

EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DE HEMANGIOMAS UTILIZANDO DOSES FIXAS DE PROPRANOLOL EM COMPRIMIDO INDEPENDENTEMENTE DO GANHO DE PESO DA CRIANÇA: RELATO DE CASO

Effectiveness of fixed doses of propranolol in the treatment of hemangiomas regardless of child's weight gain: a case report

Jaime Anger^{a,*} , Eduardo Mesquita de Oliveira^a , José Gabel^b 

RESUMO

Objetivo: Apresentar a experiência com a utilização de propranolol em doses fixas, em forma de comprimido, para o tratamento de hemangiomas.

Descrição do caso: Dois casos ilustrativos de portadores de hemangiomas com menos de seis meses de idade são descritos. O início de tratamento ocorreu nos anos de 2010 e 2011 com seguimento até agosto de 2017. Os pacientes foram tratados com doses fixas iniciais calculadas com limite máximo de 3 mg/kg/dia, divididas em duas doses diárias, sempre com quantidades múltiplas de 5 mg. Os comprimidos de 10 mg ou a sua metade eram macerados e diluídos em 3 mL de água. As doses não foram mais alteradas. Esse uso foi decorrente da ausência da forma líquida de propranolol em 2009, quando começamos a utilizar esse tratamento, sendo então apenas disponíveis comprimidos de 10, 40 e 80 mg. Os pacientes obtiveram melhora acentuada nos primeiros 60 dias e remissão completa posteriormente.

Comentários: É possível o uso de comprimidos de 10 mg, apesar de resultar numa dose não exata, como a calculada por kg/peso. A manutenção da mesma dose, mesmo com aumento progressivo de peso, pode evitar o efeito rebote e diminuir o índice de complicações.

Palavras-chave: Hemangioma; Propranolol; Efeito rebote; Criança.

ABSTRACT

Objective: To present the outcomes of fixed doses of propranolol tablets for the treatment of hemangiomas.

Case description: Two illustrative cases of hemangioma in infant patients younger than six months old are described. Treatments were started in 2010 and 2011 and were monitored until August 2017. Patients were treated with fixed doses, initially calculated based on the upper limit of 3 mg/kg/day and administrated in two daily doses rounded down to the nearest multiple of five milligrams. Dosage was not adjusted to patients' weight gain. The tablets were crushed and then diluted in a maximum amount of 3 mL of water. This procedure was necessary because propranolol was not available in oral solution in 2009, when dosages available in the Brazilian market were 10, 40 and 80 mg. Both patients presented significant improvement in the first 60 days and were in complete remission by the end of the treatment.

Comments: It is possible to treat patients with Propranolol 10 mg tablets, even though the dosage is not as precise as when calculated according to patients' weight. The maintenance of a fixed dose, ignoring the patient's progressive weight gains, helps avoiding the rebound effect and decreases complications.

Keywords: Hemangioma; Propranolol; Rebound effect; Child.

*Autor correspondente. E-mail: anger@uol.com.br (J. Anger).

^aHospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

^bProjeto Einstein na Comunidade Paraisópolis, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 11 de outubro de 2017; aprovado em 28 de janeiro de 2018; disponível on-line em 07 de maio de 2019.

INTRODUÇÃO

Hemangiomas classificados como hemangiomas da infância¹ são anomalias vasculares caracterizadas pela proliferação de células endoteliais que surgem após o nascimento e crescem progressivamente durante o primeiro ano de vida. Em mais de 95% dos casos, sofrem um processo de regressão, que pode ser rápido ou prolongar-se até os 10 anos de idade. Entretanto, mesmo sendo de pequenas dimensões, podem provocar complicações.¹ Em 2008 se relatou o tratamento com propranolol por via oral, e sua eficácia foi comprovada por múltiplos autores, sendo atualmente a opção inicial de tratamento.²

A dose de propranolol, no relato pioneiro de Léauté-Labrèze, foi de 2 mg/kg/dia, dividida em duas doses, para evitar complicações. Entretanto esse mesmo autor, em 2015,³ após extensa revisão de casos, recomendou a dose de 3 mg/kg/dia por um período de seis meses e citou a possibilidade de efeito rebote após a interrupção do tratamento, fato descrito também por outros pesquisadores.^{4,5} Apesar disso, relatos recentes indicam que doses menores, de até 0,5 mg/kg/dia, podem também ser efetivas.^{6,7}

Em nosso serviço, utilizamos o propranolol como tratamento de referência nos hemangiomas da infância desde 2009, com dose inicial de 3 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas, porém o cloridrato de propranolol só está disponível na forma de comprimidos de 10, 40 e 80 mg. Na maioria das crianças, o tratamento foi iniciado em idade inferior a seis meses e com peso abaixo de 10 kg. Consequentemente, as doses totais diárias calculadas variavam entre 15 e 20 mg de propranolol, o que resultou no uso de comprimido de 10 mg, inteiro ou repartido ao meio, macerado em água. O comprimido não pode ser dividido mais de duas vezes, com risco de erro da dose, e o seu conteúdo, uma vez fragmentado e diluído em água, pode não se dissolver de maneira homogênea na solução, resultando em erros de dose. Por essa razão, passamos a utilizar somente doses múltiplas de 5 mg, maceradas e diluídas em 3 mL de água. A dose calculada final sempre deveria ser menor que 3 mg/kg/dia.

Na maioria dos pacientes tratados em nosso serviço, os sinais de melhora surgiram entre 40 e 60 dias após o início de tratamento, o que está de acordo com o descrito por diversos autores. Nesse período de melhora, ainda se manteve a dose inicial calculada. A dificuldade de ajustar continuamente a dose com o aumento de peso das crianças, resultado do uso de comprimidos, nos deu a oportunidade de observar que ocorria a melhora continuada do quadro clínico, apesar da estagnação e do aumento da discrepância das doses. Isso resultou na fixação da dose, independentemente do crescimento ponderal. Foi observado que, mesmo assim, as doses variaram conforme o intervalo das doses propostas na época pelos diversos autores, ou seja, entre 1 e 3 mg/kg/dia.

Neste artigo, relatamos nossa experiência, ilustrada com o relato da evolução de dois casos com o tratamento completado e com a remissão total dos hemangiomas.

DESCRIÇÃO DO CASO

O caso 1 foi o de uma paciente do sexo feminino nascida em 10 de fevereiro de 2011 com 4.600 g. Ela apresentava mancha vermelha na pele de 2 cm, na região do epigástrico. Após três semanas de vida, a mancha teve rápido crescimento de sua extensão, atingindo área de 13 × 8 cm (Figura 1A). Após avaliação cardiológica, foi iniciado o tratamento com propranolol aos 138 dias de idade. A criança pesava, na ocasião, 6.070 g. A dose de propranolol administrada foi: 10 mg pela manhã e 5 mg à noite, ou seja, 2,5 mg/kg/dia. A regressão do hemangioma foi verificada no segundo retorno, após 54 dias de tratamento (Figura 1B). O tratamento com propranolol foi interrompido com 427 dias de idade e peso de 8.800 g, quando a criança recebia dose de 1,7 mg/kg/dia. A remissão completa do hemangioma ocorreu ao redor dos 4 anos de idade. Não houve intercorrências relacionadas ao tratamento (Figura 1C).

O caso 2 foi o de uma paciente do sexo feminino nascida em 10 de maio de 2010 com 3.200 g. A paciente apresentava com

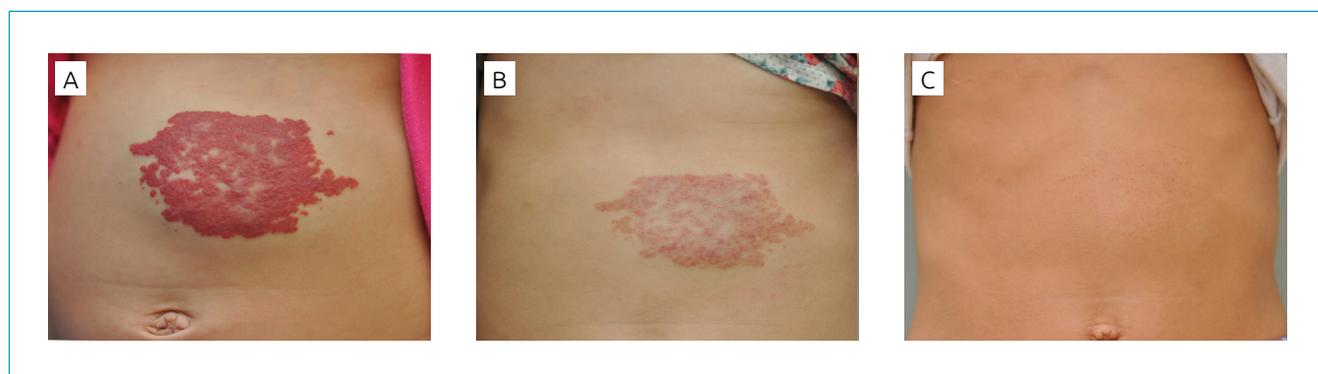


Figura 1 Paciente 1: Região abdominal (A) antes do início de tratamento; (B) 60 dias de tratamento; (C) seis anos de idade.

duas semanas de vida mancha no antebraço esquerdo de rápido crescimento. Essa mancha atingiu dimensão de 8 × 5 cm após quatro semanas de idade (Figura 2A). Após avaliação cardiológica, foi iniciado o tratamento com 128 dias de vida. Nessa época a criança pesava 5.060 g. A dose de propranolol administrada foi: 10 mg pela manhã e 5 mg à noite, ou seja, 3,0 mg/kg/dia. O início de melhora foi observado no retorno com 42 dias de tratamento. O propranolol foi interrompido com 397 dias. Nesse momento, a paciente pesava 8.080 g e recebia a dose de 1,9 mg/kg/dia. A remissão completa ocorreu com 18 meses de vida. Não houve intercorrências relacionadas ao tratamento (Figura 2B).

COMENTÁRIOS

O tratamento dos hemangiomas com betabloqueadores por via oral mostrou ser efetivo,⁸ o que foi comprovado por múltiplas séries de casos relatados,⁸ sendo o mais utilizado o cloridrato de propranolol. O índice de complicações é relativamente baixo e, na maioria das crianças, não ocasiona a interrupção do tratamento.^{3,8,9}

Dessa experiência recente descrita, alguns tópicos ainda não ficaram claros, como a posologia para o tratamento e como evitar

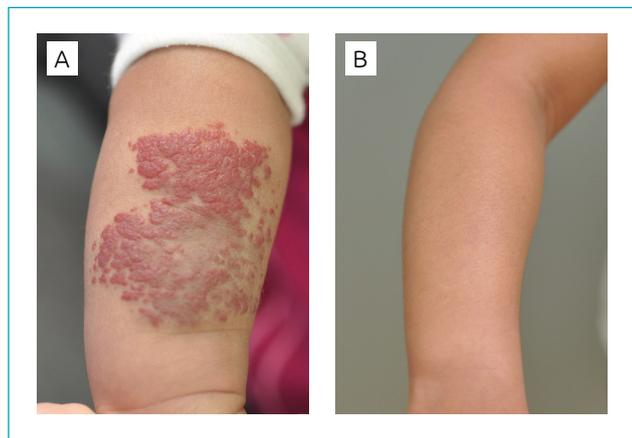


Figura 2 Paciente 2: antebraço esquerdo (A) no dia de início de tratamento; (B) aspecto com 5 anos de idade com remissão total do hemangioma.

o efeito rebote.³ Não há consenso sobre a dose ideal. Os relatos com grupos maiores de pacientes indicam a quantidade de 1 a 3 mg/kg/dia. Alguns autores apontam dosagens iniciais mais baixas, que aumentam até atingir a dose de manutenção.⁸

Ao rever os casos por nós tratados, verificamos que a maioria era menor de um ano de vida e a variação de peso era de 5 a 7 kg, o que possibilitava o uso de comprimido de 10 mg inteiro ou pela metade, dividido em duas doses diárias. Isso significa que as doses não foram exatas como o pretendido, mas que foram efetivas, como demonstrado nesses dois relatos, em que as doses se mantiveram no intervalo entre 1,8 e 3,0 mg/kg/dia.

A inexistência no mercado de solução líquida, que possibilitaria a dosagem com variação de 1 mg e uma dose coerente com a dose calculada, resultou na manutenção forçada das mesmas doses, já que o incremento de um comprimido inteiro de 10 mg ou de sua metade (5 mg) resultaria em hiperdosagem. O aumento do peso e a diminuição relativa da dose foram coincidentes com a melhora do quadro, salientando que em nenhum paciente foi ultrapassada a dose de 3 mg/kg/dia e, em nenhum caso, a interrupção se deu em dose menor que 1 mg/kg/dia, provavelmente evitando o efeito rebote que poderia ocorrer por uma eventual retirada abrupta em doses altas, fato já observado no serviço quando do uso de interferon no tratamento de hemangiomas complicados.¹⁰

Portanto, é possível o uso de propranolol em forma de comprimidos de 10 mg, apesar de resultar em dose não exata, como a calculada por kg de peso e por dia. A manutenção da mesma dose, mesmo com aumento progressivo de peso, pode evitar o efeito rebote e deve diminuir o índice de complicações. Iniciar e manter a posologia até o fim simplifica o atendimento.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Kollipara R, Dinneen L, Rentas KE, Saettele MR, Patel SA, Rivard DC, et al. Current classification and terminology of pediatric vascular anomalies. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:1124-35.
2. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358:2649-51.
3. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372:735-46.
4. Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, Colona V, Diallo A, Boralevi F, et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol*. 2013;169:1252-6.

5. Shehata N, Powell J, Dubois J, Hatami A, Rousseau E, Ondrejchak S, McCuaig C. Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:587-91.
6. Tan CE, Itinteang T, Leadbitter P, Marsh R, Tan ST. Low-dose propranolol regimen for infantile haemangioma. *J Paediatr Child Health.* 2015;51:419-24.
7. Zaher H, Rasheed H, Hegazy RA, Hegazy RA, Abdelhalim DM, Gawdat HI. Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Dermatol.* 2011;21:558-63.
8. Lou Y, Peng WJ, Cao Y, Cao DS, Xie J, Li HH. The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:44-57.
9. Menezes MD, McCarter R, Greene EA, Bauman NM. Status of propranolol for treatment of infantile hemangioma and description of a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120:686-95.
10. Anger J, Carneiro RG, Pinus J, Ernesto JM, Faiwichow G. The rebound effect in the treatment of complex hemangioma with interferon alpha 2A. *Sao Paulo Med J.* 1998;116:1826-8.