

AVANÇOS NO TRATAMENTO DE HEMANGIOMAS INFANTIS: PROPANOLOL E ATENOL EM FOCO

Advances in the Treatment of Infantile Hemangiomas: Propranolol and Atenolol in Focus

Pedro Lucas Borges Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7378-1951>

Graduando em Medicina

Cursando no Centro Universitário de Goiatuba-Unicerrado

E-mail: pedroslucas@hotmail.com

Eduarda Moura dos Santos

Graduanda em Medicina

Cursando no Centro Universitário de Goiatuba

E-mail: eduarda.santos@alunos.unicerrado.edu.br

Camila da Silva Ruiz

ORCID: 0009-0002-0524-3944

Graduanda em Medicina

Cursando no Centro Universitário de Goiatuba

E-mail: camila.ruiz@alunos.unicerrado.edu.br

Bianca Barbosa Donzeli

ORCID: 0009-0003-6114-2803

Graduanda em Medicina

E-mail: biancadonzeli07@gmail.com

Maria Flávia Rigonato Lima

ORCID: 0009-0004-4666-6067

Graduanda em Medicina

Cursando no Centro Universitário de Goiatuba

E-mail: mariaflaviarigonato10@gmail.com

Isabela Felipe Ribeiro

ORCID: 0009-0004-1503-3988

Graduanda em Medicina

Cursando no Centro Universitário de Goiatuba

E-mail: isabelafribeiro08@gmail.com

Ana Vitória Caetano Vilela

ORCID: 0009-0008-7151-1277

Graduanda em Medicina

Cursando no Centro Universitário de Goiatuba

E-mail: anavitoriacetano1@gmail.com

Gustavo de Souza Pedro

ORCID: 0009-0008-7592-1273

Graduando em Medicina

Cursando no Centro Universitário de Goiatuba

E-mail: gustavosouzapedro@outlook.com

RESUMO

Introdução: Hemangiomas infantis (HI) são os tumores mais comuns da infância, afetando 4% a 5% das crianças. Embora benignos, podem causar complicações como ulceração e sangramentos. O tratamento com propranolol se destaca, devido às suas propriedades vasoconstritoras. O atenolol, outro beta-bloqueador, tem sido estudado como alternativa, mas suas diferenças em relação à eficácia e segurança ainda precisam ser avaliadas. **Objetivos:** Avaliar os avanços no tratamento dos hemangiomas infantis com propranolol e atenolol, comparando suas eficácias e perfis de segurança. **Metodologia:** Revisão bibliográfica realizada nas bases PubMed, Scielo, Embase e MedLine. Foram incluídos estudos originais e revisões publicados em inglês, sobre propranolol e atenolol no tratamento de HI, nos últimos 20 anos. A análise final incluiu 8 artigos selecionados. **Resultados e Discussão:** O propranolol apresentou uma taxa de resposta de 73,3%, superior à do atenolol (85,4%). Contudo, o propranolol teve mais efeitos adversos, como agitação e dificuldades respiratórias. O atenolol, com menor incidência de efeitos no sistema nervoso central, demonstrou ser uma opção segura quando o propranolol não é viável. A escolha do tratamento depende de fatores individuais, como tolerabilidade e contraindicações. **Conclusão:** Embora o propranolol continue sendo o padrão no tratamento de HI, o atenolol é uma alternativa eficaz, especialmente em pacientes com dificuldades de tolerar o primeiro. Mais estudos são necessários para otimizar as abordagens terapêuticas, ajustando doses e tempos de tratamento para melhor individualização.

Palavras-chave: Hemangiomas infantis; Propranolol; Atenolol; Tratamento medicamentoso;

INTRODUÇÃO

Os hemangiomas infantis (HI) são os tumores mais comuns da infância e, embora sejam benignos, podem levar a complicações como danos permanentes aos tecidos, ulceração, infecção, sangramento, impacto funcional e dor. Diante disso, embora a prevalência exata de HI ainda seja incerta devido às variações históricas nas convenções de nomenclatura, estima-se que aproximadamente 4% a 5% das crianças sejam afetadas, com maior incidência em meninas e indivíduos caucasianos (Kilcline e Frieden, 2008).

Nesse sentido, a evolução natural do hemangioma infantil (HI) apresenta características peculiares. Na maioria dos casos, essas lesões surgem nas primeiras semanas de vida, embora cerca de 30% possam estar presentes desde o nascimento. O HI passa por um período de rápida proliferação ao longo do primeiro ano, seguido de uma fase de regressão que ocorre durante a infância. Essas duas fases permitem a diferenciação clínica entre o HI e as malformações vasculares, uma vez que, ao contrário destas, o HI exibe tanto crescimento progressivo quanto involução. Além disso, após o primeiro ano de vida, há uma transição gradual da fase de proliferação para a de involução, durante a qual o HI evolui de uma composição predominantemente celular para uma predominantemente vascular (Mulliken e Enjolras, 2004; Waner e Suen, 1999).

Ademais, apesar de uma patologia complexa, o tratamento medicamentoso com propranolol tem se destacado no manejo de hemangiomas infantis, especialmente devido às suas propriedades de vasoconstrição. Dessa forma, o propranolol, ao agir como antagonista dos receptores Beta-adrenérgicos, inibe a vasodilatação mediada pela adrenalina, resultando em vasoconstrição nos vasos sanguíneos que irrigam as lesões. Dessa maneira, o fluxo sanguíneo das lesões é significativamente reduzido, o que contribui para a diminuição do tamanho e da vascularização dos hemangiomas (Taalat et al., 2012).

Diante do pressuposto, esta revisão bibliográfica tem o objetivo de avaliar os avanços no tratamento dos hemangiomas infantis, com foco nos beta-bloqueadores propranolol e atenolol, outro beta-bloqueador recentemente estudado para essa condição. O atenolol, embora também atue nos receptores Beta-adrenérgicos, tem mostrado efeitos diferentes em relação ao propranolol, principalmente no que se refere à eficácia clínica e aos perfis de segurança (Ji et al., 2021). Sendo assim, este estudo busca apresentar os avanços, vantagens e limitações de tais escolhas terapêuticas, bem como discutir os

efeitos adversos, com o intuito de fornecer uma visão abrangente dessas opções de tratamento.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica que foi realizada por meio de uma pesquisa nas publicações científicas disponíveis nos últimos 20 anos. Foi utilizado as bases de dados de artigos científicos como PubMed, Scielo, Embase e MedLine. Os critérios de inclusão foram os seguintes: (1) estudos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares; (2) estudos escritos em inglês; (3) estudos que abordem acerca do propranolol e atenolol no tratamento dos HI e (4) estudos que contribuíram de forma abrangente nos avanços dessas terapias medicamentosas.

Os critérios de exclusão foram usados para eliminar estudos que não se adequavam aos objetivos específicos dessa revisão. Foram excluídos estudos não revisados por pares, aqueles estudos que não apresentavam o idioma em inglês, além de estudos como relatórios de caso, editoriais, comentários e estudos com foco mais abrangente em outros betabloqueadores. Os termos de pesquisa se deram por meio de uma combinação usando os operadores booleanos (*AND*, *OR*) para aumentar a sensibilidade de busca, foi incluído as palavras-chaves como “Hemangiomas infantis”, “Propranolol”, “Atenolol” e “Tratamento medicamentoso”.

Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados conforme os critérios de inclusão e exclusão. Artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão foram selecionados para a leitura completa, enquanto aqueles que não atenderam aos critérios foram descartados. A amostra final inclui 8 artigos com base nos critérios mencionados.

TÍTULO DO ESTUDO SELECIONADO	ANO DO ESTUDO
Oral atenolol compared to oral propranolol for infantile hemangioma	2023
Should Propranolol Remain the Gold Standard for Treatment of Infantile Hemangioma? A systematic Review and Meta-Analysis of Propranolol Versus Atenolol	2022

Efficacy and Safety of Propranolol vs Atenolol in Infants with Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial	2021
Efficacy and safety of oral atenolol for the treatment of infantile haemangioma: A systematic review	2019
Atenolol Treatment for infantile haemangioma	2017
Propranolol therapy for infantile hemangioma: our experience	2017
Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma	2016
Propranolol treatment of infantile hemangioma: clinical and radiologic evaluations	2012

Tabela 1: Caracterização dos estudos selecionados

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O propranolol continua sendo considerado uma opção de tratamento superior, com uma taxa de resposta completa significativamente maior quando comparada ao atenolol, como relatado em uma análise sistemática que envolveu um número considerável de participantes (cerca de 669) em vários estudos (Chen et al., 2013). A eficácia do propranolol foi documentada em outros estudos, mostrando uma taxa de resposta completa de aproximadamente 73.3%, em comparação com 85.4% observada para o atenolol (Wang et al., 2019). Nesse interim, isso reforça a noção de que o propranolol é mais eficaz para promover a involução do hemangioma. No entanto, outros estudos, como o de Ji et al. (2016), indicam que o atenolol pode oferecer uma eficácia clínica comparável, especialmente em contextos específicos onde o propranolol é contraindicado ou mal tolerado pelos pacientes.

Apesar disso, no estudo de Ji et al. (2016), foi observado que o atenolol, apesar de ser eficaz, tem uma taxa de recorrência ligeiramente superior após a descontinuação do tratamento, com 11% para o atenolol versus 14,1 % para o propranolol, apontando para a necessidade de considerar as características do paciente e a duração do tratamento como fatores determinantes.

Nessa conjuntura, a segurança do tratamento com propranolol versus atenolol tem sido uma questão central nos estudos mais recentes. Embora o propranolol seja o padrão

ouro no tratamento de hemangiomas infantis, vários estudos documentaram um número substancialmente maior de eventos adversos quando comparada ao atenolol (Wang et al., 2019). Em uma análise de segurança que envolveu uma vasta amostra, foi encontrado que o propranolol estava associado a eventos de agitação e reatividade brônquica em taxas significativamente mais altas do que o atenolol, com odds ratio de 2.7 para os eventos adversos em geral (Chen et al., 2023).

Além disso, o propranolol foi descrito como um bloqueador não seletivo beta, o que pode ser parcialmente responsável pelos efeitos adversos mais pronunciados, especialmente nos sistemas respiratório e nervoso central, manifestando sinais como agitação e também dificuldade de dormir (Ji et al., 2016). Por outro lado, o atenolol, um beta-bloqueador seletivo Beta-1, foi apontado como tendo menos eventos adversos relacionados ao sistema nervoso central, como distúrbios no sono (Wang et al., 2019). Isso é relevante considerando que o atenolol é frequentemente tolerado por pacientes que experimentam efeitos adversos com o propranolol, como evidenciado no estudo de Ji et al. (2016), onde 90.9% dos pacientes que trocaram para o atenolol apresentaram boa resposta clínica após a mudança de medicação.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que, embora o propranolol seja a terapia de primeira linha e mais eficaz para o tratamento de hemangioma infantil, o atenolol representa uma alternativa terapêutica válida, especialmente em casos onde o propranolol não é indicado devido a efeitos adversos. O propranolol mostra uma taxa de resposta superior, com eficácia comprovada no tratamento e involução dos hemangiomas, mas está associado a um maior número de efeitos adversos, como agitação e distúrbios respiratórios. Por outro lado, o atenolol apresenta um perfil de segurança mais favorável, com menos eventos adversos relacionados ao Sistema nervoso central e respiratório. A escolha entre os dois tratamentos deve considerar as características individuais dos pacientes, levando em conta as contraindicações, os efeitos colaterais potenciais e a adesão ao tratamento. Logo, future estudos, especialmente ensaios clínicos randomizados maiores e mais específicos, são necessários para otimizar a dosagem, a duração do tratamento e os critérios para seleção do medicamento, garantindo assim um manejo mais seguro e eficaz dos hemangiomas infantis.

REFERÊNCIAS

Chen T, Gudipudi R, Nguyen SA, Carroll W, Clemmens C. Should Propranolol Remain the Gold Standard for Treatment of Infantile Hemangioma? A Systematic Review and Meta-Analysis of Propranolol Versus Atenolol. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023 Mar;132(3):332-340. doi: 10.1177/00034894221089758. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35466712.

Ji Y, Chen S, Yang K, Zhang X, Zhou J, Li L, Xiang B, Qiu T, Dai S, Jiang X, Lu G, Qiu L, Kong F, Zhang Y. Efficacy and Safety of Propranolol vs Atenolol in Infants With Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Jul 1;147(7):599-607. doi: 10.1001/jamaoto.2021.0454. PMID: 33856430; PMCID: PMC8050788.

Ji Y, Wang Q, Chen S, Xiang B, Xu Z, Li Y, Zhong L, Jiang X, Yang X. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(24):e3908. doi: 10.1097/MD.0000000000003908. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug 07;95(31):e5074. doi: 10.1097/01.md.0000490009.39850.74. PMID: 27310994; PMCID: PMC4998480.

Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):168–173.

Meza Viteri V, Aranibar L. Oral atenolol compared to oral propranolol for infantile hemangioma. *Medwave*. 2023 Dec 7;23(11):e2753. English, Spanish. doi: 10.5867/medwave.2023.11.2753. PMID: 38061014.

Mulliken JB, Enjolras O. Congenital haemangiomas and infantile haemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:875-82.

Talaat AA, Elbasiouny MS, Elgendy DS, Elwakil TF. Propranolol treatment of infantile hemangioma: clinical and radiologic evaluations. *J Pediatr Surg*. 2012 Apr;47(4):707-14. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.058. PMID: 22498385.

Tasani M, Glover M, Martinez AE, Shaw L. Atenolol treatment for infantile haemangioma. *Br J Dermatol*. 2017 May;176(5):1400-1402. doi: 10.1111/bjd.15317. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28112790.

Wang Q, Xiang B, Chen S, Ji Y. Efficacy and safety of oral atenolol for the treatment of infantile haemangioma: A systematic review. *Australas J Dermatol*. 2019 Aug;60(3):181-185. doi: 10.1111/ajd.12966. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515761.

Waner M, Suen JY. Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. New York: Willey-Liss; 1999.

Zhang L, Wu HW, Yuan W, Zheng JW. Propranolol therapy for infantile hemangioma: our experience. *Drug Des Devel Ther*. 2017 May 8;11:1401-1408. doi: 10.2147/DDDT.S134808. PMID: 28507428; PMCID: PMC5428756.