeiro ano de vida);
- No caso de recidiva significativa do HI dever-se-á considerar novo tratamento com propranolol;
- Descontinuar o fármaco no caso de doença intercorrente, se risco elevado de efeitos adversos.

5. Discussão e Conclusão

Os HI são tumores benignos da idade pediátrica que apresentam uma involução característica. Contudo, em determinados casos em que há compromisso de função de órgão ou deformidade grave, é necessário o seu tratamento. Durante muito tempo o tratamento de primeira linha consistiu na utilização de CTs sistémicos, porém desde 2008 o propranolol tem sido utilizado de forma exponencial. Foi demonstrado que este fármaco inibe a progressão e promove a regressão dos HI através de eventos apoptóticos, aumento de adipogénese, e alterações na vasoconstrição e angiogénese.

Em termos de eficácia, o propranolol demonstrou ser superior aos anteriores tratamentos com taxas de resposta que variam entre os 85,2-98% (Anexo 1) de resposta. Foi possível verificar que o tratamento é tanto mais eficaz quanto mais cedo for iniciado. A dose e duração do tratamento deverá ser adequada às características da criança para que se obtenham os melhores resultados possíveis (Anexo 1).

Verificamos que em termos de segurança este é um fármaco seguro quando utilizado nas doses de 1-3mg/kg/dia. Os efeitos secundários são dose-dependentes e na sua maioria foram classificados como ligeiros. Foram raros os efeitos secundários adversos graves como convulsão hipoglicémica (Anexo 1).

Após esta revisão da literatura propomos um protocolo de utilização de propranolol em idade pediátrica no contexto de ambulatório, de forma a proporcionar uma abordagem sistematizada do tratamento dos HI.

Agradecimentos

Ao Doutor Gustavo Januário por me ter acompanhado na elaboração deste trabalho e pela disponibilidade manifestada durante a realização deste trabalho e por me incentivar a fazer sempre algo melhor.

Agradeço também à Doutora Patrícia Mação pela ajuda, correções e sugestões ao longo de todo este processo.

Aos meus pais e irmão que sempre me apoiaram, desde o início, e que me inspiram todos os dias.

Ao Arnaldo pela paciência e apoio.

Aos meus amigos por toda a ajuda e apoio incondicional.

Referências Bibliográficas

1. Giachetti A, Sojo MM, García-Mónaco R. Infantile Hemangiomas. *Arch Argent Pediatr.* 2013;137(May):135–42.
2. 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(8):735–46.
3. Leaute-Labreze C, Boccara O, Degrugillier-Chopinnet C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbe G, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2016;138(October).
4. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics.* 2015;136(4):e1060–104.
5. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics. *J Pediatr.* 2007;150(3):291–4.
6. Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: Does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol.* 2010;146(11):1295–9.
7. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics.* 2008;122(2):360–7.
8. Couto RA, MacLellan RA, Zurakowski D, Greene AK. Infantile hemangioma: Clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(3):619–24.
9. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2004;140(8):963–9.

10. Léauté-Labrèze C, de la Roque ED, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taïeb A. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649–51.
11. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174(7):855–65.
12. Andersen IG, Rechnitzer C, Charabi B. Effectiveness of propranolol for treatment of infantile haemangioma. *Dan Med J*. 2014;61(2):A4776.
13. Hermans DJJ, Bauland CG, Zweegers J, Van Beynum IM, Van Der Vleuten CJM. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: Indications, safety and future directions. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):837–43.
14. Salice P, Giovanni Bianchetti M, Giavarini A, Gondoni E, Cavalli R, Maria Colli A, et al. Cardiovascular profile of propranolol after multiple dosing in infantile hemangioma. *Pharmacology*. 2017;99(1–2):75–8.
15. Winter PR, Itinteang T, Leadbitter P, Tan ST. PHACE syndrome - Clinical features, aetiology and management. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2016;105(2):145–53.
16. Yi Ji1†*, Siyuan Chen1, 2†, Chang Xu1, Li Li3 BX. The use of propranolol in the treatment of infantile hemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2014.
17. J.J.Y. K, Z.A. K. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma. *Dermatoendocrinol*. 2014;6(1):1–7.
18. Li P, Guo Z, Gao Y, Pan W. Propranolol represses infantile hemangioma cell growth through the β 2-adrenergic receptor in a HIF-1 α -dependent manner. *Oncol Rep*. 2015;33(6):3099–107.

19. Tu JB, Ma RZ, Dong Q, Jiang F, Hu XY, Li QY, et al. Induction of apoptosis in infantile hemangioma endothelial cells by propranolol. *Exp Ther Med.* 2013;6(2):574–8.
20. Kum JJY, Khan ZA. Propranolol inhibits growth of hemangioma-initiating cells but does not induce apoptosis. *Pediatr Res.* 2014;75(3):381–8.
21. Li D, Li P, Guo Z, Wang H, Pan W. Downregulation of miR-382 by propranolol inhibits the progression of infantile hemangioma via the PTEN-mediated AKT/mTOR pathway. *Int J Mol Med.* 2017;39(3):757–63.
22. England RW, Hardy KL, Kitajewski AM, Wong A, Kitajewski JK, Shawber CJ, et al. Propranolol Promotes Accelerated and Dysregulated Adipogenesis in Hemangioma Stem Cells. *Ann Plast Surg.* 2014;73(September):S119–24.
23. Boscolo E, Mulliken JB, Bischoff J. Pericytes from infantile hemangioma display proangiogenic properties and dysregulated angiopoietin-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(3):501–9.
24. D. Lee, E. Boscolo, J.T. Durham, J.B. Mulliken, I.M. Herman JB. Propranolol Targets Contractility of Infantile Hemangioma-derived Pericytes. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1129–37.
25. Przewratil P, Kobos J, Wnek A, Szemraj J, Wyrzykowski D, Chrzanowska B, et al. Serum and tissue profile of VEGF and its receptors VGFR1/R2 in children with infantile hemangiomas on systemic propranolol treatment. *Immunol Lett.* 2016;175:44–9.
26. Chen XD, Ma G, Huang JL, Chen H, Jin YB, Ye XX, et al. Serum-level changes of vascular endothelial growth factor in children with infantile hemangioma after oral propranolol therapy. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(5):549–53.

27. Ji Y, Chen S, Li K, Xiao X, Zheng S, Xu T. The role of β -adrenergic receptor signaling in the proliferation of hemangioma-derived endothelial cells. *Cell Div.* 2013;8(1):1.
28. 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(11):1130–5.
29. Zhang L, Mai H-M, Zheng J, Zheng J-W, Wang Y-A, Qin Z-P, et al. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(1):48–55.
30. Ren W, Li S, Gao L, Huang S, Zhang L, Qiang C, et al. Low-dose propranolol for infantile hemangioma of the head and neck: Analysis of 23 consecutive patients. *Pediatr Int.* 2017;59(2):213–7.
31. Chang L, Ye X, Qiu Y, Ma G, Jin Y, Chen H, et al. Is Propranolol Safe and Effective for Outpatient Use for Infantile Hemangioma? A Prospective Study of 679 Cases From One Center in China. *Ann Plast Surg.* 2016;76(5):559–63.
32. 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(1):128–40.
33. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Therapy. *Pediatrics.* 2013;131(1):99–108.
34. Xiao Q, Li Q, Zhang B, Yu W. Propranolol therapy of infantile hemangiomas: Efficacy, adverse effects, and recurrence. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(6):575–81.
35. Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FAE, De Graaf M, Slieker MG, Pasmans SGMA, et al. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas?: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(3):465–72.

36. Smithson SL, Rademaker M, Adams S, Bade S, Bekhor P, Davidson S, et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol*. 2017;58(2):155–9.
37. Tan CES, Itinteang T, Leadbitter P, Marsh R, Tan ST. Low-dose propranolol regimen for infantile haemangioma. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(4):419–24.
38. Ng M, Knuth C, Weisbrod C, Murthy A. Propranolol Therapy for Problematic Infantile Hemangioma. *Ann Plast Surg*. 2016;76(3):306–10.
39. Szychta P, Stewart K, Anderson W. Treatment of Infantile Hemangiomas with Propranolol. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(4):852–62.
40. Semkova K, Kazandjieva J, Kadurina M, Tsankov N. Hemangioma Activity and Severity Index (HASI), an instrument for evaluating infantile hemangioma: Development and preliminary validation. *Int J Dermatol*. 2015;54(4):494–8.
41. 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;1–6.
42. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr*. 2016;178:24–33.e2.
43. Solman L, Murabit A, Gnarra M, Harper JI, Syed SB, Glover M. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Child*. 2014;99(12):1132–6.
44. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(2):182–91.

45. MacIsaac ZM, Nayar HS, Gehris R, Mehta D, Geisler S, Grunwaldt LJ. Treatment for Infantile Hemangiomas. *J Craniofac Surg*. 2016;27(1):159–62.
46. Metry D, Frieden IJ, Hess C, Siegel D, Maheshwari M, Baselga E, et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: Collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(1):71–89.
47. Giachetti A, Garcia-Monaco R, Sojo M, Scacchi MF, Cernadas C, Guerchicoff Lemcke M, et al. Long-term treatment with oral propranolol reduces relapses of infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):14–20.
48. Shehata N, Powell J, Dubois J, Hatami A, Rousseau E, Ondrejchak S, et al. Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):587–91.
49. Carvalho S, Machado S, Selores M. Hemangioma infantil e propranolol oral: recomendações atuais TT - Infant hemangioma and oral propranolol current recommendations. *Nascer e Crescer*. 2016;25(3):154–8.

Anexo 1

Tabela 1: Estudos de Eficácia e Segurança no uso de propranolol nos Hemangiomas Infantis.

ESTUDO	TIPO	Nº	DOSE/DURAÇÃO	EFICÁCIA	SEGURANÇA
Lei Chang, MD 2016	Estudo Prospetivo	679	2mg/kg/dia Média de 7,1 meses (entre 3-17 meses)	A resposta foi excelente em 176 (25,9%), boa em 492 (72,5%), estável em 5 (0,7%) e pobre em 6 (0,9%) dos doentes.	Setenta e nove (11,6%) dos pais referiram de desconforto <i>minor</i> da criança durante a terapia. - Problemas relacionados com o sono (4,0%) - Diarreia (2,1%)
Marilyn Ng, MD 2016	Estudo retrospectivo	27	2mg/kg/ dia dividida por 3 tomas diárias durante 10 meses	27 doentes com HI foram tratados com propranolol dos quais 67% completaram 6 meses de terapêutica. Um grande número de doentes respondeu à terapêutica (85,2%).	
Zoe M. MacIsaac 2016	Revisão retrospectiva	23	2mg/kg/dia Media de 54,3 semanas		Dois doentes sofreram complicações (8,7%).
C. Léauté-Labrèze 2015	RCT	460	1mg/kg/dia 3mg/kg/dia Duração de 3 ou 6 meses	A frequência de tratamento bem sucedido foi maior com esta terapêutica do que com o placebo (60% vs. 4%, P<0.001). Um total de 88% dos doentes que receberam propranolol mostraram melhoramento à 5ª semana contra 5% dos doentes a receber placebo. 10% dos doentes que responderam ao propranolol necessitaram de novo tratamento sistémico durante o follow-up.	Efeitos adversos conhecidos associados com ocorreram infrequentemente sem diferenças em frequência entre o grupo placebo e os grupos que receberam propranolol.
Lilian YH Tang 2015	Estudo coorte retrospectivo	104	1-2mg/kg/dia		Uma proporção significativa de doentes (40/104 (38,5%)) sofreram alguma forma de reação adversas durante a terapêutica com propranolol, havendo 8 (7,7%) destes doentes que sofreram múltiplas reações adversas.

Lea Solman 2014	Estudo retrospectivo	250	1-2mg/kg/dia Média 11,8 meses		Efeitos adversos ocorreram em 38 doentes (15,2%) levando a modificações na terapêutica em 26 doentes (10,4%).
Ida Gillberg Andersen 2014	Estudo retrospectivo	37	1mg/kg/dia	O propranolol foi eficaz em 97% dos doentes. A maioria (84%) foi tratada com uma dose inicial de 1mg/kg/dia que foi considerada suficiente na maioria dos casos (71%).	
Qiang Xiao 2013	Estudo retrospectivo	61	2mg/kg/dia 4-6 meses	Em todos os pacientes foi observado um desvanecimento da cor (com VAS de -9 (-6 a -9) após 6 meses, e diminuição significativa de tamanho do HI (com VAS de -8 (-3 a -10) após 6 meses.	Não foram observados quaisquer efeitos adversos que pudessem afetar a sobrevivência. 23,6% dos doentes apresentaram efeitos secundários possivelmente relacionados com a medicação.

RCT – *Randomized Controlled Trial*; VAS – *Visual analog scale*.

Anexo 2

Clinical Features	Point Value	Category Subscore
Size (measured in longest dimension) FACIAL, EAR		Record single value
• ≤ 1 cm	1	
• >1 and ≤ 5 cm	2	
• >5 and ≤ 10 cm	3	
• >10 cm and ≤ 20 cm	4	
• >20 cm	5	
Size (measured in longest dimension) NONFACIAL, INCLUDING SCALP AND NECK		Record single value
• < 5cm	1	
• >5 and < 15 cm	2	
• >15 cm	3	
Location		Record single value
• Mucous membranes (oral excluding lip)	1	
• Extremity or trunk, non-perineal	1	
• Breast	2	
• Perineal/perianal/genital	3	
• Lumbosacral	2	
• Scalp/neck	2	
• Peripheral face	3	
• Central face, excluding nasal tip, lip, or periocular	5	
• Nasal tip, vermilion or cutaneous lip, or periocular (within orbital rim), ear	6	
Risk for Associated Structural Anomalies		Record single value
• None	0	
• Hemangioma is facial AND > 5 cm in longest dimension	6	
• Hemangioma is ≥ 2.5 cm and overlying midline lumbosacral spine	5	
• Hemangioma is segmental involving the perineal/perianal/genital area	5	
Complications (present at time of exam)		Record all that apply
• None	0	
• Infection, bacterial	1	
• Ulceration	2	
• Feeding difficulties	2	
• Torticollis	2	
• Cartilage Distortion or Destruction	3	
• Airway involvement	3	
• Visual compromise	3	
• Hypothyroidism	2	
• Anemia	2	
• Congestive heart failure	2	
• GI bleed	2	
• Hepatic dysfunction, including synthetic dysfunction	2	
Subjective Items		
Pain		Record single value
• None	0	
• Mild/intermittent and/or not requiring systemic medication	1	
• Moderate or requiring OTC systemic pain medications	2	
• Severe or requiring systemic Rx pain medications	3	
• Severe requiring hospitalization for pain control	4	
Risk/likelihood of Disfigurement -- FACIAL or EAR		Record single value
• None	0	
• Minimal skin textural change and or telangiectasia	2	
• Redundant fibrofatty tissue or scar without distortion of anatomic landmarks	3	
• Permanent deformity of normal anatomic landmarks	4	
Risk/likelihood of Disfigurement -- NON-FACIAL, INCLUDING SCALP AND NECK		Record single value
• None or Minimal skin textural change and or telangiectasia	0	
• Redundant fibrofatty tissue, alopecia or scar without distortion of anatomic landmarks	1	
• Permanent deformity of normal anatomic landmarks	2	
TOTAL SEVERITY SCORE:		

Figura 1: Hemangioma Severity Scale (retirado de Jamie L. Mull, M.D et al, 2016).

Anexo 3

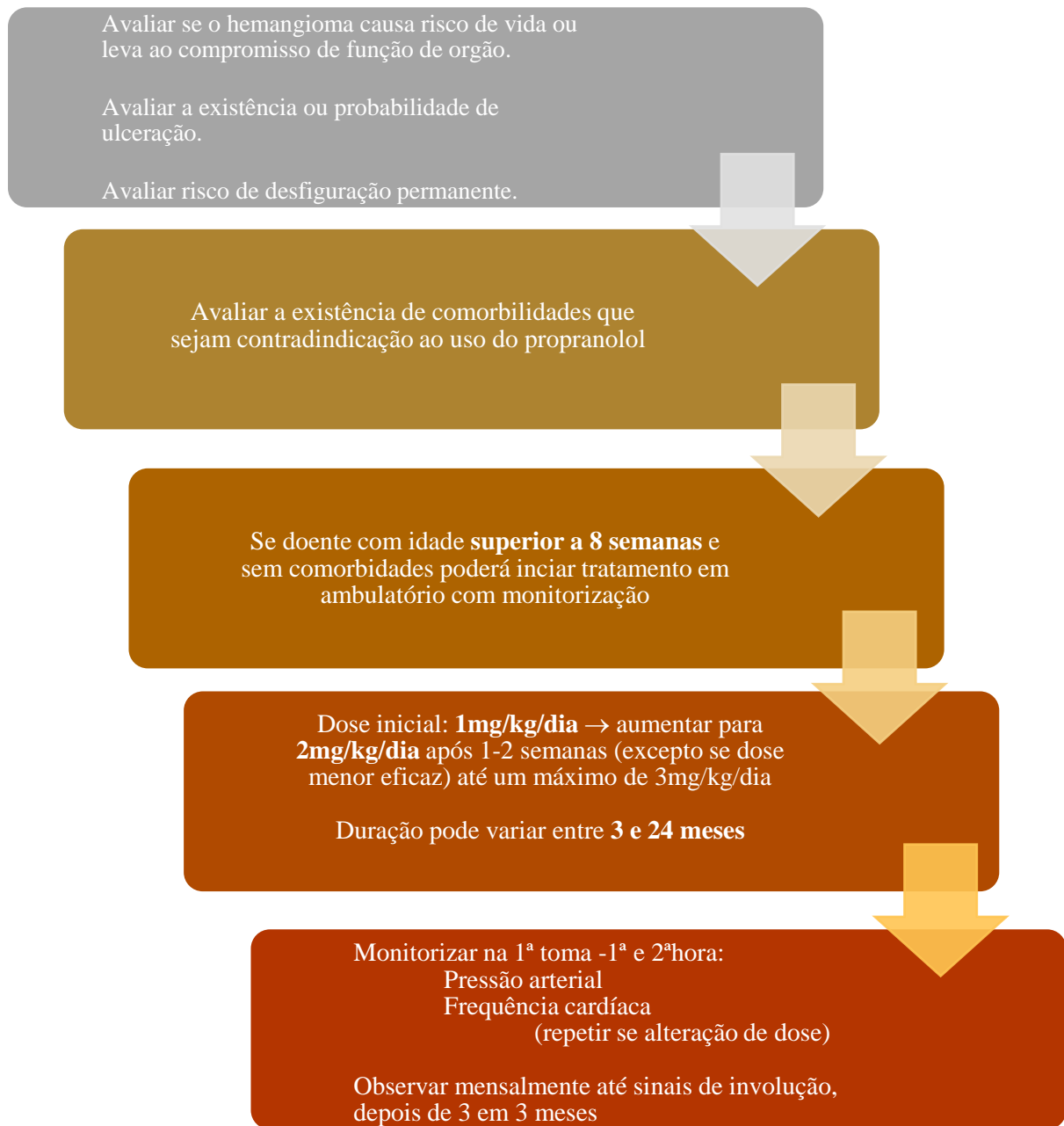


Figura 2: Esquematização do uso de propranolol para o tratamento de Hemangiomas Infantis no contexto de ambulatório.