



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**DAVID MORAIS FURTADO**

**Artigo de revisão**

***Hemangiomas infantis***

**ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA**

**Trabalho Realizado sob orientação de:**

**Dr. Gustavo Januário**

**Prof. Doutora Guiomar Oliveira**

# Índice

I Introdução.....	1
II Materiais e Métodos.....	4
III Hemangioma.....	5
3.1 Epidemiologia.....	6
3.2 Classificação.....	7
3.3 Fisiopatologia.....	12
IV Propranolol.....	16
4.1 Descoberta.....	16
4.2 Síntese.....	17
4.3 Actuação.....	17
4.4 Administração.....	18
4.5 Usos Clínicos.....	18
4.5.1 Hipertensão.....	18
4.5.2 Angina de Peito.....	19
4.5.3 Enfarte do Miocárdio.....	19
4.5.4 Taquicardia.....	20
4.5.5 Hipertensão Portal.....	20
4.5.6 Prevenção de hemorragia de Varizes Esofágicas.....	20
4.5.7 Ansiedade.....	21
4.6 Efeitos Secundários.....	23
4.6.1 Cardiovasculares.....	23
4.6.2 Sistema Nervoso.....	23
4.6.3 Renais.....	23
4.6.4 Respiratórios.....	24
4.6.5 Endocrinológicos.....	24
4.6.6 Digestivos.....	24

4.6.7 Psiquiátricos.....	24
4.6.8 Hipersensibilidade.....	25
4.6.9 Hematológicos.....	25
4.6.10 Dermatológicos.....	25
4.6.11 Genitourinários .....	25
4.6.12 Metabólicos. ....	25
4.6.13 Musculoesqueléticos.....	26
4.6.14 Hepáticos.....	26
4.6.15 Oculares.....	26
V O Propranolol no tratamento do hemangioma infantil.....	27
5.1 Do bloqueio beta-adrenérgico ao hemangioma infantil.....	27
5.2 Efeito pró-apoptótico in-vitro.....	29
5.3 Precusores das CEHs: As células estaminais do hemangioma.....	30
5.4 As células murais do hemangioma infantil.....	31
5.5 Involução do hemangioma infantil.....	31
VI Considerações finais.....	32

# I

## 1. Introdução

Os hemangiomas infantis (HI) são os tumores vasculares benignos mais frequentes da infância exibindo caracteristicamente uma fase de crescimento rápido, seguida por uma estabilização, finalmente culminando na sua involução. [2] A maioria dos HI não requiere intervenção médica ou cirúrgica. [4] Localizam-se geralmente na zona da cabeça e pescoço e podem ser propensos a causar desfiguração. O impacto causado pela desfiguração é altamente debilitante no desenvolvimento psicossocial da criança afectada e assim as implicações cosméticas são um importante factor na determinação da necessidade de tratamento.

O Propranolol, um beta-bloqueante utilizado no controle da hipertensão arterial, cujo efeito no tratamento dos HI foi descoberto fortuitamente por Léauté-Labrèze e seus colaboradores em 2008 [6,7], é considerado actualmente o tratamento de primeira linha dos HI. Este pára o crescimento e induz a regressão do tumor, com poucos efeitos adversos sendo que a maioria dos HI responde favoravelmente à sua instituição. A descoberta de Léauté-Labrèze foi considerada revolucionária. Outras terapêuticas propostas na literatura incluem corticoterapia, interferão alfa-2a, crioterapia, radioterapia, quimioterapia (vincristina, ciclofosfamida)[13], laser, embolização, e cirurgia.

A patogénese dos HI não é, ainda, completamente compreendida. Três hipóteses principais foram propostas: a teoria da hipoxia tecidual, a teoria da embolização de células endoteliais placentares, e a teoria da actividade angiogénica e vasculogénica aumentadas. [9]

Também o mecanismo de actuação do propranolol nos HI não é completamente compreendido, apesar de várias teorias estarem presentes na literatura [13]. Segundo Storch e Hoeger, o propranolol parece ter efeito em células endoteliais, tónus vascular, angiogénese e apoptose. [12]

Actualmente, o propranolol tem indicação em hemangiomas faciais (perioculares, peribucais, grandes lesões na face, na ponta do nariz) e grandes hemangiomas segmentares do tronco e extremidades. Deve também ser considerado para HI dentro do canal auditivo, nas vias aéreas, área da fralda, pregas cutâneas, síndrome PHACES, síndrome PELVIS, e na presença de mais do que um hemangioma (incluindo lesões viscerais). Em qualquer destes casos, a terapêutica deve ser iniciada durante a fase proliferativa, para os melhores resultados. [8,14]

Este tratamento está contraindicado na presença de patologia cardíaca congénita com contraindicação para terapêutica beta-bloqueante, quando a função renal está comprometida, no caso de bronquite obstrutiva, e se distúrbios do SNC. [8]

Os efeitos adversos mais frequentes da terapêutica com propranolol são a sensação de desconforto gastrointestinal e alterações do sono (pesadelos, sono não reparador). [8,16]

Potenciais raros efeitos adversos da terapêutica (geralmente ligeiros e transitórios) são hipotensão, bradicardia, broncospasmo, hipoglicemia, pieira e alterações electrolíticas. Embora a ecocardiografia de base, a hospitalização durante 48 horas e a monitorização frequente dos sinais vitais e glicémia (inclusive no domicílio) fossem inicialmente preconizadas, um estudo recente sugere que a hospitalização poderá não ser necessária no caso de crianças saudáveis sem outras patologias. [8,15] Após anos de utilização *off-label* do propranolol no tratamento dos HI, uma solução oral de Propranolol (Hemangeol) foi aprovada pela FDA em Março de 2014. [5]

A dose preconizada é de 2 a 3mg/kg/dia, dividido em duas ou três doses por dia. Deve, no entanto, iniciar-se o tratamento com 0.5mg - 1mg/kg/dia, por forma a evitar efeitos adversos. O tratamento deve ser mantido durante 4 a 8 meses. [8,12] O tratamento tópico pode ser empregue em lesões superficiais. Terapêutica por injeção intralesional mostrou-se pouco eficaz, embora segura. [18, 19] Observa-se, após início de tratamento, alteração da coloração seguida pela regressão da lesão.

Estão descritos casos de recorrência após cessação da terapêutica com propranolol. Os mecanismos que levam a tal não são bem conhecidos, no entanto poderão estar relacionadas com a não indução por parte do propranolol da apoptose a nível das células estaminais presentes no HI. [10]

A adesão por parte de profissionais de múltiplas especialidades ao tratamento dos HI com propranolol, bem como o intenso trabalho de investigação que tem sido produzido nesta área nos últimos anos, torna importante a existência de constantes revisões da literatura, de forma a compilar e resumir o estado da arte. É neste contexto que se insere o presente artigo de revisão.

## II

### **2. Materiais e métodos:**

Para a realização desta revisão bibliográfica foi feita inicialmente uma pesquisa de artigos publicados nas bases electrónicas de referência -EBSCOhost (BioMed, MEDLINE, PUBMED), através de um filtro com as seguintes palavras-chave: “infantile hemangioma” e “propranolol”. Numa fase posterior foram também adicionadas as palavras-chave "mechanism" e "treatment". Houve preferência por artigos publicados nos últimos 5 anos e nas línguas Inglesa ou Portuguesa, embora também tenham sido utilizados artigos publicados em anos anteriores, sempre que se justificasse.

A selecção baseou-se, fundamentalmente, numa primeira fase na leitura dos “abstract” dos vários artigos, de forma a avaliar se os mesmos abordavam claramente a temática em estudo e posteriormente na leitura integral dos artigos previamente seleccionados. Entre os artigos escolhidos contam-se artigos científicos originais e artigos de revisão.

À medida que o estudo foi evoluindo, foram também analisados artigos que constavam como referências dos artigos inicialmente pesquisados, e sempre que se tornaram relevantes, foram também incluídos na bibliografia. Foram igualmente consultados “sites” internacionais e nacionais de referência.

# III

## 3) Hemangiomas

Os hemangiomas infantis (HI) são tumores benignos do endotélio vascular. São os tumores vasculares mais frequentes da infância (afectando aproximadamente 5% das crianças nos Estados Unidos). Tipicamente os HI não estão presentes à nascença (diferenciando-se dos hemangiomas congénitos [11]), e aparecem nas primeiras semanas de vida. Lesões precursoras podem estar presentes à nascença, mas passam frequentemente despercebidas (achados podem incluir telangiectasias, lesões de aspecto equimótico, palidez, ou raramente ulceração). Ocorrem mais frequentemente na cabeça e pescoço, seguido pelo tronco, e menos frequentemente nas extremidades.

Apesar da sua natureza benigna e autolimitada, alguns hemangiomas podem complicar-se com ulceração, desfiguração, ou compromisso da função de um órgão. Além disso, os HI podem ser um sinal de outras anomalias do desenvolvimento. Nas crianças com hemangiomas cutâneos (especialmente na presença de múltiplos hemangiomas, ou de um único hemangioma segmentar) podem ocasionalmente existir outros hemangiomas, profundos, no cérebro, tracto gastrointestinal, vias respiratórias ou fígado. Os hemangiomas viscerais podem por vezes ser sintomáticos, e associar-se a complicações que colocam em risco a vida da criança.

Os HI exibem uma fase de crescimento e uma fase de involução. A fase de crescimento é caracterizada por rápido crescimento do tumor e ocorre durante os primeiros meses de vida (80% alcança o seu tamanho final após 3 meses de evolução) [17] seguindo-se uma fase lenta de involução, marcada por espontânea (ainda que lenta, ao longo de anos) redução no volume do tumor, e substituição por tecido fibroadiposo residual.

Ainda que muitas destas lesões evoluam sem causar particular transtorno, uma porção significativa acarreta perigo de vida, ou riscos cosméticos (ex. desfiguração). Nestas lesões, uma intervenção atempada e adequada é importante para maximizar a probabilidade do melhor resultado possível.

### **3.1) Epidemiologia**

Do ponto de vista epidemiológico, o HI é o tumor benigno mais comum da infância, afectando 3 a 10% das crianças, com uma incidência mais alta no sexo feminino. A utilização errónea do termo "hemangioma" para descrever outras lesões do foro vascular, até meados do século XX, dificulta a recolha de dados demográficos precisos. Foi proposto (Meni et al, 2013) que os dados existentes subestimaram a incidência, visto que os estudos dos anos 50 e 70 (do século XX) são baseados numa definição desactualizada de HI, pelo que nos dias de hoje estudos com características semelhantes não incluiriam os mesmos indivíduos. Por exemplo, uma grande parte dos estudos incluiu recém-nascidos. A incidência nestes indivíduos, segundo a história natural da doença, como referido anteriormente, é inferior àquela encontrada em crianças até 1 ano de idade. Um estudo prospetivo multicêntrico na população americana (Haggstrom et al, 2007), com 1058 participantes, determinou uma série de fatores de risco, mais tarde reforçados por outros estudos, como um estudo holandês (2012), com 219 participantes [22,29,30]. São eles: primeiro(a) filho(a), idade materna avançada,, sexo feminino, apresentação pélvica, prematuridade, baixo peso á nascença, hemorragia vaginal materna durante o primeiro trimestre da gravidez [22,29,30]. Placenta previa e pré-eclampsia também foram determinados como sendo mais comuns entre os doentes com HI do que na população em geral [29].

Certas patologias que parecem mimetizar HI podem confundir os clínicos. Os hemangiomas congénitos, por exemplo, têm uma característica que os diferencia dos HI uma vez que estão já completamente formados à nascença, sejam do tipo não-involutivo ou do tipo espontaneamente involutivo. O hemangioma congénito do tipo involutivo, tal como os HI, resolve espontaneamente, no entanto num período cronologicamente diferente. O hemangioma congénito do tipo não-involutivo, ao contrário dos HI, persiste por um período de tempo prolongado. Também ao contrário dos HI, não são expressos receptores GLUT1. Por esta razão, a avaliação histoquímica é frequentemente útil na distinção destas lesões, para confirmação do diagnóstico.

### **3.2) Classificação:**

Historicamente, não existindo uma classificação específica para os hemangiomas, a classificação dos tumores vasculares benignos era feita de acordo com o fluido contido (em linfangioma ou hemangioma), e de acordo com o calibre dos vasos (capilar ou cavernoso). Em 1982, Mulliken e Glowacki apresentaram uma nova classificação baseada em factores múltiplos, tendo em atenção as características das células endoteliais, achados do exame físico e a história natural da doença. Esta foi uma tentativa de diferenciar da forma o mais inequívoca possível as lesões proliferativas de células endoteliais ou endoteliais-like (como os hemangiomas), de anomalias estruturais (malformações vasculares). A sociedade internacional para o estudo de anomalias vasculares (ISSVA) modificou ao longo do tempo esta classificação, de forma a contemplar não só estas variáveis, mas também outras, como aspetos roentgenológicos (Tabela 1). Mais recentemente, foi proposta [31] uma actualização da classificação da ISSVA (Tabela 2).

Tabela 1

<b>Neoplasmas Vasculares (ou vasoproliferativos)</b>	<b>Malformações Vasculares</b>
Hemangioma Infantil  Hemangioma Congénito (HC) > HC rapidamente involutivo > HC não involutivo  Kaposiforme  Hemangioendotelioma de células fusiformes  Hemangioendoteliomas epitelióides  Outros hemangioendoteliomas raros  Angiosarcoma  Tumores vasculares dermatológicos adquiridos (Ex. Granuloma piogénico)	Malformações vasculares de fluxo lento  > Malformações Capilares  > Malformações Venosas  Malformações vasculares de fluxo rápido  Malformações arteriais  Malformações arteriovenosas  Fístula arteriovenosa  Malformações vasculares combinadas  (Combinações de várias das mencionadas)

Além da diferenciação entre hemangioma (um verdadeiro neoplasma) e malformação vascular (defeito localizado da morfogénese vascular), George et al apresentam também uma distinção entre HI e hemangioma congénito (Tabela 3).

Tabela 2

Características	HI (Hemangioma Infantil)	Malformação Vascular
Idade	Desenvolve-se nas primeiras 2 a 8 semanas	Presente à nascença (pode não ser clinicamente detectável)
Sexo	Raparigas > Rapazes (5:1)	Raparigas = Rapazes
História Natural	Cresce rapidamente durante 6-12 meses. Involução lenta (5 a 9 anos)	Cresce apenas proporcionalmente ao crescimento da criança. Sem involução.
Episódio Agudo	Sem factores que despoletem episódio agudo.	Trauma, alterações hormonais
Auscultação e palpação	Sem pulsação, sopro ou tremor associados.	Pulsação, sopro ou tremor podem ser detectáveis
Diagnóstico	História clínica, exame objectivo, angiografia por ressonância	Imagiologia vascular: Angiografia por ressonância, ecografia com doppler, angiografia
Angiografia por ressonância magnética	Tumor bem delineado, com <i>flow voids</i> .	Hiper-sinal em sequências T2 com malformações venosas e linfáticas. <i>Flow voids</i> sem <i>staining</i> parenquimatoso com malformações

		artéριοvenosas.
Alterações celulares	<p>Proliferação endoteliofítica aumentada</p> <p>Aumento do número de mastócitos</p> <p>Espessamento da membrana basal</p>	<p>Ciclo celular endoteliofítico normal.</p> <p>Número de mastócitos normal.</p> <p>Membrana basal normal.</p>
Imunohistoquímica	<p>Hemangioma proliferante:</p> <p>GLUT-1+++ , PCNA+++ , VEGF+++ , bFGF+++ , colagenase IV+++ , urocinase++ , TIMP-1 negativo , LYVE1/CD31+++</p> <p>Hemangioma involutivo:</p> <p>PCNA negativo , VEGF+ , bFGF++ , colagenase IV negativo , urocinase++ , TIMP-1+++ , LYVE-1/CD31 negativo</p>	<p>GLUT-1 Negativo</p> <p>PCNA, VEGF, bFGF e urocinase quase indetectáveis.</p> <p>TIMP-1 variável</p> <p>Colagenase IV negativa</p>
Tratamento	<p>Pelos 9 anos, 90% dos hemangiomas terão desaparecido.</p> <p>LASER de corante em regime pulsado (<i>pulse-dye</i></p>	<p>Dependente do local, tamanho, sintomatologia e classificação da malformação.</p> <p>Lesões de fluxo lento: De</p>

	<p><i>laser</i>), injeção de esclerosante intralesional (morruato de sódio, psiliato, glucocorticóides, interferão-alfa), excisão cirúrgica ou radioterapia.</p>	<p>atitude conservativa até <i>pulse-dye laser</i>, escleroterapia com ou sem excisão, ou apenas excisão cirúrgica.</p> <p>Lesões de fluxo rápido: De conservativa até embolização, cirurgia ou ambas.</p>
--	--	--

Tabela 3

<u>Hemangioma Congênito</u>	<u>Hemangioma Infantil</u>
> Menos comum (30%)	> Mais comum (70%)
> Presente à nascença	> Desenvolve-se nas primeiras 2-8 semanas
> Prevalência masculina igual a feminina	> Rácio de 5:1 entre raparigas e rapazes.
> Crescimento completo à nascença. Crescimento subsequente é proporcional ao crescimento da criança.	> Fase proliferativa durante 6 a 12 meses
> Involução rápida (12 a 18 meses), ou sem involução.	> Involução lenta (5 a 9 anos)
> GLUT 1 negativo	> GLUT 1 positivo

Aparte destas distinções para efeitos diagnósticos, de tratamento, e prognósticos, a localização dos hemangiomas (HI ou congénitos) é também classificada em focal, segmentar ou indeterminada. É um facto que a maioria dos HI ou hemangiomas congénitos ocorre na cabeça e pescoço. Waner et al concluíram que os hemangiomas localizados à face têm uma probabilidade de 3:1 de serem focais. O subtipo segmentar (menos comum que o focal) está associado a um maior risco de complicações (como compromisso funcional, deformação e ulceração) e conseqüentemente a uma maior necessidade de terapia. Outros hemangiomas com risco elevado de necessidade de terapia incluem hemangiomas lombosagrados ou genitais, ou outros hemangiomas com risco de anomalias estruturais associadas [21,33,34,35].

Destas anomalias estruturais, é de realçar a síndrome PHACE [21,31], descrito há 20 anos por Frieden et al, que associa hemangioma com uma série de malformações congénitas. Uma percentagem muito elevada (98%) dos doentes com síndrome PHACE apresenta hemangioma a nível da cabeça, de distribuição segmentar. Esta síndrome, à semelhança dos HI, tem predilecção pelo sexo feminino (9:1). Um estudo multicêntrico incluindo crianças com grandes hemangiomas da face, determinou que 31% destas apresentavam critérios para diagnóstico de síndrome PHACE [21,32]. Por esta razão, nas crianças com hemangiomas faciais superiores a 5cm de diâmetro é importante excluir a hipótese de síndrome PHACE.

### **3.3) Fisiopatologia**

Os HI são tumores vasculares que envolvem a proliferação de células endoteliais-like. A história natural específica destas lesões é pautada por uma proliferação rápida inicial

seguida de uma fase gradual de involução e regressão. A expressão de  $\beta$ 4-Integrina pode ajudar a diferenciar ambas as fases, sendo esta expressa apenas durante a fase involutiva [25]. O perfil imunohistoquímico é utilizado para diferenciar os HI de outras lesões, malformações ou tumores vasculares. As células endoteliais-like dos HI possuem certos marcadores histoquímicos que são comuns aos vasos sanguíneos da placenta humana (GLUT-1, Antígeno lewis Y, FcyRII e merosina) [24]. De facto, a fisiopatologia associada com os HI não está ainda completamente elucidada. Uma hipótese atribui às células estaminais que originam os HI, uma origem placentária. Esta hipótese explicaria as características imunohistoquímicas já referidas.

Outra hipótese sugere que os HI resultam de mutações em um gene (mediador de proliferação celular endotelial), em células somáticas. Dados recentes sustentam a existência de uma célula progenitora endotelial. Foi sugerido que a hipóxia local (por existência de uma área mal perfundida), ou sistémica (por exemplo, em caso de insuficiência placentária) possa estimular as células progenitoras a proliferar de forma inapropriada.

A teoria placentária, ao contrário da teoria da mutação somática, explicaria a história natural auto-limitada dos HI. Foi também notado (Barnes et al) um alto nível de semelhança genética entre a placenta e os HI, quando comparados ambos com outras estruturas e tumores vasculares. Mais tarde, é adicionada (Mihm et al) à teoria placentária a ideia de que as células precursoras dos HI poderão ter migrado a partir da placenta, e proliferado por terem encontrado áreas com baixa tensão de oxigénio. Apesar de não terem sido encontrados traços de "mosaico" materno-fetal (Pittman et al) no tecido dos HI, isto não exclui a hipótese placentária. A placenta tem origem predominantemente fetal.[21,26]

Uma terceira teoria (Boyd et al), coloca para a origem dos HI a hipótese de os endoteliócitos e os pericitos imaturos poderem manter propriedades proliferativas no período pós-natal. Esta teoria é actualmente considerada pouco provável, tendo sido demonstrada a clonalidade das células dos HI. [21,27]

A hipóxia foi proposta como o factor mais importante para a patogénese de qualquer proliferação de tecido vascular. Dados epidemiológicos sustentam que a proliferação dos HI poderá ser um tentativa do organismo de normalizar tecido com má perfusão, pois os factores ligados a hipóxia (como baixo peso à nascença, idade materna avançada) estão sobre representados entre as populações de HI. A proteína transportadora de glicose GLUT-1, presente no tecido dos HI em todas as suas fases, é um importante sensor para a hipóxia. No crescimento do tumor estão provavelmente implicados péptidos angiogénicos potentes como o factor de crescimento fibroblástico, e o VEGF. Estes (e os respectivos receptores) são importantes na regulação da actividade proliferativa das células endoteliais. De facto, um aumento da expressão do receptor VEGFr2 em detrimento do receptor VEGFr1 foi constatado nos tecidos dos HI. Os efeito dos glucocorticóides, utilizados no tratamento dos HI poderá ser mediado pelo VEGF-A. IGF-2 (Insulin like growth factor-2) está aumentado apenas durante a fase de crescimento. As células estaminais progenitoras do endoteliócito têm capacidade para contribuir para o desenvolvimento vascular no período pós-natal. Cada vez mais, existe evidência do papel que estas células têm na etiologia do desenvolvimento dos HI. Algumas células progenitoras (CD34+, CD133+) isoladas a partir de HI assumem particular interesse, por se mostrarem elevadas (1500%) em relação a tecidos-controlo. Estas células estaminais progenitoras (isoladas a partir de hemangiomas) expressam marcadores imunohistoquímicos como GLUT1 e merosina. Além disso a concentração sanguínea de factores que medeiam a vasculogénese por parte destas células estão

elevados nos doentes com HI na fase proliferativa (VEGF-A e HIF 1 $\alpha$ , sendo este último importante na regulação da formação de novos vasos pelas células progenitoras). Em ratos não-imunocompetentes, a injeção de células estaminais progenitoras CD133+ provenientes de tecido de hemangioma humano provocou o desenvolvimento de tumores vasculares com expressão de GLUT-1 (Khan et al). Este foi o primeiro modelo animal de HI, sendo um importante passo no sentido do teste de novas terapias para a patologia. Foi assim evidenciada a importância das células supracitadas na etiopatogenia dos HI.



Figura 1 - Hemangioma infantil e sua evolução (terapia com propranolol) [7]

## IV

### 4) Propranolol

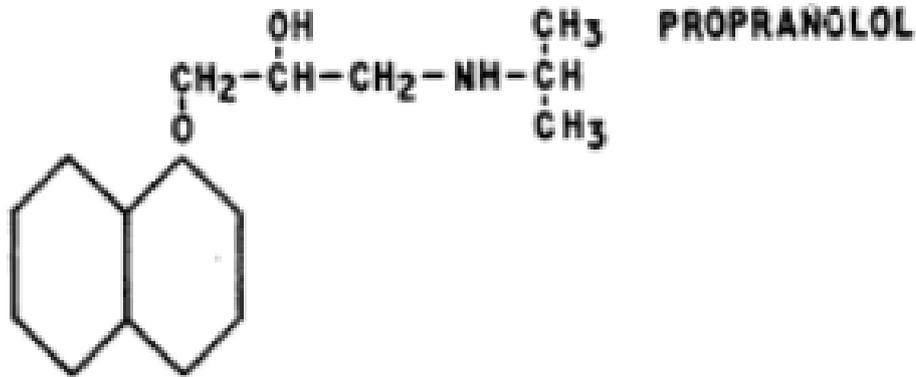


Figura 1 - Fórmula estrutural do Propranolol [39]

#### 4.1) Descoberta

O conceito de beta-bloqueante é conhecido há mais de 100 anos, quando cientistas concluíram que os efeitos das catecolaminas se deviam a uma ligação selectiva a estruturas receptoras. [37] No início da década de 60, James Black, posteriormente prémio Nobel da Medicina, trabalhou na criação de compostos capazes de aliviar a dor na angina peitoral, através do bloqueio beta-adrenérgico com a intenção de criar uma droga que diminuísse a necessidade de oxigénio por parte do coração. Os ensaios clínicos com propranolol iniciaram-se no verão de 1964, e a sua forma comercial (Inderal®) foi lançada um ano mais tarde, apenas 2 anos e meio após o seu primeiro teste. [38]

## 4.2) Síntese

A síntese do propranolol (1-naftalen-1-yloxy-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol) [23], tal como a de outros beta-bloqueantes, inicia-se com a mono-alquilação do catecol, formando um éter. A abertura do anel epoxídico para um éter glicídico é feita com uma amina apropriada, como isopropilamina ou tert-butilamina, e forma um composto ariloxilpropanolamínico que consiste numa amina secundária. Esta amina é conhecida como sendo o requisito estrutural para o bloqueio dos beta-adrenorreceptores. O propranolol é, portanto, uma ariloxilpropanolamina. [41, 42]

## 4.3) Actuação

Os beta-bloqueantes actuam ao nível dos receptores beta-adrenérgicos. Trata-se de receptores associados a proteínas-G. Existem 3 subtipos de beta-receptores identificados: Beta-1, associado a proteína Gs (estimulatória); Beta-2, associado a proteína Gi (inibitória); Beta-3, associado a proteína Gs (estimulatória). [43,44]

Os beta-bloqueantes podem ser selectivos para um certo tipo, ou tipos, de receptores beta-adrenérgicos. O bloqueio do receptor Beta-1 permite reduzir o ritmo e contratilidade cardíacos. O bloqueio do receptor Beta-2 promove a vasoconstrição do músculo liso da vasculatura, o que resulta em vasoconstrição e conseqüente aumento da resistência periférica. [45] Este bloqueio reduz efectivamente a actividade simpática, o que resulta numa diminuição da actividade plaquetar e coagulativa associada. Por esta razão, o tratamento com um beta-bloqueante não selectivo pode também diminuir o risco de eventos embólicos arteriais e venosos. [46,47]

O efeito hipotensivo da diminuição do débito cardíaco é inicialmente combatido pela actividade vasoconstritora periférica. O fluxo sanguíneo diminui na maioria dos territórios vasculares. Verifica-se um aumento da renina plasmática e uma diminuição da lipólise. Há um aumento da trigliceridémia, e uma ligeira diminuição do colesterol HDL. A ligação aos receptores Beta-2 causa uma diminuição da glicogenólise e gluconeogénese, e um aumento da resistência das vias aéreas. Além disto, visto penetrar a barreira hematoencefálica, o propranolol pode ter utilidade no campo da psiquiatria. Num estudo com 52 participantes de ambos os sexos entre os 18 e os 30 anos, foi concluído que o propranolol inibe a consolidação das memórias, na amígdala e hipocampo. [48,49]

#### **4.4) Administração**

O cloridrato de propranolol (Inderal) é completamente absorvido por via oral, a via mais cómoda. No entanto, sofre um grande efeito de primeira passagem, e apenas 10-30% da dose administrada é disponibilizada na forma activa, a nível sanguíneo. Outras vias de administração sistémica são possíveis. Pela via sublingual a biodisponibilidade deste fármaco aumenta muito significativamente. [50]

#### **4.5) Usos Clínicos**

##### **4.5.1) Hipertensão**

Apesar de terem, em tempos, sido considerados um tratamento de primeira linha para a hipertensão arterial, o papel dos beta-bloqueantes foi em 2006 relegado para quarta-linha (no Reino Unido). A justificação foi a existência de drogas mais eficazes,

particularmente nos idosos, e a evidência de risco de desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2. [51] O propranolol não é actualmente recomendado para o tratamento da hipertensão, devido a acarretar uma maior taxa de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, e eventos vasculares cerebrais comparada com um antagonista de receptor da aldosterona. [52]

#### **4.5.2) Angina de Peito**

Especialmente para monoterapia, as medicações antianginosas são seleccionadas a partir de 3 grupos químicos: Bloqueadores beta, bloqueadores de canais de sódio, e nitratos.

Apesar de as *guidelines* clínicas sugerirem que estes três grupos podem ser usados como tratamento de para aliviar a sintomatologia, e que os primeiros dois podem ser oferecidos como primeira linha na angina estável, ainda não há evidência definitiva para sustentar estes perfis de eficácia. [53] As meta-análises disponíveis de estudos comparativos entre os três grupos sugerem que os beta-bloqueantes e os bloqueadores dos canais de cálcio são igualmente eficazes na angina estável, sendo que os beta-bloqueantes se associam com menos efeitos secundários indesejados. Meta-análises comparando a monoterapia de um destes fármacos com a terapia combinada, sugerem que a terapia combinada tem uma eficácia superior. [53]

#### **4.5.3) Enfarte do Miocárdio**

As *guidelines* ACC (American College of Cardiology) e AHA (American Heart Association) referem que os beta-bloqueantes estão recomendados para uso durante a

crise, no enfarte agudo do miocárdio (excepto nos doentes de baixo risco), e por tempo indefinido como prevenção secundária após o evento. [54]

#### **4.5.4) Taquicardia**

Bloqueando os efeitos da adrenalina, os beta-bloqueantes reduzem o ritmo cardíaco e o débito cardíaco e conseqüentemente a pressão arterial. São assim úteis no tratamento das arritmias, nomeadamente das taquiarritmias. [55]

#### **4.5.5) Hipertensão Portal**

Beta-bloqueantes, incluindo o propranolol , são utilizados para providenciar profilaxia quer primária quer secundária, no âmbito da hipertensão portal. Além dos seus efeitos no débito cardíaco, os beta-bloqueantes causam vasoconstrição esplâncnica (bloqueando adrenoceptores vasodilatadores da circulação esplâncnica). Isto permite uma redução no fluxo sanguíneo portal e colateral. Foi demonstrado que os beta-bloqueantes não selectivos podem prevenir o sangramento de varizes esofágicas em até 50% dos doentes com varizes de calibre médio ou elevado. [56]

#### **4.5.6) Prevenção de hemorragia de Varizes Esofágicas**

Os bloqueadores beta-adrenérgicos foram pela primeira vez empregues neste contexto em 1981 (Lebrec et al). No seu estudo, 74 indivíduos que já tinham tido um primeiro episódio de hemorragia varicosa foram aleatoriamente distribuídos por um grupo controlo (placebo) ou propranolol oral. Em metade dos indivíduos do grupo controlo,

houve recorrência da hemorragia - pelo menos uma vez, num período de um ano. No grupo medicado com propranolol oral, apenas 4% dos indivíduos voltaram a ter hemorragia nesse período. A partir destes achados, foi estabelecido o papel dos beta-bloqueantes na prevenção secundária da hemorragia varicosa esofágica. [57]

Mais tarde, em 1987, foi estudado o papel do propranolol na prevenção primária dos episódios hemorrágicos (Pascal et al). No seu estudo de 230 indivíduos cirróticos, metade foi medicada com propranolol de forma a obter uma redução de 20 a 25% no ritmo cardíaco. Na restante metade foi empregue placebo. 74% dos indivíduos medicados com propranolol permaneceram livres de hemorragia após um ano. Nos restantes indivíduos, a taxa foi de 39%. A partir destes achados, foi também estabelecido o papel dos beta-bloqueantes na prevenção primária da hemorragia varicosa esofágica. Actualmente, os beta-bloqueantes fazem parte da primeira linha de tratamento, na prevenção de hemorragias varicosas primárias e secundárias. [57]

#### **4.5.7) Ansiedade**

Pouco após a descoberta do propranolol, na década de 60, as suas propriedades ansiolíticas foram notadas por acaso, numa tentativa de reduzir a taquicardia causada pelo hipertiroidismo (Turner e Granville-Grossman, 1965). Desde então, o interesse da psiquiatria por este fármaco tem vindo a crescer. Seguir-se-iam vários estudos acerca de usos *off-label* do propranolol, como o seu uso no tratamento do alto traço de ansiedade (Becker, 1976; Kathol et al, 1980; Meibach et al, 1987; Wheatley, 1969), esquizofrenia (Yorkston et al, 1974), adicção e síndrome de privação (Grosz, 1972), autismo (Ratey et al, 1987), e agressividade (Fleminger et al, 2006). [58]

Além disto, foi demonstrado o efeito do propranolol na mitigação do nervosismo de examinandos (Brewer, 1972; Stone et al, 1973; Drew et al, 1985), medo do palco (Brantigan et al, 1982), ansiedade de desempenho em músicos (Clark e Agras, 1991) e em cirurgiões (Elman et al, 1985), e medo de uma cirurgia em percurso (Dyck e Chung, 1991; Jakobsson et al, 1995; Mealy et al, 1996). [58]

Vários factores, incluindo o uso alargado de inibidores selectivos de recaptção da serotonina como primeira linha no tratamento da ansiedade e condições relacionadas, terão contribuído para um esquecimento do propranolol no âmbito da psiquiatria. Na última década, no entanto, as propriedades psicofarmacológicas deste fármaco ganharam nova atenção (Kindt et al, 2009; Soeter e Kindt, 2010; Johansen et al, 2011). [58]

O propranolol foi inicialmente estudado como um ansiolítico "geral" no tratamento dos transtornos de ansiedade. Hoje, no entanto, é principalmente o seu efeito amnésico na recordação da memória do medo que desperta interesse. A evidência sugere que o propranolol pode impedir a 'reconsolidação' de uma memória de medo, poupando a memória declarativa, quando uma memória potencialmente causadora de medo é reactivada (Nader, 2000; Debiec e Ledoux, 2004; Kindt et al, 2009; Finnie e Nader, 2012; Sevenster et al, 2013; Merlo et al, 2015). Uma meta-análise recente (Lonergan et al, 2013) apoia esta teoria, que leva vários autores a apontar o propranolol como um fármaco potencialmente útil no tratamento do transtorno de stress pós traumático. [58]

No entanto, uma outra meta-análise recente concluiu que a qualidade da evidência é insuficiente para apoiar o uso rotineiro do propranolol em qualquer dos transtornos da ansiedade [58].

## **4.6) Efeitos secundários**

### **4.6.1) Cardiovasculares**

Hipercaliémia: A hipercaliémia é um possível efeito adverso do propranolol, com implicações a nível cardiovascular.

Débito cardíaco ineficaz: O uso de um beta-bloqueante não selectivo pode tornar menos eficaz o débito cardíaco em alguns pacientes, especialmente aqueles com condições pré-existentes, e especialmente durante o esforço. Este efeito pode ser atenuado pelo condicionamento cardiorrespiratório.

Hipotensão: Os efeitos directos do propranolol no coração, aliados a uma diminuição nos efeitos do sistema renina-angiotensina-aldosterona, podem causar hipotensão.

Outros: A cessação repentina da terapêutica com propranolol acarreta risco aumentado de certas patologias, incluindo hipertensão, enfarte do miocárdio e angina de peito. [61]

### **4.6.2) Sistema Nervoso**

Fadiga, pesadelos, distúrbios do sono, agitação, sonolência, e/ou irritabilidade são efeitos secundários comuns (até 10% dos casos). Casos raros de parestesias ou miastenia gravis foram associados com propranolol. [61]

### **4.6.3) Renais**

Existem de facto relatórios que reportam a experiência de insuficiência renal "reversível", sem declínio na pressão arterial sistémica. Tratam-se, no entanto, de indivíduos com doença renal pré-existente. Um efeito secundário incomum (menos de

1% dos casos) é a insuficiência renal devido a diminuição da pressão arterial sistémica. [61]

#### **4.6.4) Respiratórios**

Os beta-bloqueantes não selectivos devem ser empregues com cuidado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crónica ou asma, pois podem inibir a broncodilatação. Efeitos secundários raros (menos de 0,1%) a nível respiratório incluem dispneia, e broncoespasmo (potencialmente fatal) em doentes asmáticos. [61]

#### **4.6.5) Endocrinológicos**

Os beta-bloqueantes podem mascarar a resposta das catecolaminas à hipoglicémia, ou podem mascarar sinais de hipertiroidismo pelo mesmo mecanismo. Devem portanto ser empregues com cuidado nestes pacientes. O propranolol associa-se a aumentos significativos nos triglicérideos séricos, glicose em jejum, e colesterol LDL e VLDL, e a reduções significativas no colesterol HDL. [61,62]

#### **4.6.6) Digestivos**

Efeitos secundários incomuns (menos de 1% dos casos) são anorexia, náuseas, vómitos, alterações do trânsito, dor abdominal, flatulência, e falta de apetite. [61]

#### **4.6.7) Psiquiátricos**

Um estudo incluindo 34 pacientes hipertensos medicados com propranolol relata a incidência de sintomas depressivos nesta população como sendo de 50% a 74%. Destes 34 indivíduos, 12 tinham uma história de depressão e 8 tinham história de abuso de substâncias ou alcoolismo, ou uma história familiar com patologia psiquiátrica. Nenhum

dos pacientes com história de depressão apresentavam clínica de depressão no início da terapia com propranolol. Casos raros de sintomatologia psicótica associados com propranolol foram relatados. [59,60]

#### **4.6.8 Hipersensibilidade**

Dermatite de contacto, ou reacções anafiláticas são raras (menos de 0,1% dos casos). [61]

#### **4.6.9 Hematológicos**

São efeitos secundários incomuns: diminuição da actividade plaquetária, púrpura (trombocitopénica e não trombocitopénica), agranulocitose, eosinofilia [61]

#### **4.6.10 Dermatológicos**

Em casos raros o propranolol pode agravar a psoríase (menos de 0,1%). [61].

#### **4.6.11 Genitourinários**

O propranolol foi associado a disfunção sexual masculina e doença de La Peyronie. Não está determinada a incidência exacta destes efeitos. [61]

#### **4.6.12 Metabólicos**

A hipoglicémia é um preocupante efeito secundário do propranolol, apesar de infrequente. O propranolol está associado a ganho de peso, numa percentagem desconhecida dos doentes.[61] O mecanismo exacto pelo qual o propranolol induz aumento de peso é desconhecido. Alguns investigadores reportaram uma diminuição da

resposta termogénica a alimentação, e uma diminuição de 4% a 9% no consumo total de energia. [62]

#### **4.6.13 Musculoesqueléticos**

Em casos muito raros (menos de 0,01%) pode ocorrer uma exacerbação de miastenia gravis pré-existente, ou um síndrome miastenia gravis-like. [61]

#### **4.6.14 Hepáticos**

Em casos muito raros (menos de 0,01%) a enzimologia hepática pode estar aumentada [61].

#### **4.6.15 Oculares**

Em casos raros (menos de 0,1%) podem ocorrer alterações da visão e xeroftalmia. [61]

## V

### 5) O Propranolol no tratamento do hemangioma infantil

Após a descoberta fortuita dos efeitos do propranolol nos HI por Leauté-Labréze (2008), o aumento da adesão pela parte dos profissionais de saúde a esta modalidade terapêutica tornou-o na primeira linha de tratamento. Seguindo-se a vários anos de resultados favoráveis, e de repetido uso *off-label* do propranolol como tratamento de primeira linha nesta patologia, foi em Março de 2014 aprovada pela FDA uma solução oral de hidrocloreto de propranolol (com o nome comercial Hemangeol). Ainda assim, e apesar dos resultados apresentados pelo propranolol no tratamento dos HI, ao longo dos últimos 9 anos, o mecanismo pelo qual o propranolol (um antagonista adrenérgico beta não-selectivo) actua ainda não é totalmente conhecido.

#### 5.1) Do bloqueio beta-adrenérgico ao hemangioma infantil

Foram localizados imunohistoquimicamente  $\beta$ -Adrenorreceptores no endotélio do hemangioma infantil (de todos os 3 subtipos -  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ ). [12, 63] Tanto células endoteliais derivadas do hemangioma como outras células endoteliais expressam adrenorreceptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  igualmente (em níveis mais altos que os receptores  $\beta_3$ ). Sendo todos os receptores  $\beta$ -adrenérgicos associados a proteínas G, o receptores  $\beta_1$  e  $\beta_3$  diferem do receptor  $\beta_2$  pelo facto de este ultimo ser associado a proteína G inibitória ( $G_i$ ), enquanto que os dois primeiros têm actividade estimulativa ( $G_s$ ).

Assim, quando ocorre a activação do receptor e consequente separação das subunidades alfa ( $\alpha$ ) das subunidades beta ( $\beta$ ), e gama ( $\gamma$ ) da proteína G, os efeitos dos receptores são

opostos: As proteínas Gs têm o efeito de fosforilar a adenil-ciclase (aumentando os níveis de AMP cíclico intracelular), e as proteínas Gi inibem a adenil-ciclase. São consequências deste aumento dos níveis de cAMP na célula:

a) Níveis aumentados de cAMP activam a proteína cinase A, que está envolvida na síntese de factores angiogénicos por via do factor de transcrição CREB (cAMP response element-binding protein).

b) A adenil-ciclase pode também activar vias MAPK via proteína trocadora activada pela adenil-ciclase (EPAC).

As cadeias beta e gama da proteína G podem também levar a activação da fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-cinase (PI3-Cinase) e proteína cinase B (PKB). Um estudo recente (Pan et al, 2015) indica que a acção do propranolol nesta via tem efeitos anti-angiogénicos células endoteliais do hemangioma infantil [73].

Além disto, a sinalização pelos beta-adrenorreceptores pode também ocorrer por vias independentes da proteína G (como a activação de vias MAPK mediada por beta-arrestinas). Em células carcinomatosas pancreáticas, foi demonstrado o efeito do propranolol na regulação de vias MAPK e actividade do factor CREB. [63]

Acredita-se que o principal efeito do propranolol nas células endoteliais dos HI possa envolver a sinalização pelos adrenorreceptores Beta-1 ou Beta-2. Foi demonstrado que um antagonista selectivo dos adrenorreceptores Beta-2 mimetizava o efeito do propranolol, sendo mais eficaz que um antagonista selectivo dos adrenorreceptores Beta-1 (que não produzia efeitos semelhantes ao propranolol) na inibição da proliferação destas células. [75]

O propranolol pode também bloquear a fosforilação do receptor 2 do factor de crescimento do endotélio vascular (VEGFr2). Um estudo recente reporta uma

diminuição significativa dos valores séricos deste factor de crescimento após tratamento com propranolol. Este efeito foi maior nas crianças que iniciaram tratamento antes dos 6 meses de idade, quando comparadas a crianças que iniciaram o tratamento após os 6 meses de idade.

O efeito do propranolol na concentração sérica de VEGF poderá ser mediado pelo factor  $1\alpha$  induzível por hipóxia. Um estudo (Ji et al, 2016) refere que o efeito inibitório do propranolol ao nível do STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3), uma importante molécula sinalizadora oncogénica, é cancelado pela sobre-expressão de HIF-1-alfa. Também o efeito de propranolol na concentração de VEGF é cancelado nestas condições [74].

## **5.2) Efeito pro-apoptótico in vitro**

A cultura de células endoteliais de hemangiomas infantis (CEHs) na presença de propranolol resulta em apoptose. Foi observado (Ji et al) um aumento de produtos de clivagem de caspase 3 e 9 após a referida exposição. Outros estudos detectaram aumentos nos níveis de caspase 8 (quer da proteína em si, quer a nível de RNA mensageiro). Também a nível do mRNA foi relatado que, em CEHs, o propranolol induz expressão de genes apoptóticos (como Bax, p53, caspase-8, citocromo c). Este efeito poderá estar na base do seu efeito pro-apoptótico. Tratando-se de estudos in-vitro, todos estes estudaram o efeito directo do propranolol nas células. Por esta razão, é importante não deixar de considerar que elementos extra-celulares possam também ter um papel no efeito do propranolol sobre os HI (ex. hormonas de stress, factores de crescimento). Além disso, este efeito do propranolol não apresentou especificidade para

as CEHs, visto que os endoteliócitos normais (leia-se não hemangiomatosos) foram também afectados.

### **5.3) Precusores das CEHs: As células estaminais do hemangioma**

Estas são as células que originam os HI. Em ratos imuno-incompetentes foi demonstrado que têm capacidade de produzir microvasculatura GLUT-1 positiva. Assim surgiu o primeiro modelo animal de HI. A injeção de células progenitoras endoteliais isoladas a partir de HI em ratos imunodeficientes levou ao desenvolvimento de tumores vasculares GLUT-1 positivos (Khan et al).

É possível que a apoptose induzida pelo propranolol seja menos eficaz na eliminação destas células. De facto, em até 20% dos doentes tratados com propranolol pode ser observado um re-crescimento do hemangioma após cessação do tratamento, o que poderá ser explicado por esta questão. Contudo, o propranolol parece também afectar o ciclo celular destas células (dificultando a sua multiplicação). Foi demonstrado que o propranolol reduz a expressão de VEGF nestas células. O efeito é dose-dependente. A diferença na resposta ao propranolol, entre as células estaminais dos HI e as CEHs poderá residir no num perfil de  $\beta$ -Adrenorreceptores particular a cada um dos tipos celulares. O subtipo Beta-1 predomina nas células endoteliais, enquanto que os subtipos Beta-2 e Beta-3 predominam nas células estaminais. Foi sugerido que o efeito apoptótico é mediado pelo receptor Beta-1, enquanto que o efeito no ciclo celular é causado pelo receptor Beta-2.

#### **5.4) As células murais do hemangioma infantil**

As células murais (pericitos) do hemangioma infantil têm um precursor em comum com os endoteliócitos, na célula estaminal multipotente anteriormente referida. Quando em contacto directo com as CEHs, as células estaminais podem diferenciar-se células murais, que têm efeitos não apenas estruturais (estabilização da parede vascular) mas também de regulação da proliferação e libertação de sinais pró-sobrevivência para as células endoteliais.

O propranolol tem também efeito nos pericitos dos HI. A estimulação beta-adrenérgica (que aumenta os níveis de AMP cíclico na célula, como já referimos), e a administração de análogos do AMP cíclico podem induzir relaxamento pericítico. O propranolol previne este relaxamento, além de reduzir a sua capacidade proliferativa. A dessensibilização destes receptores impede o efeito de propranolol - mas, como seria de esperar, também impede o relaxamento em si. Desta forma, o propranolol parece ter um efeito vasoconstritivo nos vasos dos HI, reduzindo o fluxo sanguíneo, e pode contribuir para a oposição ao crescimento tumoral.

#### **5.5) Involução do hemangioma infantil:**

A involução natural do hemangioma culmina na diferenciação de quase todas as células tumorais em adipócitos. Esta diferenciação ocorre lentamente, na ausência de tratamento, ao longo de 5 a 9 anos. De facto, foi demonstrado que a cultura de células estaminais derivadas de HI, na presença de propranolol, resulta também num aumento do metabolismo adipogénico.

O tratamento com propranolol pode assim causar:

- a) Apoptose das células endoteliais do hemangioma infantil.
- b) Adipogénese acelerada pelas células estaminais precursoras do hemangioma infantil

O facto de a diferenciação destas células estaminais causar um aumento na expressão de todos os três tipos de receptores adrenérgicos Beta parece reforçar onexo lógico que liga a apoptose induzida pelo propranolol ao perfil destes beta-adrenorreceptores.

## VI

### **6) Considerações finais**

A grande variedade de artigos publicados nos últimos 9 anos permitiu que o propranolol se afirmasse como um fármaco eficaz e seguro no tratamento dos HI. Embora possam ainda não ser completamente conhecidos quais os mecanismos intermédios pelos quais o propranolol, através do bloqueio dos receptores beta (principalmente beta-2) actua sobre os HI, o conhecimento construído faz com que a ciência tenha já subido vários degraus no que toca à sua compreensão.

O propranolol tem uma boa eficácia e segurança (sendo raros os efeitos secundários problemáticos) e é a primeira opção terapêutica nos HI.

## **Bibliografia**

- [1] D. M. Adams and A. W. Lucky, "Cervicofacial vascular anomalies. I. Hemangiomas and other benign vascular tumors," *Seminars in Pediatric Surgery*, vol. 15, no. 2, pp. 124–132, 2006.
- [2] M. Hochman, D. M. Adams, and T.D. Reeves, "Current knowledge and management of vascular anomalies I. Hemangiomas," *JAMA Facial Plastic Surgery*, vol. 13, no. 3, pp. 145–151, 2011.
- [3] C. Fuchsmann, M. C. Quintal, C. Giguere et al., "Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas," *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, vol. 137, no. 5, pp. 471–478, 2011.
- [4] Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children. Diagnosis and conservative management. *JAMA*. Nov 1 1965;194(5):523-6.
- [5] Hemangeol [package insert]. Parsippany, NJ.: Pierre Fabre Pharmaceuticals, Inc.; 2014.
- [6] C. Léauté-Labrèze, E. Dumas de la Roque, and A. Taieb, "More on propranolol for hemangiomas of infancy," *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, pp. 2846–2847, 2008.
- [7] C. Léauté-Labrèze, E. Dumas de la Roque, and F. Horalevi, "Propranolol for severe hemangiomas of infancy," *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, pp. 2649–2651, 2008.
- [8] Fette, A. [2013] "Propranolol in use for treatment of complex infant hemangiomas: Literature review regarding current guidelines for preassessment and standards of care before initiation of therapy." *ScientificWorldJournal*, 2013 May 20;2013:850193

- [9] Eur J Pediatr. 2015 Jan;174(1):97-103. doi: 10.1007/s00431-014-2403-6. Epub 2014 Aug 26. Educational paper: Pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). Janmohamed SR1, Madern GC, de Laat PC, Oranje AP.
- [10] Propranolol enhanced adipogenesis instead of induction of apoptosis of hemangiomas stem cells. Ma X, Zhao T, Ouyang T, Xin S, Ma Y, Chang M. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Jun 15;7(7):3809-17. eCollection 2014.
- [11] Propranolol promotes accelerated and dysregulated adipogenesis in hemangioma stem cells. England RW, Hardy KL, Kitajewski AM, Wong A, Kitajewski JK, Shawber CJ, Wu JK. Ann Plast Surg. 2014 Sep;73 Suppl 1:S119-24. doi: 10.1097/SAP.0000000000000272. PMID:
- [12] [C. H. Storch and P. H. Hoeger, "Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action," British Journal of Dermatology, vol. 163, no. 2, pp. 269–274, 2010.
- [13] Propranolol in Use for Treatment of Complex Infant Hemangiomas: Literature Review Regarding Current Guidelines for Preassessment and Standards of Care before Initiation of Therapy
- [15] Twenty-four-hour hospitalization for patients initiating systemic propranolol therapy for infantile hemangiomas--is it indicated? Liu LS, Sokoloff D, Antaya RJ. Pediatr Dermatol. 2013 Sep-Oct;30(5):554-60. doi: 10.1111/pde.12182. Epub 2013 Jul 7
- [16] N. Ni, S. Guo, and P. Langer, "Current concepts in the management of periorcular infantile (capillary) hemangioma," Current Opinion in Ophthalmology, vol. 22, pp. 419–425, 2011.

- [18] *Pediatr Dermatol.* 2014 Mar-Apr;31(2):156-8. doi: 10.1111/pde.12175. Epub 2013 Sep 3. Failure of intralesional propranolol in infantile hemangiomas. Torres-Pradilla M1, Baselga E.
- [19] *Eur J Dermatol.* 2013 Sep-Oct;23(5):646-52. doi: 10.1684/ejd.2013.2146. Propranolol and infantile hemangiomas: different routes of administration, a randomized clinical trial. Zaher H1, Rasheed H, Esmat S, Hegazy RA, Gawdat HI, Hegazy RA, El-Komy M, Abdelhalim DM.
- [20] Darrow et al (2015) "Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma" *Pediatrics*, 2015;136(4):1060
- [21] Chen et al (2013) "Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Therapy" *Pediatrics*, 2013;131(1)
- [22] Chen et al (2013) "Maternal and perinatal risk factors for infantile hemangioma: a case-control study." *Pediatr Dermatol* 2013; 30(4); pp 457-6
- [23] North et al (2000) "GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas" *Hum Pathol* 2000(Jan); 31(1); pp 11-22
- [24] North et al (2001) "A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta" *Arch Dermatol* 2001(May); 137(5); pp 559-570
- [25] Nguyen et al (2004) "Infantile hemangioma is a proliferation of  $\beta$ 4-negative endothelial cells adjacent to HLA-DR-Positive cells with dendritic cell morphology." *Hum Pathol* 2004 Jun; 35(6); pp 739-44
- [26] Pittman et al (2006) "No evidence for maternal-fetal microchimerism in infantile hemangioma: a molecular genetic investigation" *J Invest Dermatol* 2006;126(11): pp 2533-38
- [27] Boye et al (2001) "Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas" *J Clin Invest* 2001;107(6) pp 745-52

- [28] Haggstrom et al (2007) "Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal and perinatal characteristics." *J Pediatr* 2007 Mar;150(3):291-4
- [29] Hoomweg et al (2012) "Prevalence and risk factors of infantile hemangiomas, a case-control study in the Dutch population." *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012 Mar; 26(2); pp 156-62
- [30] George et al (2014) "Update on the classification of hemangioma" *J Oral Maxillofac Pathol* 2014 Sep;18(Suppl 1), pp117-120
- [31] Frieden et al (1996) "PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformation, hemangioma, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities." *Arch Dermatol* 1996 Mar; 132(3): pp307-11
- [32] Haggstrom et al (2010) "Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas." *Pediatrics* 2010, 126(2). PMID 2064720
- [33] Girard et al (2006) "PELVIS syndrome" *Arch dermatol*, 2006;142(7): pp 884-888
- [34] Iacobas et al (2010) "LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies." *J Pediatr* 2010; 157(5): pp795-801
- [35] Drolet et al (2007) "SACRAL syndrome" *Dermatology* 2007;215(4): p360
- [36] Leauté-Labrèze et al (2017) "Infantile hemangioma" *Lancet* 2017 Jan 12 S0140-6736(16)00645-0
- [37] Frishman, W.H. (Dezembro 2008) "Fifty years of beta-blockers: a revolution in CV pharmacotherapy." *Cardiologytoday*. Retrieved 5 November 2013.
- [38] Hamer, J. (Setembro 1964). "Effect of Propranolol (Inderal) in Angina Pectoris: Preliminary Report". *British Medical Journal*, V.2(5411): 720-723

- [39] Quirke, V. (Janeiro 2006). "Putting Theory into Practice: James Black, Receptor theory, and the development of the beta-blockers at ICI, 1958-1978". *Medical History*, 50 (1): 69-92. PMID 16502872
- [40] NCBI Pubchem open chemistry database  
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/propranolol#section=top>)
- [41] Lednicer, D. (1998). *Strategies for organic drug synthesis and design*. Canada: John Wiley & Sons, 37-41.
- [42] Lemke, T.L. et al (2008). *Foye's principles of medicinal chemistry* (6th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp.410-411
- [43] Dianne M. Perez (2006). "The adrenergic receptors in the 21st century". Humana Press
- [44] Granneman, JG. (2001) "The putative beta-4 adrenergic receptor is a novel state of the beta-1 adrenergic receptor" *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280;E199-E202
- [45] Poirier, L; Lacourcière, Y. (Maio 2012). "The evolving role of beta-adrenergic receptor blockers in managing hypertension". *Canadian Journal of Cardiology*. 28 (3): 334-340
- [46] Peuter, O. (2011). "Non-selective vs. selective beta-blocker treatment and the risk of thrombo-embolic events in patients with heart failure." *European Journal of Heart Failure*. 13 (2): 220-226
- [47] Mehvar, R. ; Brooks D.R (2001). Stereospecific pharmacokinetics and pharmacodynamics of Beta-Adrenergic blockers in humans.
- [48] Schwebe, L. (2012) Stress effects on memory: an update and integration. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012 Aug; 36(7)
- [49] Eugene, AR (2015) The brain and propranolol pharmacokinetics in the elderly. PMID: PMC4655970

- [50] Mansur, A.P.(1998) "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol in hypertensive patients after sublingual administration: systemic availability" *Braz J Med Biol Res*, volume 31(5) pp 691-696
- [51] Sheetal Ladva (28 Junho 2006). "NICE and BHS launch updated hypertension guideline". National institute for health and clinical excellence.
- [52] James, PA (5 Fevereiro 2014) "2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults". *The Journal of the American Medical Association*.
- [53] Yongliang Jia and Siu-Wai Leung (2014) "Drug efficacy in treating stable angina pectoris: a protocol for network meta-analysis of randomised controlled trials" *BMJ Open*, PMID: PMC4067836
- [54] Kezerashvili A. (Fevereiro 2012) "Beta Blocker Use After Acute Myocardial Infarction in the Patient with Normal Systolic Function: When is it "OK" to Discontinue?" *Curr Cardiol Rev*, 2012 Feb; 8(1): pp 77-84. PMID: PMC3394111
- [55] American Heart Association website. "Medications for Arrhythmia" ([http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Arrhythmia/PreventionTreatmentofArrhythmia/Medications-for-Arrhythmia\\_UCM\\_301990\\_Article.jsp#.WLMEiKoVyUm](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Arrhythmia/PreventionTreatmentofArrhythmia/Medications-for-Arrhythmia_UCM_301990_Article.jsp#.WLMEiKoVyUm))
- [56] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD, and the Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. "Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis". *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep 102(9)
- [57] Ge, Philip S.(2014) "The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis". *J. Hepatol*, 2014 Mar; 60(3): pp 643-53.

- [58] Steenen et al (2016) "Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis" *J Psychopharmacol*, 2016 Feb; 30(2): 128-139
- [59] Parker WA (1985) "Propranolol induced depression and psychosis" *Clin Pharm* 1985 Mar-Apr; 4(2): pp 214-218
- [60] Griffin et al (1986) "Depressive symptoms in propranolol users" *J Clin Psychiatry* 1986 Sep; 47(9): pp 453-457
- [61] Informação do produto: Inderal LA
- [62] Kasiske et al (1995) "Effects of antihypertensive therapy on serum lipids" *Ann Intern Med*, 1995 Jan 15; 122(2): pp 133-141
- [63] Stiles et al (2012) "Propranolol treatment of infantile hemangioma endothelial cells: A molecular analysis." *Exp Ther Med* 2012 Oct, 4(4): pp594-604
- [64] Zhang et al (2010) "Beta 2 adrenergic antagonists suppress pancreatic cell cancer cell invasion by inhibiting CREB, NFkappaB and AP-1." *Cancer Biol Ther* 2010; 10: pp19-29
- [65] Boucek et al (2013) "Responsiveness in vascular tumors is not determined by qualitative differences in adrenergic receptors." *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 149: pp772-776
- [66] Hadaschik et al (2012) "High levels of beta 2 adrenoreceptors are expressed in infantile capillary hemangiomas and may mediate the therapeutic effect of propranolol" *J Cutan Pathol* 2012; 39: pp 881-883
- [67] Chisholm et al (2012) "Beta-Adrenergic receptor expression in vascular tumors" *Mod Pathol* 2012; 25: pp 1446-1451
- [68] Audet et al (2008) "Insights into signaling from the beta 2 adrenergic receptor structure" *Nat Chem Biol* 2008; 4: pp 397-403

- [69] Stiles et al (2012) "Propranolol for Infantile Hemangioma: Effect on plasma VEGF" *Exp Ther Med* 2012 Oct; 4(4): pp 594-604
- [70] Ji et al (2014) "Upregulated autocrine vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor-2 loop prevents apoptosis in haemangioma-derived endothelial cells" *Br J Dermatol* 2014 Jan; 170(1): pp 78-86
- [71] Tu et al (2013) "Induction of apoptosis in infantile hemangioma endothelial cells by propranolol" *Exp Ther Med*, 2013 Aug; 6(2): pp 574-578
- [72] Ji et al (2012) "Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells." *J Pediatr Surg* 2012
- [73] Pan et al (2015) "Propranolol induces regression of hemangioma cells via down-regulation of the PI3K/Akt/eNOS/VEGF pathway" *Pediatr Blood Cancer* 2015 Aug; 62(8): pp 1414:1420
- [74] Li et al (2015) "Propranolol regresses infantile hemangioma cell growth through the  $\beta$ 2-adrenergic receptor in a HIF-1 $\alpha$ -dependent manner." *Oncol Rep* 2015 Jun; 33(6): pp 3099-3107
- [75] Munabi et al (2016) "Propranolol Targets Hemangioma Stem Cells via cAMP and Mitogen-Activated Protein Kinase Regulation." *Stem Cells Transl Med* 2016 Jan; 5(1): pp 45-55
- [76] Zhang et al (2013) "Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell." *Int J Clin Exp Pathol* 2013 Dec 15; 7(1): pp 48-55
- [77] Kum et al (2014) "Propranolol inhibits growth of hemangioma-initiating cells but does not induce apoptosis" *Pediatr Res* 2014 Mar; 75(3): 381-8
- [78] Yu et al (2006) "Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution" *J Stem Cells* 2006 Jun; 24(6): pp 1605-1612

[79] Khan et al (2008) "Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice" J Clin Invest 2008 Jul; 118(7): pp 2592-2599

[80] Wong et al (2012) "Propranolol accelerates adipogenesis in hemangioma stem cells and causes apoptosis of hemangioma endothelial cells." Plast Reconstr Surg, 2012 Nov; 130(5): pp1012-1021

## **Resumo**

Os hemangiomas infantis (HI) são os tumores benignos de tecidos moles mais frequentes na infância. A maioria dos HI não requerem intervenção médica ou cirúrgica. O Propranolol, um beta-bloqueante não selectivo é actualmente o tratamento de primeira linha de eleição no que toca aos hemangiomas infantis. Desde o início da sua utilização no hemangioma infantil, em 2008, foi desenvolvida ampla investigação nesta área. Tal torna importante a existência de revisões frequentes, como a presente.

Neste documento, actualizamos o estado da arte revendo a literatura recente, por forma a sintetizar a informação obtida nos últimos anos.

Para a realização desta revisão foi inicialmente feita uma pesquisa de artigos publicados nas bases electrónicas de referência -EBSCOhost (BioMed, Medline, PubMed) através de um filtro com as seguintes palavras chave: "infantile hemangioma" e "propranolol". Houve preferência por artigos publicados nos últimos 5 anos, nas línguas portuguesa ou inglesa, embora tenham sido também utilizados artigos de outros anos sempre que se justificasse. À medida que o estudo foi evoluindo, foram também analisados artigos que constavam como referências dos artigos inicialmente pesquisados.

Numa fase inicial abordamos brevemente a estrutura, síntese, e aspectos clínicos do propranolol. Posteriormente abordamos a fisiopatologia e a classificação do hemangioma infantil (e sua distinção dos hemangiomas congénitos e malformações vasculares, e em seguida abordamos a história, estrutura, mecanismos de actuação, usos clínicos e efeitos secundários do propranolol. Numa fase final focamo-nos na actuação do propranolol no contexto do hemangioma infantil, relatando o efeitos conhecidos do propranolol e do bloqueio beta-adrenérgico em vários tipos de células do tumor, e como estes poderão ser responsáveis pela resposta clínica dos hemangiomas infantis ao propranolol.

---

## **Abstract**

Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign soft-tissue tumors in childhood. Most infantile hemangiomas do not require medical or surgical intervention. Propranolol, a nonselective beta blocker is currently the first line treatment of choice, regarding infantile hemangiomas. Since the beginning of its use in infantile hemangioma, in 2008, vast research has been done in this area. Therefore, it is important that frequent reviews of this matter are made.

In this document, we update the state of the art, by reviewing recent literature so as to synthesize the information obtained in the last few years.

For this review, a search of articles published in the -EBSCOhost electronic bases of reference (BioMed, Medline, PubMed) was made. A filter with the keywords "infantile hemangioma" and "propranolol" was used. Articles published in the last five years, in English or Portuguese language were preferred. However, other articles were also used whenever deemed important.

As the study progressed, some articles featured as references of those originally analyzed were also used.

In an initial stage, we shortly review the structure, synthesis and clinical aspects of propranolol. Later, we approach the physiopathology and classification of infantile hemangioma (and its distinction from congenital hemangioma and vascular malformations), as well as the history, structure, mechanism, clinical uses, and side effects of propranolol.

In a final phase, we focus on the performance of propranolol in the context of infantile hemangioma, by stating the known effects of propranolol and beta-adrenergic blockade in various types of infantile hemangioma cells, as well as how these may be responsible for the clinical response of infantile hemangioma to propranolol.