

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

ANDRÉA LENIR BASTOS NERY

**TRATAMENTO CONSERVADOR DO HEMANGIOMA INFANTIL
COM PROPRANOLOL: RESULTADOS DE UMA COORTE AOS 12
MESES DE SEGUIMENTO**

ARACAJU-SE
2013

ANDRÉA LENIR BASTOS NERY

**TRATAMENTO CONSERVADOR DO HEMANGIOMA INFANTIL
COM PROPRANOLOL: RESULTADOS DE UMA COORTE AOS 12
MESES DE SEGUIMENTO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof^ª Dra. Rosana Cipolotti

ARACAJU-SE
2013

FICHA CATALOGRÁFICA

ANDRÉA LENIR BASTOS NERY

TRATAMENTO CONSERVADOR DO HEMANGIOMA INFANTIL COM
PROPRANOLOL: RESULTADOS DE UMA COORTE AOS 12 MESES DE
SEGUIMENTO

Monografia apresentada à Universidade
Federal de Sergipe como requisito parcial à
conclusão do curso de Medicina do Centro de
Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em ____/____/____

Orientadora: Prof^a Dra. Rosana Cipolotti
Universidade Federal de Sergipe

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Dedico aos meus pais, irmãos e esposo por todo o amor e companheirismo dispensados a mim. Vocês são as razões do meu viver.

À minha orientadora, Rosana Cipolotti, que me orientou com maestria na conclusão desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre guiar e orientar os meus passos. Ao Senhor toda a minha gratidão. Obrigada por nunca abandonar-me, por dar-me as forças necessárias para que eu conseguisse realizar o sonho de ser médica.

Aos meus pais Joselma e Arlindo por não medirem esforços para que conquistasse meus objetivos, por sempre investirem em minha educação. Agradeço os puxões de orelhas, a repreensão, tenho certeza que sem elas eu não seria o que sou hoje. A minha irmã Anne, que vivenciou comigo esse período atribulado de conclusão do curso, obrigada mana pela força e compreensão. Ao meu irmão, André, que não mede esforços para me ver tranquila.

Ao meu marido, Diogo, pelo companheirismo diário, pela ajuda na realização deste trabalho e por sempre estar ao meu lado acalmando-me e me dando forças.

Aos meus amigos de internato e da turma Ivanilson, Wlisses e Meirelles sempre solícitos aos meus chamados, dando-me a mão quando preciso de ajuda. Agradeço aos amigos que levarei para sempre comigo como o melhor grupo do internato, Diego, Bruno, Lene, Guilherme, Eric, Maicon e Fabiano pelos momentos de descontração e aprendizado.

À minha orientadora, Rosana Cipolotti a qual tive o orgulho e o prazer de tê-la como orientadora no meu trabalho de conclusão. Sempre solícita, compreensiva, paciente e prestativa. Agradeço a oportunidade de dividir comigo seu tempo livre. Médica e mulher que terei sempre como referência profissional e pessoal. A pediatria torna-se mágica diante do seu amor com as crianças e com nós alunos. Obrigada.

LISTA DE ABREVIATURAS

bFGF - Fator de crescimento básico de fibroblasto

FC- Frequência Cardíaca

GLUT1 - Antígeno *erythrocyte-type glucose transporter protein*

HI- Hemangioma infantil

ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva

ISSVA - *International Society for the Study of Vascular Anomalies*

LeY - Lewis Y

NO- Óxido nítrico

PCNA - Antígeno de proliferação celular nuclear

TC - Tomografia Computadorizada

TIMP-1- Inibidor tecidual da metaloproteinase tipo 1

US – Ultrassonografia

VEGF - Fator de crescimento do endotélio vascular

SUMÁRIO

I - REVISÃO DE LITERATURA.....	9
1 HEMANGIOMA DA INFÂNCIA	10
II TRATAMENTO	17
1 CORTICOTERAPIA SISTÊMICA.....	18
2 CORTICOSTERÓIDES INTRALESIONAL.....	19
3 CORTICOSTERÓIDES TÓPICOS.....	19
4 TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	19
5 LASER.....	19
6 CRIOTERAPIA	19
7 ALFA-INTERFERON.....	20
8 QUIMIOTERÁPICOS.....	20
9 EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL.....	20
10 PROPRANOLOL	20
10.1 VASOCONSTRICÇÃO	21
10.2 INIBIÇÃO DA ANGIOGÊNESE	22
10.3 APOPTOSE.....	22
III REFERÊNCIAS	23
IV NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	29
V ARTIGO ORIGINAL.....	33
MÉTODOS	36
RESULTADOS	37
DISCUSSÃO	40
REFERÊNCIAS.....	40

I - REVISÃO DE LITERATURA

Por muito tempo, as mães foram consideradas responsáveis pelas anomalias vasculares em seus filhos. De acordo com a crença popular de cada local, acreditava-se que desejos, emoções e até a ingestão de alimentos de coloração vermelha como morango, framboesa, vinho do Porto e salmão durante a gravidez, deixariam marcas em neonatos. As lesões vasculares congênitas eram denominadas *nevus maternus* (MULLIKEN, FISHMAN, BURROWS, 2000).

Devido à inexistência de um consenso em relação à terminologia e à classificação das lesões vasculares (MULLIKEN, GLOWACKI, 1982; ACHAUER, CHANG, VANDER KAM, 1997; BARTLET, RIDING, SALKELD, 1988) muitas condutas terapêuticas foram aplicadas de forma heterogênea e não padronizadas.

Em 1863, Virchow classificou pela primeira vez as anomalias vasculares, de acordo com a microscopia, em angioma simples, cavernoso e racemoso (VIRCHOW, 2000). Acreditava-se que a proliferação celular ou a dilatação dos vasos transformaria um tipo em outro. Em 1877, Wegener, discípulo de Virchow, propôs uma classificação semelhante para as alterações linfáticas, que durou até final do século XX, cuja origem era atribuída, à inflamação e dilatação linfática, malformação ou proliferação endotelial: linfangioma simples, cavernoso e cistóide (WEGENER, 2000). Em 1982, Mulliken e Glowacki propuseram uma nova classificação das lesões vasculares, com base no quadro histopatológico, comportamento clínico e biológico, e na história natural, diferenciando-as em hemangiomas e malformações vasculares (MULLIKEN, GLOWACKI, 1982; FINN, GLOWACKI, MULLIKEN, 1983). Em 1996, a *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) aperfeiçoou a classificação proposta em 1982, eliminando as denominações de hemangioma fragiforme, capilar, cavernoso ou tuberoso, *nevus flamus* e linfangiomas.

A classificação atual foi baseada na correlação entre o comportamento biológico celular e evolução clínica, com impacto direto no tratamento definido. A ISSVA, entidade internacionalmente responsável por definir as diretrizes no tratamento das anomalias vasculares, dividiu as anomalias vasculares em tumores vasculares e malformações vasculares (ENJOLRAS, WASSEF, CHAPOT, 2009; GOLDENBERG, 2002). Estas consistem em erros da morfogênese e são classificadas de acordo com o vaso predominante em capilar, venosa, linfática, arterial e combinada. Os tumores vasculares são neoplasia da vasculatura com

proliferação de células endoteliais e incluem hemangioma da infância, hemangioma congênito rapidamente involutivo, hemangioma congênito não involutivo, granuloma piogênico, hemangioendotelioma kaposiforme e angioma em tufos (ENJOLRAS, MULLIKEN, 1997; HAND, FRIEDEN, 2002; BRUCKNER, FRIEDEN, 2003).

1 HEMANGIOMA DA INFÂNCIA

Hemangioma infantil ou hemangioma do lactente é um tumor vascular benigno, mais comum na infância, decorrente de distúrbios no processo de angiogênese, composto de células endoteliais vasculares hiperplásicas e hipertróficas com características microscópicas e ultramicroscópicas de tecido neoplásico e com capacidade de proliferação, regressão e involução (ENJOLRAS, WASSEF, CHAPOT, 2009).

Apresenta uma incidência que varia de 1% nos neonatos a 12% das crianças caucasianas até o primeiro ano de vida (SERRA, SOARES, CUNHA, COSTA, 2010). Nos percentuais de incidência estratificados por sexo há um predomínio no feminino numa razão que varia de 2,5 a 4 para cada caso masculino (FRIEDEN, HAGGSTROM, DROLET, 2005; CHANG, HAGGSTROM, DROLET, et al 2008). Os tumores são solitários em 80% dos casos e 20% são múltiplos (EIVAZI, ARDELEAN, BA'UMLER et al, 2009). Quanto a sua localização, 15% são encontrados em extremidades, 25% no tronco e 60% em cabeça e pescoço (LEAUTE-LABREZE, TAIEB, 2008). Quanto ao tamanho, variam de poucos milímetros até grandes lesões com muitos centímetros (METRY, 2010).

Estudo recente de Haggstrom e colaboradores (EIVAZI, ARDELEAN, BA'UMLER, 2009; HAGGSTROM, DROLET, BASELGA, 2006) demonstrou fatores de risco para o surgimento de hemangiomas, os quais citou baixo peso ao nascer (ACHAUER, CHANG, VANDER KAM, 1997; ENJOLRAS, WASSEF, MAZOYER, 1997) prematuridade (VIRCHOW, 2000; CHANG, HAGGSTROM, DROLET, 2008; METRY, HEBERT, 2000; TAKAHASHI, MULLIKEN, KOZAKEWICH, 1994) sexo feminino (METRY, HEBERT, 2000) multiparidade, idade materna maior que 30 anos e história familiar positiva, bem como placenta prévia e pré-eclâmpsia (HAGGSTROM, DROLET, BASELGA, 2007).

A apresentação clínica é variável de acordo com o tamanho da lesão, profundidade, local acometido e estágio de evolução. Geralmente está ausente ao nascimento, sendo visualizado nos primeiros dias de vida. Em 30% a 50% dos casos ao nascer observa-se uma lesão precursora que pode apresentar-se clinicamente sob a forma de uma mancha anêmica,

mancha eritematosa e ou equimótica, pequeno agrupamento de pápulas vermelho-vivo ou ainda telangiectasia circundadas (HAGGSTROM, DROLET, BASELGA, 2007).

Os hemangiomas são classificados em cutâneos ou viscerais. A forma cutânea subdivide-se em dois aspectos: profundidade e extensão. Quanto à profundidade, podem ser superficiais, profundos ou mistos. Os superficiais (50-60% dos casos) (ESTERLY, 2000; GARZON, 2005) são vistos clinicamente como lesões elevadas, bem delimitadas, com coloração vermelho-vivo, tanto na forma de placas, como de pápulas ou nódulos, são pouco compressíveis à palpação, com pele normal ao redor e acometem a derme superficial. Os hemangiomas profundos, antes conhecidos como cavernosos, ocorrem em 15% dos casos (ESTERLY, 2000; GARZON, 2005) são visualizados como nódulos da cor da pele ou azulado, são compressíveis e podem apresentar telangiectasias superficiais e vasos de drenagem periféricos. Acometem a derme profunda e o tecido subcutâneo, poupando a derme papilar (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; GONTIJO, SILVA, PEREIRA, 2003; GREVELINK, MULLIKEN, 2003). Os 25% a 35% dos casos restantes correspondem às lesões mistas (ESTERLY, 2000; GARZON, 2005). Quanto à extensão, podem ser segmentares ou localizados. O hemangioma segmentar por acometer inteiramente um segmento corporal e uma unidade anatômica apresenta uma correlação maior com complicações, anomalias estruturais e necessidade de tratamento (DROLET, ESTERLY, FRIEDEN, 1999).

A evolução natural do hemangioma é dividida em três fases bem caracterizadas: a fase inicial de crescimento, conhecida como a fase proliferativa, seguida de uma fase de regressão espontânea ou involutiva e a última fase que é a fase de equilíbrio final ou fase involuída (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003).

A fase proliferativa torna-se evidente nos primeiros três a seis meses de vida e alcança, na maior parte dos casos, as máximas dimensões entre nove a doze meses de vida, podendo se estender até 24 meses de vida (GOLDENBERG, 2002; BOYE, JINNIN, OLSEN, 2009). Nessa fase, o tumor cresce rapidamente podendo assumir dimensões consideráveis em proporção ao tamanho da criança. O tumor caracteriza-se por uma lesão sólida, quente, compressível, delimitada e sem de sinais de hiperfluxo. A depender da localização, pode causar comprometimento funcional, estético e psíquico.

Na fase seguinte, que é a involutiva, o tumor apresenta mudança de coloração deixando de ser um vermelho vivo e passando a apresentar uma coloração cinza ou pálida. O

processo biológico caracterizado por indução a apoptose celular provoca a substituição por tecido fibroso e adiposo tornando o tumor com maior compressibilidade. Esse processo inicia-se geralmente do centro para a periferia da lesão (GOLDENBERG, 2002; BOYE, JINNIN, OLSEN, 2009; FRIEDEN, EICHENFIELDESTERLY, 1997). A involução geralmente ocorre de modo gradual durante dois a seis anos e tende a completarem-se entre os sete e dez anos de idade (DROLET, ESTERLY, FRIEDEN, 1999). O ritmo de involução ocorre ao redor de 10% ao ano e acredita-se que até os sete anos de idade cerca de 70% já estejam involuídas (GOLDENBERG, 2002). Ao observar estabilização da fase, considera-se hemangioma involuído (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003).

Na fase do hemangioma involuído pode observar no local da lesão resíduo tecidual, atrofia cutânea, áreas cicatriciais, telangiectasias, hipo ou hiperpigmentação cutânea, alopecia e irregularidade de contorno (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; TAKAHASHI, MULLIKEN, KOZAKEWICH, 1994; BOYE, JINNIN, OLSEN, 2009; MULLIKEN, YOUNG, 1998).

Acredita-se que a resolução completa do hemangioma está relacionada ao início precoce da involução e não ao tamanho da lesão, ulceração, profundidade, sexo da criança ou idade de apresentação (CHANG, HAGGSTROM, DROLET, 2008; GAMPPER, MORGAN, 2002).

Considera-se atualmente que os hemangiomas ocorrem devido a uma proliferação descontrolada de elementos vasculares resultado de um desequilíbrio na angiogênese (MULLIKEN, FISHMAN, BURROWS, 2000; BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; EICHENFIELD, 1998; MARCHUK, 2001). Na fase proliferativa do tumor, os marcadores da angiogênese, como fator de crescimento básico de fibroblasto (bFGF), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), metaloproteinases, proteases, E-selectina, antígeno de proliferação celular nuclear (PCNA), colagenase tipo IV e uroquinases, encontram-se aumentados. Na fase de involução esses fatores diminuem, exceto o bFGF, que permanece elevado no início da regressão, porém atinge níveis normais ao término da involução. Como parâmetro da eficácia do tratamento dos hemangiomas pode empregar o nível urinário de bFGF (GONTIJO, SILVA, PEREIRA, 2003). Na fase de proliferação rápida do tumor, os fatores bFGF e VEGF tem um importante papel na diferenciação das células endoteliais pois além destas atraírem um grande número de mastócitos, eles expressam o inibidor tecidual da metaloproteinase tipo 1 (TIMP-1), um potente bloqueador da formação de novos vasos sanguíneos. Acredita-se que os mastócitos secretam substâncias como interferons, reduzindo a

angiogênese e promovendo da involução. A angiostatina, endostatina, fator 4 plaquetário, interleucina-12, interferon-a e glicocorticoides são marcadores encontrados na fase involutiva (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; TAKAHASHI, MULLIKEN, KOZAKEWICH, 1994; FOLKMAN, 1984; BATTEGAY, 1995; TAN, VELICKOVIC, RUGER, DAVIS, 2000; COHEN, 2002).

Alteração genética ou um erro no desenvolvimento fetal no primeiro trimestre de gravidez são algumas das teorias suscitadas para explicar o desequilíbrio da angiogênese.^{33,34} Investiga-se a possibilidade de uma herança autossômica dominante na transmissão desses tumores, já que há relatos de maior incidência de hemangioma em alguns grupos familiares e uma existência de irmãos afetados involutiva (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; EICHENFIELD, 1998; MARCHUK, 2001; DOHIL, BAUGH, EICHENFIELD, 2000).

Confirmando sua origem vascular observa-se, através de análise imuno-histoquímica a positividade do antígeno CD31, fator de Von Willebrand e uroquinase (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; TAN, VELICKOVIC, RUGER, DAVIS, 2000; COHEN, 2002).

Recentemente, o antígeno *erythrocyte-type glucose transporter protein* (GLUT1), foi descrito como um marcador específico para o diagnóstico do hemangioma infantil, estando presente em todas as suas fases evolutivas (NORTH, WANER, MIZERACKI, MIHM, 2000). A proteína transportadora de glicose também é expressa na microvasculatura do cérebro, placenta, retina e endoneuro. Além disto, o hemangioma da infância apresenta grande imunorreatividade para vários marcadores vasculares da placenta, como merosina e Lewis Y (LeY) (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; BREE, SIEGFRIED, SOTELO-AVILA, 2001; NORTH, WANER, MIZERACKI, et al, 2001).

Na maioria dos casos, o diagnóstico é feito com base na história clínica e exame físico. Exames de imagem podem ser necessários para diferenciar o hemangioma infantil de malformações ou de outros tipos de tumores (MULLIKEN, FISHMANBURROWS, 2000; BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; GARZON, FRIEDEN, 2000; DINHEART, KINCANNON, GERONEMUS, 2001).

Exames radiológicos podem ser úteis na avaliação do tipo, tamanho e extensão da lesão, no diagnóstico diferencial, como também podem ser utilizados no acompanhamento da resposta a um tratamento sistêmico (MULLIKEN, FISHMAN, 2000; BURROWS, LAOR, PALTIEL, ROBERTSON, 1998; DONNELLY, ADAMS, BISSET, 2000).

Por ser de baixo custo, fácil acesso e desprovida de risco, além de poder ser efetuada com nenhuma ou pouca sedação, a ultrassonografia (US) vem sendo utilizada como exame de rastreamento. Observa-se, na fase proliferativa, uma lesão hiperecogênica, sólida, homogênea e bem delimitada, com baixa resistência arterial e velocidades arterial e venosa aumentadas o que possibilitam a diferenciação entre hemangiomas e as malformações capilares, venosas e linfáticas, porém não permitem diferenciação com as malformações arteriovenosas. Como limitações, a ultrassonografia apresenta restrição de visibilidade nas lesões profundas, pequeno campo visual, dificuldade em detectar vasos muito pequenos e com baixo fluxo e de avaliar lesões planas superficiais (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; DONNELLY, ADAMS, BISSET, 2000; DUBOIS, PATRIQUIN, GARE, 1998; PALTIEL, BURROWS, KOZAKEWICH, 2000).

Na atualidade, a ressonância magnética (RM) é o exame não invasivo de maior especificidade (91%-97%) e sensibilidade (57%-73%) no diagnóstico do hemangioma infantil (BROWN, FRIEDMAN, LEVY, 1998; LEE, BAKER, SOSTMAN, 1996). Para confirmar as características teciduais da lesão, sua extensão nos diversos planos anatômicos e avaliar anomalias adjacentes associadas, a RM é considerada o exame mais apropriado. Embora seja menos precisa na avaliação das características teciduais e do fluxo sanguíneo, a tomografia computadorizada (TC) com contraste pode substituir a RM. A TC e a RM mostram, na fase proliferativa, massas uniformes, bem delimitadas, com vasos de alimentação e drenagem no centro ou na periferia. À RM em T1, os hemangiomas infantis apresentam-se como uma massa homogênea, isointensa ou hipointensa em relação ao tecido muscular. Quando ponderada em T2, evidencia-se hiper-intensidade de sinal, além de intensificação uniforme com a injeção de contraste paramagnético, gadolínio. O contraste é usado no auxílio do diagnóstico diferencial entre os hemangiomas e tumores malignos ou outras massas semelhantes ao hemangioma (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; BURROWS, LAOR, PALTIEL, ROBERTSON, 1998; KERN, NIEMEYER, DARGE, MERZ, 2000; TEO, STROUSE, HERNANDEZ, 2000).

A angiografia pode ser útil para planejamento de cirurgias ou embolização em lesões atípicas (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; GAMPPER, MORGAN, 2002; FISHMAN, MULLIKEN, 1993).

Recomenda-se a biópsia quando há incerteza no diagnóstico ou para afastar a possibilidade de um tumor maligno. O diagnóstico é confirmado pelo estudo imuno-

histoquímico da lesão (MULLIKEN, FISHMAN, BURROWS, 2000; GAMPPER, MORGAN, 2002; ENJOLRAS, 1997).

Estima-se que 24% dos pacientes com hemangioma infantil apresentarão complicações (HAGGSTROM, DROLET, BASELGA, 2006). As complicações locais mais frequentes são ulceração na fase proliferativa rápida (GARZON, FRIEDEN, 2000) sangramento nas lesões ulceradas, desfiguração e infecções. As complicações sistêmicas são insuficiência cardíaca congestiva, hipotireoidismo, obstrução das vias aéreas, obstrução visual e obstrução auditiva (GOLDENBERG, 2002; BOYE, JINNIN, OLSEN, 2009; FRIEDEN, EICHENFIELD, ESTERLY, 1997).

A ulceração ocorre entre 5% a 13% dos casos, sendo a complicação mais frequente (GARZON, FRIEDEN, 2000; GAMPPER, MORGAN, 2002; KIM, COLOMBO, FRIEDEN, 2001). Ocorre mais frequentemente na fase proliferativa rápida, ao acometer lábios, região perianal, genital ou flexuras, ocasionando desconforto e dor (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; GARZON, FRIEDEN, 2000; COLOMBO, FRIEDEN, 2001). O tempo médio de cicatrização é de 86 dias (COLOMBO, FRIEDEN, 2001). A região perianal é a mais acometida, evidenciando-se que a maceração e a fricção contribuem para a sua formação (GONTIJO, SILVA, PEREIRA, 2003). Sangramentos ocorrem raramente e respondem bem a compressão direta, sendo rara a necessidade de intervenção cirúrgica e de transfusão sanguínea (ESTERLY, 2000).

Cerca de 80% dos hemangiomas periorbitais, principalmente os localizados em pálpebra superior, apresentam complicações. Quando o hemangioma acomete região periorbital pode provocar obstrução do eixo visual, comprimir o globo ocular ou expandir-se para o espaço retrobulbar (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003). A obstrução prolongada da visão ou a compressão do nervo óptico podem ocasionar a cegueira. Ambliopia, ptose, erros de refração, estrabismos e ceratites podem ocorrer, sendo que a alteração mais frequente é o astigmatismo, sendo então de fundamental importância a avaliação precoce e periódica do oftalmologista. Quando há suspeita de acometimento do espaço retrobulbar estão indicadas a TC e RM (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; METRY, HEBERT, 2000; GARZON, FRIEDEN, 2000; GAMPPER, MORGAN, 2002).

Hemangiomas cuja localização são fossas nasais, orofaringe ou região traqueolaríngea ocasionam obstrução respiratória (ESTERLY, 2000; GAMPPER, MORGAN, 2002). A região subglótica é o local mais acometido (GONTIJO, SILVA, PEREIRA, 2003).

Hemangiomas que ocorrem em região pré-auricular direita e esquerda, lábio inferior, mento e pescoço anterior apresentam maior risco de comprometimento subglótico (ORLOW, ISAKOFFBLEI, 1997). Entre 10-20% dos casos são sintomáticos e podem por em risco a vida da criança. Geralmente a criança apresenta febre, entre a primeira e a segunda semana de vida, associado a estridor bifásico (inspiração e expiração) (MULLIKEN, FISHMAN, BURROWS, 2000; METRY, HEBERT, 2000; DINHEART, KINCANNON, GERONEMUS, 2001). A obstrução se desenvolve em mais de 60% dos casos, sendo então importante que as crianças assintomáticas sejam monitorizadas com cautela (MULLIKEN, FISHMAN, BURROWS, 2000; METRY, HEBERT, 2000; DROLET, ESTERLY, FRIEDEN, 1999; KUSHNER, MADISON, 2000).

O hemangioma em glândula parótida provoca uma obstrução no canal auditivo externo, que pode levar a atraso no desenvolvimento da linguagem, sobretudo se o acometimento for bilateral. Outra complicação citada são otites de repetição. Não existem relatos de surdez (METRY, HEBERT, 2000; GAMPPER, MORGAN, 2002; FISHMAN, MULLIKEN, 1993).

Como comprometimento cardíaco tem-se a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), uma complicação rara, que pode estar associadas a hemangioma de grandes dimensões ou hemangiomas múltiplos. Por serem a causa mais comum da ICC, lesões em outros órgãos, principalmente no fígado, devem ser pesquisadas (ESTERLY, 2000; FISHMAN, MULLIKEN, 1993). Importante lembrar que o hemangioma do fígado pode ocorrer sem a presença de hemangiomas cutâneos (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003). Hepatomegalia e ICC aparecem em crianças já nas primeiras semanas de vida, podendo vir associadas a anemia e trombocitopenia.

Hemangiomas localizados no nariz, pavilhão auricular e pescoço são mais propícios a provocar desfiguração que pode ser consequência de hemangiomas maiores, principalmente os que acometem pescoço e face. As deformidades deixadas pelas lesões residuais são de difícil correção, e, nos locais mais críticos regridem de forma lenta e incompleta (ESTERLY, 2000; GARZON, FRIEDEN, 2000; ENJOLRAS, 1997). No sexo feminino, a região mamária é um local de risco funcional e estético (ENJOLRAS, 1997).

O hipotireoidismo pode estar relacionado a grandes hemangiomas, nos quais se encontra a enzima 3-iodotironina deiodinase, que cataliza a conversão da tiroxina em triiodotironina reversa e a conversão da triiodotironina em 3,3'-diodotironina, ambas

biologicamente inativas. Acredita-se que devido à alta vascularização e ao tamanho gigante de alguns hemangiomas, haja excessiva inativação do hormônio tireoidiano pela enzima 3-iodotironina deiodinase, incapaz de ser suplantada pela síntese do hormônio por meio da tireóide da criança. Nos hemangiomas menores, que representam a maioria dos casos, a glândula tireóide da criança compensa essa degradação produzindo maior quantidade de hormônios. Recomenda-se a pesquisa de função tireoidiana em todas as crianças com hemangiomas grandes e/ou hepáticos e o controle periódico durante toda a fase de proliferação, até que estudos prospectivos sejam desenvolvidos para avaliar o risco real de hipotireoidismo (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; HUANG, TU, HARNEY et al, 2000).

II TRATAMENTO

Dado ao potencial de regressão das lesões, a maioria dos casos de hemangioma infantil não requer tratamento, sendo adotada então a conduta expectante. Ao adotar a conduta expectante faz-se necessário que o médico esclareça todas as dúvidas dos pais, geralmente ansiosos e estressados com a lesão da criança. O acompanhamento deve ser periódico e regular e incluir documentação fotográfica seriada (BOYE, JINNIN, OLSEN, 2009; BURROWS, LAOR, PALTIEL, ROBERTSON, 1998; BROWN, FRIEDMAN, LEVY, 1998).

Cerca de 10% a 20% dos casos, que incluem complicações como acometimento visual, obstrução das vias aéreas, obstrução do conduto auditivo e do reto, ICC, hemorragias, ulceração ou infecção e disfunção ou desfiguração, necessitam de tratamento (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003, ENJOLRAS, MULLIKEN, 1996). A idade do paciente, o número e a localização das lesões, seu estágio evolutivo e a presença de outros sintomas associadas são fatores levados em consideração para indicação de tratamento (FRIEDEN, 1997).

Não existe um padrão ouro no tratamento do hemangioma. Os tratamentos disponibilizados atualmente incluem o uso de corticoterapia sistêmica, intralesional ou tópica, cirurgia a laser, crioterapia, interferon-alfa recombinante, quimioterapia e embolização arterial (restrito a casos em que o hemangioma causa ICC, colocando em risco a vida do paciente) e mais recentemente o uso do propranolol (ACHAUER, CHANG, VANDER KAM, 1997; BRUCKNER, FRIEDEN, 2003, BARCELLOS, BARCELLOS, 1990; GOLDENBERG, CRISTOFANI, ALMEIDA et al, 2007).

1 CORTICOTERAPIA SISTÊMICA

Na atualidade é considerada a terapia de segunda linha para o tratamento do hemangioma infantil. Anteriormente, era considerada terapia de primeira linha, mas causava complicações médicas ou com significativo potencial de desfiguração (BENNETT, FLEISCHER, CHAMLIN, 2001; BOON, MACDONALD, MULLIKEN, 1999; GREENE, ROGERS, MULLIKEN, 2004).

Acredita-se que o corticosteroide tem efeito inibidor inespecífico na angiogênese e ação por contração dos esfíncteres pré-capilares, causando baixo fluxo sanguíneo (BOYE, JINNIN, OLSEN, 2009; LÉAUTÉ-LABRÈZE, HUBICHE, BORALEVI, 2008). A taxa de eficácia de resposta terapêutica varia de 30 a 84% (FRIEDEN, EICHENFIELD, ESTERLY, 1997; LÉAUTÉ-LABRÈZE, HUBICHE, BORALEVI, 2008) podendo ocorrer respostas efetivas ou somente uma redução na taxa de crescimento da lesão.

A dose inicial de corticosteroide sistêmica é de 2 a 3 mg/kg de prednisona ou prednisolona, usualmente administrado via oral com dose única pela manhã (BENNETT, FLEISCHER, CHAMLIN, 2001; SIDBURY, 2010; LAWLEY, SIEGFRIED, TODD, 2009; ZVULUNOV, MCCUAIG, FRIEDEN, 2011) por muitos meses (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; BENNETT, FLEISCHER, CHAMLIN, 2001; BOON, MACDONALD, MULLIKEN, 1999; GREENE, ROGERS, MULLIKEN, 2004; DELESALLE, STAUMONT, HOUMANY, 2006; DOURMISHEV, DOURMISHEV, 2005; GEORGE, SHARMA, JACOBSON, 2004; POPE, KRAFCHIK, MACARTHUR, 2007) (em média, por 3 a 6 meses quando eficaz). (FRIEDEN, EICHENFIELD, ESTERLY, 1997; LÉAUTÉ-LABRÈZE, HUBICHE, BORALEVI, 2008).

Efeitos adversos mais comuns são fácies cushingóides, insônia, irritabilidade, atraso no crescimento, diminuição do perímetro cefálico, hipertensão arterial, sintomas gastrointestinais e ganho de peso (FRIEDEN, EICHENFIELD, ESTERLY, 1997). Esses efeitos são reversíveis após a suspensão da medicação (BROWN, FRIEDMAN, LEVY, 1998; LÉAUTÉ-LABRÈZE, HUBICHE, BORALEVI, 2008).

A suspensão da medicação pode provocar o efeito rebote e novo crescimento da lesão, sendo indicada a reintrodução da medicação ou a substituição por outra opção terapêutica (POPE, KRAFCHIK, MACARTHUR, 2007).

2 CORTICOSTERÓIDES INTRALESIONAL

Utilizado geralmente no tratamento do hemangioma periocular. Utiliza-se a combinação de 3-5mg/kg/dose de triamcinolona e 0,5-1mg/kg/dose de betametasona (GARZA, FAY, RUBIN, 2001). Efeitos colaterais são comprometimento da visão, necrose cutânea e alterações pigmentares na pele (BAULAND, VAN STEENSEL, STEIJLEN, 2006).

3 CORTICOSTERÓIDES TÓPICOS

Pode ser uma alternativa terapêutica em hemangiomas com localizações diferentes da periocular e dependendo do tamanho da lesão (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003, METRY, HEBERT, 2000; BROWN, FRIEDMAN, LEVY, 1998).

4 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Há indicações cirúrgicas nas deformidades residuais definitivas em lesões involuídas (GOLDENBERG, 2002; FRIEDEN, EICHENFIELD, ESTERLY, 1997) em lesões em áreas de crescimento com potencial desfigurante ou comprometimento funcional, em lesões pedunculadas e facilmente removíveis (BROWN, FRIEDMAN, LEVY, 1998; FRIEDEN, EICHENFIELD, ESTERLY, 1997).

5 LASER

O laser obtém resposta somente em lesões finas e superficiais e após múltiplas aplicações (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; LEAUTE-LABREZE, TAIEB, 2008; ACHAUER, CELIKOZ, VANDERKAM, 1998). O tipo mais usado é o *pulsed dye laser* (PDL) sendo necessária a sedação do paciente, principalmente os de menos idade (MULLIKEN, FISHMAN, BURROWS, 2000; BRUCKNER, FRIEDEN, 2003; LANIGAN, 2001).

6 CRIOTERAPIA

Recomendada para lesões de pequenas dimensões, os resultados são inconsistentes, dependentes da habilidade do operador, e deve ser considerado o risco de discromias permanentes (GAMPPER, MORGAN, 2002; DINHEART, KINCANNON, GERONEMUS, 2001; GEORGE, SHARMA, JACOBSON, 2004).

7 ALFA-INTERFERON

Utilizado quando não há resposta efetiva ao corticosteróide, administrado por via subcutânea na dose de 1-3 milhões de UI/m²/dia (ENJOLRAS, MULLIKEN, 1997; ENJOLRAS, 1997). Age inibindo a proliferação endotelial levando a diminuição da expressão do bFGF (*basic fibroblast growth factor*). Apresenta eficácia maior que os corticosteróides orais, porém seus efeitos terapêuticos aparecem mais tardiamente (BROWN, FRIEDMAN, LEVY, 1998; POPE, KRAFCHIK, MACARTHUR, 2007; MULLIKEN, 1995; FOLKMAN, MULLIKEN, EZEKOWITZ, 1997). Esta medicação apresenta a maior taxa de efeitos colaterais, tais como mal-estar, febre, diarreia, anemia, neutropenia, elevação de transaminases e a complicação mais grave e definitiva que é o diplegia espástica (DROLET, ESTERLY, FRIEDEN, 1999; BROWN, FRIEDMAN, LEVY, 1998; FOLKMAN, MULLIKEN, EZEKOWITZ, 1997).

8 QUIMIOTERÁPICOS

A vincristina e a ciclosfosfamida agem inibindo a angiogênese tumoral (BROWN, BOYE, JINNIN, OLSEN, 2009; FRIEDMAN, LEVY, 1998). A dose de vincristina estabelecida é de 0,05mg/kg em crianças com peso abaixo de 10kg, ou 1,5mg/m² naquelas acima de 10kg, por via intravenosa em sessão semanal (BRUCKNER, FRIEDEN, 2003). O número de sessões varia de duas a cinco semanas de acordo com a resposta ao tratamento (PEREZ, PARDO, GOMEZ, 2002).

9 EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL

A embolização é utilizada somente nos hemangiomas que não respondem às drogas sistêmicas ou nos hemangiomas hepáticos que provocam insuficiência cardíaca congestiva (MULLIKEN, FISHMAN, BURROWS, 2000; FISHMAN, MULLIKEN, 1993).

10 PROPRANOLOL

Foi descrito em 2008, por Léauté-Labrèze e colaboradores (LÉAUTÉ-LABRÈZE, HUBICHE, BORALEVI, 2008) o efeito anti-proliferativo do propranolol no hemangioma infantil. Apesar de estudos controlados e randomizados não estarem concluídos e da inexistência de um conceito amplamente aceito da eficácia do propranolol no tratamento do hemangioma infantil, este tornou-se, desde então, o tratamento de primeira escolha do

hemangioma infantil complicado (STORCH, HOEGER, 2010) Propranolol é um antagonista β -adrenérgico não seletivo, que inibe competitivamente o β -1 e β -2 adrenérgicos com a mesma afinidade. É considerado um puro antagonista sem efeitos agonistas parciais. Respostas vasodilatadoras, cronotrópica e inotrópica diminuem proporcionalmente quando propranolol bloqueia o β -receptor, resultando numa diminuição da frequência cardíaca (FC) e da pressão sanguínea. Propranolol é altamente lipofílico e sofre primeiramente metabolismo pelo fígado sendo que 25% de propranolol oral atinge a circulação sistêmica (STORCH, HOEGER, 2010). O mecanismo de ação do propranolol no hemangioma é desconhecido, entretanto o mecanismo proposto é que ele induz a vasoconstricção, apoptose dos capilares das células endoteliais. Interfere no tônus muscular, assim como no mecanismo proangiogênico na fase de crescimento (STORCH, HOEGER, 2010).

10.1 VASOCONSTRICÇÃO

Uma interação complexa de diversos fatores endógenos controla o tônus vascular. O sistema nervoso autônomo desempenha um papel fundamental no controle do tônus vascular: a adrenalina, ao ativar os receptores α -1, provoca vasoconstricção, já ao ativar os β -2 receptores, provoca a vasodilatação. O tônus vascular sofre aumento ou diminuição, de acordo com as pressões parciais de oxigênio e de dióxido de carbono respectivamente. É ainda regulada pela endotelina-1, angiotensina II, vasopressina, que conduzem a vasoconstricção, ou pelos transmissores prostaciclina, óxido nítrico (NO) e dopamina, que conduzem à vasodilatação (STORCH, HOEGER, 2010).

Uma cascata de sinais medeia o efeito vasodilatador da adrenalina, que ativa os β -2 adrenoceptores: os β -adrenérgicos pertencem ao grupo das proteínas acopladas GS a receptores (WESTFALL, WESTFALL, 2006) e são expressos nas células endoteliais (GUIMARAES, MOURA, 2001). O agonista se liga ao receptor, adenilato de ciclase é ativado por uma subunidade α da proteína G estimuladora e converte o trifosfato de adenosina em adenosina monofosfato cíclica (cAMP). O cAMP atua como um segundo mensageiro e difunde-se para o citoplasma, onde ativa proteína quinase A (PKA) dependente da cAMP. PKA pode, por sua vez fosforilar proteínas intracelulares e, assim, modular a sua atividade. Em células endoteliais a ativação de PKA conduz a uma ativação da óxido nítrico(NO) sintase endotelial, o que resulta na formação e liberação de NO. O NO difunde-se para o músculo liso da parede vascular, onde leva a ativação do guanilato ciclase solúvel,

resultando na formação de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), que por sua vez ativa proteína quinase G (PKG, o cGMP-dependente da proteína quinase). Finalmente, esta ativação de PKG induz ao relaxamento do músculo liso vascular e vasodilatação (STORCH, HOEGER, 2010).

Os betabloqueadores sem efeito α antagônico, como o propranolol, inibem a vasodilatação mediada por adrenalina via β -receptores e então levam a vasoconstrição (WESTFALL, WESTFALL, 2006). A vasoconstrição dos capilares em decorrência do propranolol induz uma redução do fluxo sanguíneo no interior da lesão, com mudança visível na coloração e amolecimento palpável do hemangioma, observados após 1 a 3 dias de tratamento (LÉAUTÉ-LABRÈZE, HUBICHE, BORALEVI, 2008).

10.2 INIBIÇÃO DA ANGIOGÊNESE

Os beta-bloqueadores, como o propranolol, levam a redução na expressão de VEGF e deste modo a inibição da angiogênese (FREDRIKSSON, LINDQUIST, BRONNIKOV, 2000).

10.3 APOPTOSE

A apoptose é regulada por uma série de vias, e acredita-se que o receptor β -1 adrenérgico seja provavelmente o receptor envolvido, o que deu origem à hipótese de que o propranolol induz a apoptose em uma taxa aumentada devido ao bloqueio do receptor por β -1 adrenérgico (ZHANG, MA, SHEN, 2009).

Ainda não há na literatura um consenso com relação à dose a ser administrada e à duração do tratamento. Sugere-se iniciar com 0,16mg/kg de 8 em 8h podendo atingir 2mg/kg/dia, e alguns utilizam 3mg/kg/dia. O tratamento é continuado por 4-12 meses, com as doses sendo ajustadas mensalmente (LÉAUTÉ-LABRÈZE, HUBICHE, BORALEVI, 2008). Alguns continuam a medicação até o começo da regressão ou até a completa resolução do hemangioma (STARKEY, SHAHIDULLAH, 2010). É recomendado que antes de iniciar a terapêutica com o propranolol faça-se avaliação da frequência cardíaca, pressão arterial, glicemia capilar, eletrocardiograma, e avaliação pulmonar, porque o propranolol apresenta como efeitos colaterais: bradicardia, hipotensão, hipoglicemia e broncoespasmo. Apresenta ainda como efeitos colaterais: diarreia, vasoconstrição periférica, distúrbios gastrointestinais,

mudanças de comportamentos, distúrbios do sono, sudorese intensa, púrpura e hipercalemia (DROLET, 2012).

O presente estudo foi elaborado com intuito de verificar a eficácia da terapêutica com o propranolol no hemangioma infantil, por se tratar de uma medicação com menos efeitos colaterais e com uma resposta terapêutica de mais rápida visualização.

III REFERÊNCIAS

- ACHAUER, B.M.; CHANG, C. J.; VANDER KAM, V. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. **Plast Reconstr Surg.** 99: 1301-8, 1997.
- ACHAUER, B.M.; CELIKOZ, B.; VANDERKAM, V.M. Intralesional bare fiber laser treatment of hemangioma of infancy. **Plast Reconstr Surg.** 101(5):1212-7, 1998.
- BARCELLOS, J.; BARCELLOS, C. Hemangioma na infancia. **Med St Casa.** 1990; 1: 164-9.
- BARTLET, J.Á.; RIDING, K.H.; SALKELD, L.J. Management of hemangiomas of the head and neck in children. **J Otolaryngol.** 17: 111-20, 1998.
- BATTEGAY, E.J. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. **J Mol Med.** 73:333-46, 1995.
- BAULAND, C.G.; VAN STEENSEL, M.A.; STEIJLEN, P.M. The pathogenesis of hemangiomas: a review. **Plast Reconstr Surg.** 117(2):29e-35e, 2006.
- BENNETT, M.L.; FLEISCHER, A.B. JR.; CHAMLIN, S.L. et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. **Arch Dermatol.** 137: 1208–1213, 2001.
- BOON, L.M.; MACDONALD, D.M.; MULLIKEN, J.B. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. **Plast Reconstr Surg.** 104:1616–1623, 1999.
- BOYE, E.; JINNIN, M.; OLSEN, B.R. Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise. **J Craniofac Surg.** 20 (Suppl 1): 678-84, 2009.
- BREE, A.F.; SIEGFRIED, E.; SOTELO-AVILA, C. *et al.* Infantile hemangiomas. Speculation on placental trophoblastic origin. **Arch Dermatol** 2001;137:573-7.
- BROWN, T.J.; FRIEDMAN, J.; LEVY, M.L. The diagnosis and treatment of common birthmarks. **Clin Plast Surg.** 25(4):509-25, 1998.
- BRUCKNER, A.L.; FRIEDEN, I.J. Hemangiomas of infancy. **J Am Acad Dermatol.** 48: 477-93, 2003.

BURROWS, P.E.; LAOR, T.; PALTIEL, H.; ROBERTSON, R.L. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. **Dermatol Clin.** 16(3): 455-88, 1998.

CHANG, L.C., HAGGSTROM, A.N.; DROLET, B.A. et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. **Pediatrics.** 122: 360–367, 2008.

COHEN, M.M. Vasculogenesis, angiogenesis, hemangiomas and vascular malformations. **Am J Med Genet.** 108: 265-74, 2002.

DELESALLE, F.; STAUMONT, D.; HOUMANY, M.A. et al. Pulse methylprednisolone therapy for threatening periocular haemangiomas of infancy. **Acta Derm Venereol.** 86:429–432, 2006.

DINHEART, S.M.; KINCANNON, J.; GERONEMUS, R. Hemangiomas: evaluation and treatment. **Dermatol Surg.** 27(5):475-85, 2001.

DOHIL, M.A.; BAUGH, W.P.B.; EICHENFIELD, L.F. Vascular and pigmented birthmarks. **Pediatr Clin North Am.** 47(4): 783-812, 2000.

DONNELLY, L.F.; ADAMS, D.M.; BISSET, G.S. Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic. **AJR.**174: 597-608, 2000.

DOURMISHEV, L.A.; DOURMISHEV, A.L. Craniofacial cavernous hemangioma: successful treatment with methylprednisolone. **Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat.** 14:49–52, 2005.

DROLET, B.A.; ESTERLY, N.B.; FRIEDEN, I.J. Hemangiomas in children. **N Engl J Med.** 341(3): 173-81, 1999.

DROLET, B.A. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. **Pediatrics.** 131; 128; originally published online December 24, 2012.10.1542/peds.2012-1691, 2013.

DUBOIS, J.; PATRIQUIN, H.B.; GARE, L. *et al.* Soft tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using doppler sonography. **AJR.** 171: 247-52, 1998.

EICHENFIELD, L.F. Evolving knowledge of hemangiomas and vascular malformations. **Arch Dermatol.** 134:740-2, 1998.

EIVAZI, B.; ARDELEAN, M.; BAUMLER, W.; et al., Update on haemangiomas and vascular malformations of the head and neck. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.** 266, 187–197, 2009.

ENJOLRAS, O.; WASSEF, M.; CHAPOT, R. Introduction: ISSVA classification. **Cambridge University Press.** 2009. Disponível em: <http://assets.cambridge.org/97805218/48510/excerpt/9780521848510_excerpt.pdf> Acesso em: 03/02/2013

ENJOLRAS, O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. **J Dermatol.** 24: 701-10, 1997.

ENJOLRAS, O.; MULLIKEN, J.B. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). **Adv Dermatol.** 13: 375-422, 1997.

ENJOLRAS, O.; WASSEF, M.; MAZOYER, E.; et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have “true” hemangiomas. **J Pediatr.**130(4): 631-40, 1997.

ENJOLRAS, O.; MULLIKEN, J.B. Vascular cutaneous anomalies in children: malformations and hemangiomas. **Pediatr Surg Int.** 11; 290-5, 1996.

ESTERLY, N.B. In: HARPER, J.; ORANJE, A.; PROSE, N. eds. Textbook of pediatric dermatology. **Oxford: Blackwell Science**, 2000: 997-1016.

FINN, M.C.; GLOWACKI, J.; MULLIKEN, J.B. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. **J Pediatr Surg** 1983; 18(6): 894-99.

FISHMAN, S.J.; MULLIKEN, J.B. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. **Pediatr Surg.** 40(6): 1177-200, 1993.

FOLKMAN, J. Toward a new understanding of vascular proliferative disease in children. **Pediatrics.** 74(5):850-6, 1984.

FOLKMAN, J.; MULLIKEN, J.B.; EZEKOWITZ, R.A. Angiogenesis and hemangioma. **Philadelphia: Lippcott Raven Publisher**;1997. p.569-80.

FREDRIKSSON, J.M.; LINDQUIST, J.M.; BRONNIKOV, E. et al. Norepinephrine induces vascular endothelial growth factor gene expression in brown adipocytes through a beta-adrenoceptor /cAMP /protein kinase A pathway involving src but independently of Erk1 /2. **J Biol Chem.** 18:13802–11, 2000.

FRIEDEN, I.J.; EICHENFIELD, L.F.; ESTERLY, N.B.; et al. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. **J Am Acad Dermatol.** 37(4): 631-7, 1997.

FRIEDEN, I.J. Which hemangiomas to treat and how? **Arch Dermatol.** 133: 1593-95, 1997.

FRIEDEN, I.J.; HAGGSTROM, A.; DROLET, B.A. et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. **Pediatr Dermatol.** 22 (5): 383– 406, 2005.

FRIEDEN, I.J. Management of hemangiomas. Special symposium. **Ped Dermatol.** 14(1): 57-83, 1997.

GAMPPER, T.J.; MORGAN, R.F. Vascular anomalies: hemangiomas. **Plast Reconstr Surg** 2002; 110(2):572-85.

GARZA, G.; FAY, A.; RUBIN, P.A.D. Treatment of pediatric vascular lesions of the eyelid and orbit. **Int Ophthalmol Clin.** 41(4): 43-55, 2001.

GARZON, M.C.; FRIEDEN, I.J. Hemangiomas: when to worry. **Pediatric Annals.** 29(1): 58-67, 2000.

GEORGE, M.E.; SHARMA,V.; JACOBSON, J. et al. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. **Arch Dermatol.** 140:963–969, 2004.

GOLDENBERG, D.C.; CRISTOFANI L, M.; ALMEIDA, M.T.A. et al. Tratamento dos hemangiomas cutâneos. *Pediatria.* ENJOLRAS, O. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. Paris: **Cambridge University press**, 2007.

GOLDENBERG, D.C. Estudo crítico dos resultados obtidos no tratamento dos hemangiomas cutâneos cervicofaciais [Dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2002. 164p.

GONTIJO, B.; SILVA, C.M.R.; PEREIRA, L.B.; Hemangioma da infância. **An Bras Dermatol.**78:651-73, 2003.

GREENE, A.K.; ROGERS, G.F.; MULLIKEN, J.B. Management of parotid hemangioma in 100 children. **Plast Reconstr Surg.** 113: 53–60, 2004.

GREVELINK, S.V.; MULLIKEN, J.B. **Vascular Anomalies and tumors of skin and subcutaneous tissues.** In: FREEDBERG, I.M.; EISEN, A.Z.; WOLFF, K.; AUSTEN, K.F.; GOLDSMITH, L.A.; KATZ, S.I. editors. **Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine.** 6 th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.1002-19.

GUIMARAES, S.; MOURA, D. Vascular adrenoceptors: an update. **Pharmacol Rev.** 53:319–56, 2001.

HAGGSTROM, A.N.; DROLET, B.A.; BASELGA, E.; et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. **Pediatrics.**118(3): 882-7, 2006.

HAGGSTROM, A.N.; DROLET, B.A.; BASELGA, E.; et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. **J Pediatr.** 150(3): 291-294, 2007.

HAND, J.L, FRIEDEN, I.J. Vascular birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion. **Am J Med Genet.**108: 257-64, 2002.

HUANG, S.A.; TU, H.M.; HARNEY, J.W. *et al.* Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. **New England J Med.** 343(3): 185-9, 2000.

LANIGAN, S.W. Treatment of vascular naevi in children. **Hosp Med.** 62(3): 144-7, 2001.

LAWLEY, L.P.; SIEGFRIED, E.; TODD, J.L. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. **Pediatr Dermatol.** 26:610–614, 2009.

LEAUTE-LABREZE, C.; TAIEB, A. Efficacy of beta-blockers in infantile haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. **Ann. Dermatol. Venerol.** 135, 860–862, 2008.

LÉAUTÉ-LABRÈZE, C.; HUBICHE, T.; BORALEVI, F. et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. **N Engl J Med.** 358(24):2649-51, 2008.

LEE, M.G.; BAKER, M.E.; SOSTMAN, H.D. *et al.* The diagnostic accuracy/efficacy of MRI in differentiating hepatic hemangiomas from metastatic colorectal/breast carcinoma: a multiple reader ROC analysis using a jackknife technique. **J Comput Assist Tomogr.** 20:905-13, 1996.

KERN, S.; NIEMEYER, C.; DARGE, K.; MERZ, C.; et al. Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. **Acta Radiol.** 41:453-7, 2000.

KIM, H.J.; COLOMBO, M.; FRIEDEN, I.J. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. **J Am Acad Dermatol.** 44(6): 962-72, 2001.

KUSHNER, B.J.; MADISON. Hemangiomas. **Arch Ophthalmol.** 118: 835-6, 2000.

MARCHUK, D.A. Pathogenesis of hemangioma. **J Clin Invest.** 107(6): 665-6, 2001.

METRY, D.W. Epidemiology; pathogenesis; clinical features; and complications of infantile hemangiomas. **Levy ML.** ed. 18.1 ed: UpToDate; 2010.

METRY, D.W.; HEBERT, A.A. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. **Arch Dermatol.** 136(7):905-14, 2000.

MULLIKEN, J.B.; FISHMAN, S.J.; BURROWS, P.E. Vascular anomalies. **Curr Probl Surg.** 37(8): 518-84, 2000.

MULLIKEN, J.B.; GLOWACKI, J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. **Plast Reconstr Surg.** 69: 412-20, 1982.

MULLIKEN, J.B.; YOUNG, A.E. **Vascular birthmarks. hemangiomas and malformations.** Philadelphia:W.B. Saunders;1998.

MULLIKEN, J.B. Pharmacologic therapy for endangering hemangiomas. **Curr Opin Dermatol.** 109-13, 1995.

NORTH, P.E.; WANER, M.; MIZERACKI, A.; MIHM, M.C. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. **Hum Pathol.** 31(1):11-22, 2000.

NORTH, P.E.; WANER, M.; MIZERACKI, A. *et al.* A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. **Arch Dermatol** 2001; 137:559-69.

ORLOW, S.J.; ISAKOFF, M.S.; BLEI, F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. **J Pediatr.** 131(4):643-6, 1997.

PALTIEL, H.J.; BURROWS, P.E.; KOZAKEWICH, H.P.W. *et al.* Soft tissue vascular anomalies:utility of US for diagnosis. **Radiology.** 214(3): 747-54, 2000.

PEREZ, J.; PARDO, J.; GOMEZ, C. Vincristine- an effective treatment of corticoid-resistant life-threatening infantile hemangiomas. **Acta Oncol.** 41(2):197-9, 2002.

POPE, E.; KRAFCHIK, B.R.; MACARTHUR, C. et al. Oral versus highdose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. **Pediatrics.** 119:e1239–e1247, 2007.

SERRA, A.M.S.; SOARES, F.M.G.; CUNHA, Jr. A.G.; COSTA, I.M.C. Abordagem terapêutica dos hemangiomas cutâneos na infância. **An Bras Dermatol.** 85:307-17, 2010.

SIDBURY, R. Update on vascular tumors of infancy. **Curr Opin Pediatr.** 22:432–437, 2010.

STARKEY, E.; SHAHIDULLAH, H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. **Arch Dis Child.** 96:890–893. 10.1136/adc.2010.208884, 2011.

STORCH, C.H.; HOEGER, P.H. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. **Br J Dermatol.** 163:269- 74, 2010.

TAKAHASHI, K.; MULLIKEN, J.B.; KOZAKEWICH, H.P.; et al. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. **J Clin Invest.** 93(6): 2357-64, 1994.

TAN, S.T.; VELICKOVIC, M.; RUGER, B.M.; DAVIS, P.F. Cellular and extracellular markers of hemangioma. **Plast Reconstr Surg.** 106(3):529-38, 2000.

TEO, E.H.J.; STROUSE, P.J.; HERNANDEZ, R.J. MR imaging differentiation of soft-tissue hemangiomas from malignant soft-tissues masses. **AJR.** 174:1623-8, 2000.

VIRCHOW, R. Angioma in die Krankhaften Geschwülste. Vol 3. Berlin: Hirshwald, 1863: 306-425. MULLIKEN, J. B.; FISHMAN, S. J.; BURROWS, P. E. Vascular anomalies. **Curr Probl Surg.** 37(8): 518-84, 2000.

WEGENER, G. Ueber Lymphangiome. Arch Klin Chir 1877; 20: 641-707. MULLIKEN, J.B.; FISHMAN, S.J.; BURROWS, P.E. Vascular anomalies. **Curr Probl Surg.** 37(8): 518-84, 2000.

WESTFALL, T.C.; WESTFALL, D.P. Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. In: BRUNTON, L.L; LAZO, JS; PARKER K.L. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.** 11th edn. New York: McGraw-Hill, 2006; 167.

ZHANG, D.; MA, Q.; SHEN, S. et al. **Inhibition of pancreatic cancer cell proliferation by propranolol occurs through apoptosis induction.** Pancreas. 2009; 38:94–100.

ZVULUNOV, A.; MCCUAIG, C.; FRIEDEN, I.J. et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. **Pediatr Dermatol.** 28:94–98, 2011.

IV NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

ISSN 1516-8484 versão impressa

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Forma e preparação de manuscritos

A **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, ISSN 1516 8484, publicação científica oficial da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea e Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia e Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, tem como objetivo registrar e promover o desenvolvimento científico da Hematologia e Hemoterapia e áreas afins. Todos os manuscritos, após aprovação dos Editores, serão encaminhados para avaliação de dois revisores, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os comentários serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativas de sua conservação. A responsabilidade pelos conceitos emitidos nos artigos é exclusiva dos autores.

Os trabalhos devem destinar-se exclusivamente à **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Journal of Hematology and Hemotherapy, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. Os artigos são de acesso aberto e distribuídos sob os termos do *Creative Commons Attribution Non-Commercial License* que permite livre uso não comercial, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original esteja devidamente mantida. A sua reprodução mesmo que parcial como tradução para outro idioma necessitará de autorização prévia do Editor.

A revista publica as sessões: Artigo Original, Especial, Revisão, Atualização, Relato de Caso, Carta ao Editor, Imagem em Hematologia Clínica, Editorial, Comentário Científico e Qual a Evidência, podendo a qualquer momento publicar outro tipo de informação de interesse da comunidade hematológica. O manuscrito poderá ser submetido em Português ou Inglês, sendo obrigatório o envio da versão em inglês, caso o artigo seja aprovado.

Informações gerais:

Todos os manuscritos para serem avaliados obrigatoriamente deverão enviar a seguinte documentação:

1. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho tais como a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou dos equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as consultorias, as relações de subordinação no trabalho, etc.
2. Aprovação do estudo por um Comitê de Ética em Pesquisa reconhecido pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);
3. Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir na seção Métodos, declaração de que os sujeitos do estudo assinaram o termo de consentimento livre e

informado. Os autores devem informar, também, que a pesquisa foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinque revisada em 2008;

4. No caso de trabalhos envolvendo experimentação animal, os autores devem indicar na seção Métodos que foram seguidas as normas contidas no CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) Ethical Code for Animal Experimentation (WHO Chronicle 1985; 39(2):51-6) e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA . Deverão completar a “Declaração dos Direitos do Homem e Animal”.

5. Todos os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e clínicos (clinical trials) submetidos à publicação devem ter o registro em uma base de dados de ensaios clínicos. Essa é uma orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS), e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE e o registro pode ser feito na base de dados de ensaios clínicos da National Library of Medicine, disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

Requisitos técnicos:

1. Identificação do artigo: a) título do artigo, em português e em inglês, que deverá ser conciso, porém informativo; b) nome completo de cada autor, sem abreviações, afiliação institucional (nome completo da instituição que está afiliado); c) indicação do departamento e nome oficial da Instituição ao qual o trabalho deve ser atribuído; d) nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente; e) fontes de auxílio à pesquisa.

2. Resumo e Abstract: resumo em português e abstract em inglês, de não mais que 250 palavras. Para os artigos originais, os mesmos devem ser estruturados, destacando o(s) objetivo(s) do estudo, método(s), resultado(s) e a(s) conclusão (ões). Para as demais categorias de artigos, o resumo não necessita ser estruturado, porém deve conter as informações importantes para reconhecimento do valor do trabalho. Especificar cinco descritores, em português e em inglês, que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela BIREME, traduzidos do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. Ensaios Clínicos: ao final do resumo indicar o número de registro onde o trabalho está cadastrado.

3. Texto: a) Artigo Original: devem conter: Introdução, Objetivo(s), Método(s), Resultado(s), Discussão, Conclusão (ões) e Referências. O trabalho deverá ter no máximo 4.000 palavras (incluindo as referências), autores até seis, tabelas, ilustrações e fotos até sete e conter até 30 referências; b) Artigo Especial: devem ter a mesma estrutura dos artigos originais, porém poderão ser submetidos somente a convite ou inclusão nesta categoria após análise do editor; c) Artigo de Revisão: revisões narrativas abordando tema de importância para a área. Deverá ter até 5.000 palavras (incluindo as referências), tabelas, ilustrações e fotos até o número de sete e no máximo 60 referências; d) Artigo de Atualização: sobre um tema, um método, um tratamento, etc., devendo conter um breve histórico do tema, seu estado atual de conhecimento e as razões do trabalho, métodos de estudo (fontes de consulta, critérios de seleção), hipóteses, linhas de estudo, etc. Critérios idênticos ao artigo de revisão; e) Relato de Caso: deve conter: Introdução, com breve revisão da literatura, relato do caso, os resultados importantes para o diagnóstico, evolução, discussão, conclusão e referências. Deverá ter no máximo 1.800 palavras, tabelas, ilustrações e fotos até o número de duas, autores até quatro com 10 referências; f) Carta ao Editor: máximo de 1000 palavras (incluindo referências), com três autores, contendo no máximo duas ilustrações; g) Imagem em Hematologia Clínica: máximo de 100 palavras, uma ou duas imagens no máximo, até três autores e três citações em

referências; h) Comentário Científico: esta contribuição só será aceita por convite do Editor, que orientará a forma de envio do manuscrito.

4. Agradecimentos: devem ser dirigidas a colaboradores que mereçam reconhecimento, mas que não justificam suas inclusões como autores, como apoio financeiro ou auxílio técnico, recebidos na elaboração do trabalho.

5. Referências: em todas as categorias de artigos, as referências citadas devem ser numéricas e inseridas segundo a ordem de entrada no texto. A apresentação deverá estar baseada no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” atualizado em 2009, conforme exemplos abaixo: os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journals Indexed in Index Medicus da National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite todos os autores, se houver até seis e após o sexto acrescente a expressão et al.

Exemplos de referências:

- Documentos impressos

Artigos de Periódicos: Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007; 47(4):636-43.

Livros: Chalmers J. Clinician’s manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997. 249 p.

Capítulos de livros: F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. *Non-Hodgkin’s Lymphomas*. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.

Anais: Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak N. Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatitis B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 19º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 26º Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais.p.103.

Teses: Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.

- Documentos Eletrônicos

Artigos de Periódicos: Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfuss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet] 2010 [citado 2010 Jun 10]; 32(1): 23-8. Disponível em: www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf

Livros: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations*. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. [cited 2010 Jun 10]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm

Ilustrações e fotos: Devem ter pelo menos 1000 dpi de resolução. Figuras coloridas devem ser em CMYK e serão publicadas em cores somente se for essencial. Devem estar no formato TIFF, JPG ou CDR. Não inserir as figuras dentro do texto. Enviar separadamente.

Tabelas e Quadros: Devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos e citadas no texto em ordem numérica. Se a tabela requerer símbolos especiais, deve ser enviada como uma imagem em um arquivo TIFF ou JPG, em alta resolução.

Submissão:

A submissão do manuscrito deve ser feita obrigatoriamente na forma eletrônica no site da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Journal of Hematology and Hemotherapy, www.rbhh.org. No link de submissão www.sgponline.com.br/rbhh/sgp, existem informações de auxílio e é imprescindível o preenchimento do documento de transferência de direitos autorais para a Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (Journal of Hematology and Hemotherapy).

O documento deve ser assinado por todos os autores e encaminhado a secretaria da revista pelo e-mail brazilbloodjournal@yahoo.com.br. Os autores também devem preencher e enviar a declaração de conflito de interesse.

É de responsabilidade dos autores a obtenção de carta de permissão para a reprodução de algum material incluso no trabalho, que porventura tenha sido publicado e ficará arquivado eletronicamente.

O editor poderá publicar manuscritos que não estejam exatamente nas instruções após avaliação criteriosa sempre voltada para o interesse e progresso da RBHH/JHH.

Envio de correspondência:

Ao Editor Milton Artur Ruiz

Rua Catarina Nucci Parise, 760 - Jardim Vivendas 15090-470 São Jose do Rio Preto, SP, Brasil

brazilbloodjournal@yahoo.com.br

Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

Rua Catarina Nucci Parise, 760, Jardim Vivendas São José do Rio Preto - SP, CEP 15090-470

Telefone: (17) 3226-7091



brazilbloodjournal@yahoo.com.br

V ARTIGO ORIGINAL**Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia****Trabalhos Originais****TRATAMENTO CONSERVADOR DO HEMANGIOMA INFANTIL
COM PROPRANOLOL: RESULTADOS DE UMA COORTE AOS 12
MESES DE SEGUIMENTO****CONSERVATIVE TREATMENT OF INFANTILE HEMANGIOMA
WITH PROPRANOLOL: RESULTS OF A COHORT FOLLOW UP TO
12 MONTHS**

Autores: Andréa Lenir Bastos Nery ¹, Rosana Cipolotti ²

Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe (UFS)

1. Graduanda em Medicina, UFS
2. Médica Hematologista Pediátrica, Doutora em Medicina, professora associada do Departamento de Medicina, UFS

Endereço para correspondência: andrealbn@yahoo.com.br

Andréa Lenir Bastos Nery

Rua Domício Fraga, nº 941, bairro Grageru, CEP: 49025-420, Aracaju-SE

Telefone: (79) 9133-9780

RESUMO

Objetivos: Avaliar prospectivamente a eficácia terapêutica com propranolol em crianças portadoras de hemangioma infantil (HI), identificar eventuais efeitos adversos relacionados ao uso do propranolol e determinar a proporção de recorrência do hemangioma após o término do tratamento. **Métodos:** Delineamento longitudinal prospectivo, sendo os resultados apresentados de forma descritiva. A amostra foi composta por crianças com diagnóstico clínico de HI em qualquer localização e de qualquer tamanho. Realizada a documentação fotográfica inicial, os pacientes elegíveis utilizaram propranolol, 2 mg/kg de peso corporal por dia, em 3 tomadas diárias. Não havendo alterações após sete dias de tratamento a dose diária foi aumentada para 3 mg/kg/dia. Os retornos foram mensais e as tomadas fotográficas, bimensais. Após seis meses de uso, se a lesão se mantivesse estável por pelo menos dois registros fotográficos (quatro meses), a droga era suspensa, e o seguimento prosseguia até o 12º mês, com tomadas fotográficas bimensais. Caso houvesse aumento da lesão residual o propranolol era reintroduzido e o seguimento prosseguia inalterado. Os resultados eram avaliados através de registros fotográficos, feitos por três observadores independentes, e pelas impressões dos responsáveis. **Resultados:** Foram avaliadas dez crianças, Observou-se redução do HI em todas elas, avaliada tanto pelas imagens quanto pelas impressões dos responsáveis. Após interrupção do tratamento o HI voltou a crescer em um caso, sendo a medicação reintroduzida, estando a paciente ainda sob acompanhamento. Não foram observados efeitos colaterais com a terapêutica em vigor. **Conclusão:** A terapêutica do HI com o propranolol mostrou-se eficaz e segura na amostra estudada. Após a interrupção da medicação houve crescimento da lesão em um caso (10%). **Descritores:** hemangioma infantil, tratamento, propranolol.

ABSTRACT

Objectives: To prospectively evaluate the therapeutic efficacy of propranolol in children with infantile hemangioma (IH), identify any adverse effects related to the use of propranolol and determine the proportion of recurrence of hemangioma after the end of treatment. **Methods:** Study design was a prospective, the results being presented descriptively. The sample was composed of children diagnosed with IH in any location and any size. Photographic documentation performed, the patients eligible used propranolol 2 mg / kg of body weight per day in three daily doses. No change after seven days of treatment the daily dose was increased to 3 mg / kg / day. The returns are monthly and snapshots, bimonthly. After six months of use, whether the lesion remained stable for at least two photographic records (four months), the drug was discontinued, and follow-up continued until the 12th month, bimonthly snapshots. If there was residual lesion increased propranolol was reintroduced and continued follow-up unchanged. The results were evaluated through photographic records made by three independent observers, and the impressions of those responsible. **Results:** Ten children, observed reduction of HI in all of them, evaluated the images as the impressions of those responsible. After discontinuation of the IH grew in one case, the medication being reintroduced, with the patient still under monitoring. No side effects were observed with the therapeutic effect. **Conclusion:** The treatment of IH with propranolol was effective and safe in the sample. After stopping the medication was no growth of the lesion in one case (10%). **Descriptors:** infantile hemangioma, treatment, propranolol.

TRATAMENTO CONSERVADOR DO HEMANGIOMA CAVERNOSO INFANTIL COM PROPRANOLOL: RESULTADOS DE UMA COORTE AOS 12 MESES DE SEGUIMENTO

INTRODUÇÃO

Hemangioma infantil (HI) é um tumor vascular benigno, mais comum no primeiro ano de vida, decorrente de distúrbios no processo da angiogênese, composto por células endoteliais vasculares hiperplásicas e hipertróficas com capacidade de proliferação, regressão e involução¹. Apresenta uma incidência de até 12% em crianças caucasianas no primeiro ano de vida², havendo predomínio no sexo feminino^{3,4}. Localizam-se em sua maioria em áreas de cabeça e pescoço, seguido de tronco e extremidades⁵.

Ainda não existe um consenso sobre a patogênese do HI. As hipóteses incluem desde alterações intrínsecas de origem placentárias, passando por resposta inadequada das células endoteliais aos fatores estimuladores e inibidores da angiogênese, à modulação hormonal materna e aos defeitos clonais nos precursores das células endoteliais, podendo, ainda estar associados a fatores extrínsecos que criam um ambiente propício ao seu desenvolvimento^{6,7}.

A ressonância magnética, atualmente, é o exame de maior especificidade e sensibilidade para diagnosticar o HI, sendo o método de escolha a ser utilizado em situações de dúvida^{8,9}. Recentemente o antígeno *erythrocyte-type glucose transporter protein* (GLUT1), presente em todas as fases evolutivas do hemangioma, foi descrito como um marcador específico para o diagnóstico do HI¹⁰.

Na maioria dos casos a conduta é expectante, já que as lesões frequentemente apresentam regressão completa. Aquelas que apresentam complicações, como acometimento visual, obstrução das vias aéreas, obstrução do conduto auditivo e do reto, insuficiência cardíaca, hemorragias, ulceração, infecção, disfunção ou desfiguração, necessitam de tratamento^{11,12}, o qual pode ser clínico ou cirúrgico.

Não há um padrão ouro no tratamento do hemangioma. O tratamento clínico disponível na atualidade inclui o uso de corticoterapia sistêmica, intralesional ou tópica, laser, crioterapia, interferon-alfa recombinante, quimioterapia e embolização arterial e mais recentemente o propranolol^{11,13-15}. Ao tratar uma criança com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva e hemangioma nasal com o propranolol, Léauté-Labrèze e colaboradores¹⁶ observaram regressão do hemangioma. Publicaram então em 2008 um estudo no *New England Journal of Medicine*¹⁶ no qual apresentaram resultados do uso do propranolol na dose de 2mg/kg/dia a 3mg/kg/dia para o tratamento do HI, obtendo boa resposta terapêutica e poucos efeitos colaterais.

Por ser uma droga cujo uso no tratamento do HI é relativamente recente, o presente estudo se faz necessário para avaliar prospectivamente a eficácia terapêutica com propranolol em crianças portadoras de HI, identificando eventuais efeitos adversos relacionados ao seu uso, além de determinar a taxa de recorrência após o término do tratamento.

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e no Hospital de Urgências de Sergipe – HUSE. A coleta de dados foi realizada de novembro de 2012 a junho de 2013, após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisas com

Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. O delineamento foi longitudinal prospectivo, sendo os resultados apresentados de forma descritiva.

A população de estudo foi composta por crianças com diagnóstico clínico de HI em qualquer localização e de qualquer tamanho, cujos responsáveis concordassem em participar do estudo. Os pacientes, incluídos de forma consecutiva, obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: a) Hemangioma cavernoso; b) Ausência de redução espontânea da área afetada; c) Nenhum tratamento prévio; d) Acometimento orifical, área exposta a trauma ou comprometimento estético.

Os pacientes foram incluídos por encaminhamento dos serviços de pediatria, hematologia pediátrica, cirurgia pediátrica, cirurgia vascular e cirurgia plástica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, e do serviço de oncologia pediátrica do Centro de Oncologia de Sergipe Dr. Oswaldo Leite.

Após verificação do diagnóstico e do preenchimento dos critérios de inclusão, os responsáveis foram esclarecidos a respeito dos procedimentos e convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Realizada a documentação fotográfica inicial, os pacientes elegíveis colheram hemograma e glicemia de jejum em sangue venoso, e, após verificação do resultado, utilizou o propranolol, em uma dose inicial de 2 mg por quilograma de peso corporal por dia, divididos em 3 tomadas diárias. A primeira reavaliação ocorreu após sete dias de uso e, não havendo alterações, a dose diária foi aumentada para 3 mg/kg/dia. A partir de então os retornos foram mensais e as tomadas fotográficas, bimensais.

Após pelo menos seis meses de uso, quando se verificou que a lesão se manteve estável por pelo menos dois registros fotográficos (quatro meses), a droga foi suspensa, e o seguimento prosseguiu com tomadas fotográficas bimensais.

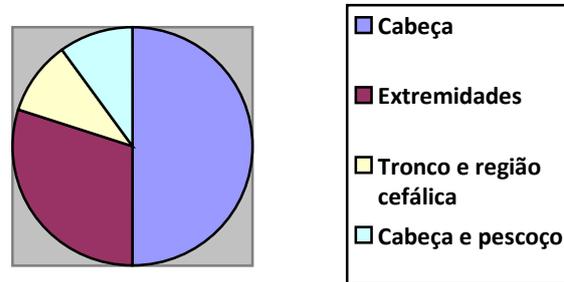
Neste período foram estudadas as seguintes variáveis: Impressão do responsável (reduziu – sim ou não); Impressão de três observadores independentes, não participantes da pesquisa (reduziu – sim ou não); Impressão do responsável e dos observadores independentes sobre eventual aumento após suspensão do propranolol (aumentou – sim ou não); Efeitos adversos relatados; Impressão geral do responsável e dos observadores independentes sobre o tratamento (favorável – sim ou não).

Estatisticamente, os dados foram apresentados em tabelas e figuras, de forma descritiva.

RESULTADOS

Das dezesseis crianças com HI candidatas ao uso da terapêutica com o propranolol, dez foram elegíveis para o estudo. A idade dos pacientes na primeira consulta variou de sete dias a quatro anos. O grupo estudado foi composto por cinco meninos e cinco meninas, perfazendo uma relação entre os sexos de 1:1. Em relação à idade de aparecimento das lesões, em nove das dez crianças o hemangioma foi observado desde o nascimento, e em apenas um caso a lesão foi evidenciada após um mês de vida. Houve um predomínio de acometimento em região cervicofacial, correspondendo a oito casos (80%), seguido de extremidades, três casos (30%) e tronco, um caso (10%).(Gráfico 1) Lesões múltiplas ocorreram em quatro casos.

Gráfico 1: Localização dos Hemangiomas



Fonte:

Em apenas um caso foi observado que após sete meses da suspensão do tratamento clínico com o propranolol a lesão, ainda que não tivesse aumentado tanto em tamanho quanto em relação ao volume, sua coloração ficou mais intensa, sendo optado pela reintrodução da terapêutica. Nenhum dos pacientes apresentou efeitos adversos ao tratamento com o propranolol.

Os dados clínicos individuais dos pacientes estudados encontram-se na Tabela 1. Em 80% dos casos a genitora afirmou diminuição de volume, tamanho e clareamento das lesões. Em 100% dos casos os observadores foram favoráveis ao tratamento e afirmaram a melhora das lesões com o uso da medicação (Figuras 2,3 e 4).

Tabela 1: Visão geral sobre os parâmetros analisados com a terapêutica do Propranolol

Caso	Sexo	Idade no Início do Tratamento	Localização das lesões	Meses de Acompanhamento	Efeitos Colaterais
1	M	01 semana	Braço Direito	09	Não
2	F	10 meses	Mandíbula e hemitórax direito	04	Não
3	M	04 meses	Lábio inferior e face direita	09	Não
4	F	13 meses	Braço esquerdo	06	Não
5	M	16 meses	Joelho esquerdo	11	Não
6	F	04 meses	Periorbital	07	Não
7	F	19 meses	Cervical	05	Não
8	F	05 meses	Cabeça	05	Não
9	M	07 meses	Cabeça	10	Não
10	M	53 meses	Cabeça	17	Não



Figura 2: Paciente com hemangioma acometendo região periorbitária esquerda submetida a tratamento clínico com propranolol. Pré-tratamento (A). Após uma semana (B). Após 2 meses (C) Após 6 meses (D). Após 2 meses da suspensão do propranolol (E). Após 4 meses de suspensão do propranolol (F). Após 7 meses da suspensão do propranolol (G), sendo então optada pela conduta de reintrodução da terapêutica com o propranolol.



Figura 3: Paciente com hemangioma acometendo joelho esquerdo submetido a tratamento clínico com propranolol. Pré-tratamento (A). Após 2 meses (B). Após 5 meses (C)



Figura 4: Paciente com hemangioma em braço esquerdo submetido a tratamento clínico com propranolol. Pré-tratamento, visão anterior do hemangioma (A). Pré- tratamento, visão posterior do hemangioma (B). Após 2 meses (C). Após 4 meses (D) e (E). Após 7 meses (F). Após 9 meses (G) e (H)

DISCUSSÃO

Devido à inexistência de consenso o melhor tratamento para o HI permanece indefinido. Após Mulliken e colaboradores^{17,18} apresentarem em 1982 uma nova classificação das lesões vasculares, diferenciando-as em hemangiomas e lesões vasculares, as diretrizes de tratamento começaram a ser mais bem estabelecidas.

No presente estudo observou-se, assim como os dados já relatados na literatura, a incidência maior de lesões em região cervicofacial, porém contraditoriamente à literatura esse estudo não revelou predominância de ocorrência do HI no sexo feminino^{3,4} em relação ao masculino.

A descoberta ao acaso do potencial terapêutico do propranolol mostrou-se uma proposta terapêutica bastante promissora e estudos recentes vêm ratificando esses achados empíricos iniciais. Os achados do presente estudo confirmam os resultados favoráveis.

Uma vantagem adicional do propranolol é que a droga apresenta, na dosagem indicada, poucos efeitos colaterais, os quais são contornáveis após a retirada da medicação ou até mesmo espontaneamente.¹⁹

O estudo mostrou resultados bastante favoráveis à utilização da terapêutica com o propranolol, obtendo-se o relato dos pais de amolecimento, redução do tamanho, do volume e clareamento das lesões. Em um caso houve redução importante do HI, com posterior aumento de tamanho depois de dois meses, após doze meses de uso do propranolol o qual foi reintroduzido.

Assim como em estudos anteriores, o propranolol apresentou adequado perfil de segurança, sendo administrado sem referência de nenhum efeito colateral.

Destaca-se que o acompanhamento com documentação fotográfica foi de fundamental importância para a avaliação dos sinais de involução do HI.

Em virtude de muitos estudos estarem sendo publicados demonstrando as altas taxas de respostas e ao baixo risco de efeitos colaterais, muitos centros já adotam o uso do propranolol como tratamento de primeira linha no hemangioma¹⁹.

CONCLUSÃO

Diante dos bons resultados obtidos com a terapêutica do propranolol no HI e dos pequenos efeitos colaterais ocasionados por essa medicação, conclui-se que o propranolol, na dose sugerida, pode ser indicado com segurança a crianças portadoras de HI.

REFERÊNCIAS

1. Enjolras, O. Wassef, M. Chapot, R. Introduction: ISSVA classification. Cambridge University Press. [Online] [Cited: 2009 16-06.]. http://assets.cambridge.org/97805218/48510/excerpt/9780521848510_excerpt.pdf. Acesso em: 03/07/2013
2. Serra, MAS. Soares, FMG. Cunha, Jr. AG. Costa, IMC. Abordagem terapêutica dos hemangiomas cutâneos na infância. *An Bras Dermatol*. 2010; 85: 307-17.
3. Frieden, I.J.; Haggstrom, A.; Drolet, B.A. et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2005;22 (5): 383– 406.

4. Chang, L.C. Haggstrom, A.N. Drolet, B.A. Baselga, E. Chamlin, S.L. Garzon, M.C. et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008;122: 360–367.
5. Léauté-Labrèze, C. Taieb, A. Efficacy of beta-blockers in infantile haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences, *Ann. Dermatol. Venerol.* 135 (2008) 860–862.
6. Boye, E. Jinnin, M. Olsen, BR. Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise. *J Craniofac Surg.* 2009; 20 (Suppl 1): 678-84.
7. Bauland, CG. Van Steensel, MA. Steijlen, P.M. Rieu, P.N. Spauwen, P.H. The pathogenesis of hemangiomas: a review. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117(2):29e-35e.
8. Brown, TJ. Friedman, J. Levy, ML. The diagnosis and treatment of common birthmarks. *Clin Plast Surg.* 1998; 25(4):509-25.
9. Lee, MG. Baker, ME. Sostman, HD. *et al.* The diagnostic accuracy/efficacy of MRI in differentiating hepatic hemangiomas from metastatic colorectal/breast carcinoma: a multiple reader ROC analysis using a jackknife technique. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 905-13.
10. North, PE. Waner, M. Mizeracki, A, Mihm, MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31(1):11-22.
11. Bruckner, AL. Frieden, IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 477-93.
12. Enjolras, O. Mulliken, JB. Vascular cutaneous anomalies in children: malformations and hemangiomas. *Pediatr Surg Int* 1996;11; 290-5.
13. Achauer, BM. Chang, CJ. Vander Kam, V. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 1301-8.
14. Barcellos, J. Barcellos, C. Hemangioma na infancia. *Ver Med St Casa.* 1990; 1: 164-9.
15. Goldenberg, DC. Cristofani LM. Almeida, MTA. Filho, VO. Ferreira, MC. Tratamento dos hemangiomas cutâneos. *Pediatrics (São Paulo).* São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2002. 164p.
16. Léauté-Labrèze, C. Dumas De La Roque, E. Hubiche, T. Boralevi, F. Thambo, JB. Taïeb, A. Propanolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008; 358(24): 2649-51.
17. Mulliken, J.B. Glowacki, J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412-20.
18. Finn, M.C. Glowacki, J. Mulliken, J.B. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983; 18(6): 894-99.

19. Holmes, WJ. Mishra, A. Gorst, C, et al. Propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125:420-1