

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAMILA DE OLIVEIRA SANDRI

**É O PROPRANOLOL CREME TÃO EFICAZ QUANTO O TIMOLOL COLÍRIO
PARA O TRATAMENTO DO HEMANGIOMA DA INFÂNCIA NÃO COMPLICADO?**

CURITIBA

2016

CAMILA DE OLIVEIRA SANDRI

**É O PROPRANOLOL CREME TÃO EFICAZ QUANTO O TIMOLOL COLÍRIO
PARA O TRATAMENTO DO HEMANGIOMA DA INFÂNCIA NÃO COMPLICADO?**

Trabalho de Conclusão do Curso de
Especialização de Dermatologia Pediátrica, do
Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas
da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Kerstin Taniguchi
Abagge

CURITIBA

2016

RESUMO

Objetivo: Avaliar os hemangiomas infantis (HI) superficiais e mistos não complicados em menores de 3 anos e comparar a eficácia do propranolol creme a 1% e do timolol colírio a 0,5%.

Método: Ensaio clínico não randomizado em uma instituição de nível terciário. Os critérios de inclusão foram: idade entre 15 dias e 3 anos, presença de HI superficial ou misto sem indicação de uso de medicação sistêmica e ausência de contra-indicação ao uso de betabloqueadores. Os pacientes foram tratados com timolol 0,5% colírio ou propranolol 1% creme manipulado. Inicialmente, 25 pacientes entraram no estudo e, por falta de aderência às consultas, apenas 18 concluíram. Destes, 8 utilizaram propranolol e 10 o timolol. Ao longo de 16 semanas foram feitas 6 avaliações. Analisou-se a resposta ao tratamento por mensuração da lesão com duas medidas, uma no seu maior eixo céfalo caudal (linha 1) e outra na maior extensão perpendicular à linha 1 (linha 2). Foi realizada também avaliação colorimétrica com escala desenvolvida pelos autores para demonstrar o clareamento do tumor ao longo do acompanhamento.

Resultados: Dos 18 pacientes estudados, 17 eram meninas (94,5%) e 7 eram prematuros (38,9%). Lesão ao nascimento ocorreu em 7 casos (38,9%) e em 16 (88,9%) havia uma lesão precursora identificável. As análises comparativas não apresentaram diferenças significativas das medidas da linha 1 ($p=0,6193$) e da linha 2 ($p=0,7149$) quando comparadas as duas medicações ao longo do acompanhamento. Em relação ao clareamento o propranolol creme clareou o tumor em 57,5% e o timolol em 43%, sem diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações ($p=0,7852$).

Conclusões: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os resultados obtidos com ambas as medicações. As duas medicações impediram o crescimento do tumor e obtiveram clareamento significativo. O uso do propranolol tópico é uma opção de tratamento a ser considerada, principalmente frente a lesões cuja aplicação do colírio é difícil ou de difícil dosificação.

Palavras-chave: hemangioma; propranolol; timolol; tópico.

1 INTRODUÇÃO

O Hemangioma Infantil (HI) é o tumor vascular mais comum da infância (1). A prevalência é de 5-10% (2), sendo mais comum no sexo feminino, em caucasianos e em prematuros (1).

É um tumor vascular benigno (3), que apresenta uma fase de crescimento rápido até os 3 a 6 meses de vida e uma fase de crescimento lento até atingir um platô, ao redor de um ano e meio de idade, por fim, involução espontânea e lenta até os 9 anos de idade, sendo esta caracterizada por uma mudança de coloração e diminuição de volume da lesão (4). O ritmo de regressão completa é estimado em 10% ao ano (4). Pode haver lesões precursoras presentes ao nascimento em 30% a 50% dos casos, sendo vistas na clínica como manchas anêmicas ou eritematosas, telangiectasias (imagem 1) ou pápulas eritematosas (5).



Imagem 1: Telangiectasias como lesão precursora de um HI (fonte: os autores)

De acordo com sua localização na pele, o hemangioma infantil é classificado como superficial, profundo ou misto (5) (imagem 2).



Imagem 2: Hemangioma superficial, profundo e misto (fonte: os autores)

O HI possui um aparecimento pós-natal, sendo mais comum o superficial ocorrer em torno de 2 semanas de vida, enquanto o profundo tem uma apresentação mais tardia, aproximadamente de 2 a 4 meses de vida (6).

O diagnóstico dos hemangiomas infantis, na grande maioria dos casos, pode ser estabelecido pela clínica, por meio da história característica e do exame físico, com lesões elevadas de coloração vermelho-viva, com ou sem componente profundo presente (1). Podem ser feitos exames de imagem, como ultrassonografia com Doppler ou angioressonância magnética, e biópsia do tecido com marcador específico (GLUT-1) para confirmar o diagnóstico ou diferenciá-lo de outros tumores ou malformações vasculares (1,7).

Até 2008, o tratamento preconizado para os HI era a administração sistêmica de altas doses de corticoides orais. Devido a seus efeitos colaterais (hipertensão, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e Síndrome Cushing), sua utilização era reservada aos casos de comprometimento funcional, perioral ou periocular, ou em complicações graves (8).

Após os trabalhos iniciados por Léauté-Labréze et al.(9), em 2008, várias pesquisas sobre o uso do propranolol oral no HI foram publicadas, tornando-se o tratamento de primeira escolha para os hemangiomas que requerem intervenção, independentemente da idade, localização, extensão e fase de crescimento (10). Entretanto, os betabloqueadores também apresentam efeitos adversos como hipotensão, bradicardia, diminuição da filtração glomerular, broncoespasmo e hipoglicemia (11) e devem ser usados com cautela principalmente nas crianças de baixa idade (8). O tratamento atual do HI é feito com fármacos de ação sistêmica, sendo o propranolol a medicação de eleição, fármacos de ação local, betabloqueadores tópicos, cirurgia excisional, entre outros (11).

Visando a diminuição dos efeitos colaterais pelo uso dos betabloqueadores sistêmicos e, principalmente, nos HI periorbitários e também nos que não apresentavam comprometimento funcional importante, iniciaram-se estudos com betabloqueadores tópicos, com bons resultados. Assim, atualmente os betabloqueadores tópicos estão indicados para o tratamento dos HI superficiais ou pequenos ou os sem comprometimento funcional. Sua eficácia é significativamente maior nos HI superficiais, quando comparado aos HI profundos e mistos (12-14), bem como nos HI que ainda estão na fase proliferativa (15-19). Os betabloqueadores tópicos mais utilizados são o timolol e o propranolol.

Este estudo objetiva avaliar os hemangiomas superficiais e mistos sem comprometimento funcional em menores de 3 anos e comparar a eficácia do propranolol 1% creme e do timolol colírio 0,5%, concentrações estas utilizadas em trabalhos da literatura.

2 MÉTODOS

O estudo, aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR através do parecer nº 2012025885 de 03 de julho de 2015, avaliou todos os pacientes que apresentaram-se ao Serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná com diagnóstico clínico de hemangioma da infância, no período de julho de 2015 a maio de 2016.

Os critérios de inclusão deste estudo foram: crianças com idade entre 15 dias e três anos; presença de hemangioma superficial ou misto da infância sem indicação clínica de uso de medicação sistêmica; ausência de contraindicação ao uso de betabloqueadores tópicos e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos pais ou responsáveis legais.

A população consistiu de pacientes que procuraram espontaneamente o Serviço de Pronto-Atendimento do Hospital de Clínicas ou que foram atendidos no Serviço de Puericultura, bem como os pacientes nascidos na maternidade do Hospital de Clínicas e que apresentavam lesões de pele compatíveis com HI ou lesões precursoras e, ainda, as crianças encaminhadas das Unidades de Saúde com essa suspeita clínica. Foram selecionados 25 pacientes, porém completaram o estudo 18 crianças. A perda amostral decorreu da falta às consultas de reavaliação por parte dos pais dos pacientes, mesmo após mais de um contato telefônico.

Após a explicação do protocolo da pesquisa e assinatura do termo de consentimento pelos pais, o tratamento foi escolhido segundo o seguinte critério: para o primeiro paciente foi realizado um sorteio para seleção da medicação de uso no tratamento e os demais seguiram por ordem de comparecimento ao serviço alternando as duas medicações usadas no trabalho. Todos foram tratados com betabloqueadores sob a forma tópica, seja o timolol colírio a 0,5% (MSD) ou creme de alta penetração de propranolol 1% manipulado em frasco dosador. Os pais ou responsáveis legais foram instruídos a aplicar um jato de propranolol ou duas gotas de timolol em cada 2cm da lesão e massagear até o desaparecimento da medicação, na frequência de duas vezes ao dia durante todo o tratamento.

Durante a primeira consulta avaliou-se os seguintes dados: nome, sexo, data de nascimento, procedência, classificação do hemangioma, data de aparecimento da lesão, presença de lesão precursora, data do diagnóstico, número das lesões, tamanho da(s) lesão(ões) no início do tratamento e localização das mesmas.

Para a avaliação do tamanho das lesões foram realizadas duas medidas, sendo a primeira tomada no maior eixo da lesão, referente à direção céfalo caudal do corpo do paciente, denominada linha 1, e a segunda, chamada linha 2, na maior extensão perpendicular à linha 1 (imagem 3).

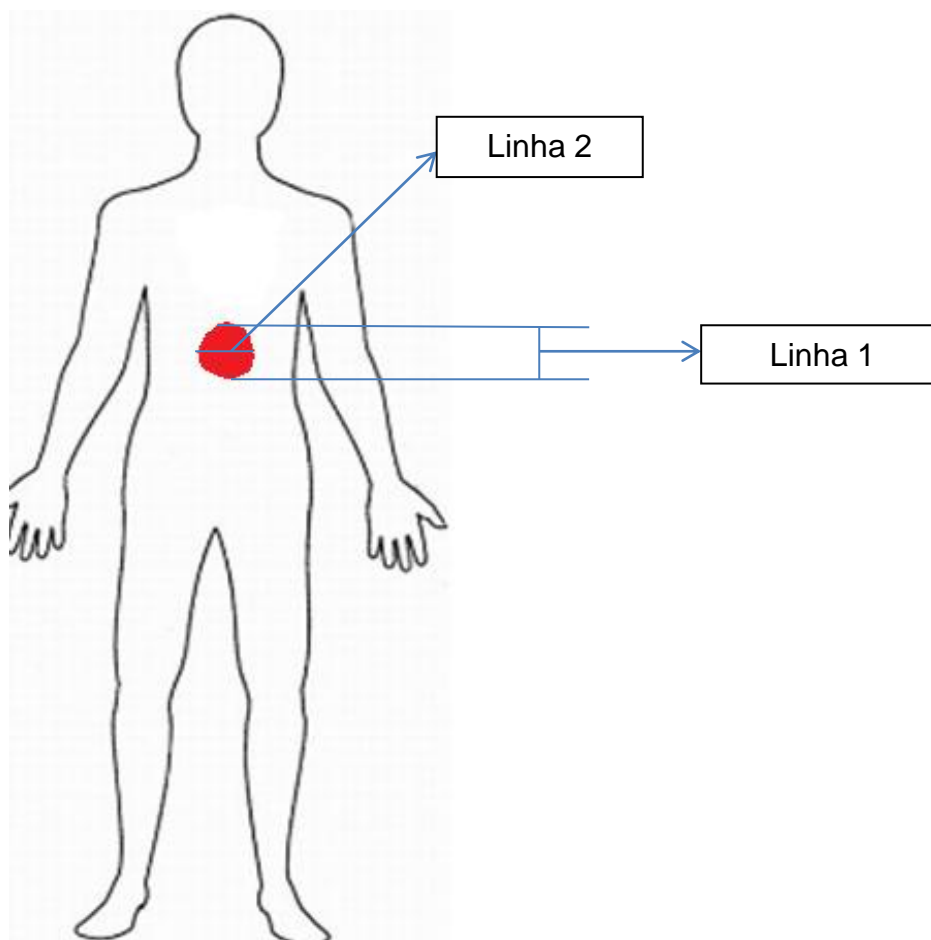


Imagem 3: Forma de medida do hemangioma

O seguimento da resposta ao tratamento se deu por meio de avaliações periódicas no dia do diagnóstico. Foi considerado o pré-tratamento como dia zero e, subsequentemente, a 2^a, 4^a, 8^a, 12^a e 16^a semana de tratamento, com a anotação das medidas das lesões mensuradas com paquímetro analógico da marca Digimess[®] (imagem 4).



Imagem 4: Paquímetro analógico usado para medir o tumor.

As lesões foram documentadas por meio de fotografias padronizadas. A padronização foi realizada com a colocação de dois círculos de adesivos, um vermelho e um verde, na pele do paciente ao lado do hemangioma (imagem 5). A máquina fotográfica utilizada era da marca Canon modelo EOS Rebel SL1[®] e as fotos foram obtidas sem flash.



Imagem 5: Exemplo da colocação dos adesivos ao lado da lesão

Para que as imagens pudessem ser comparadas quanto ao tamanho e coloração, foram realizados os seguintes procedimentos:

1. Ajuste do tamanho/posição das fotos para o mesmo enquadramento de modo com que os adesivos ficassem todos do mesmo tamanho;
2. Regulagem das cores e contrastes para padronizar o tom da pele e conseguir uma real percepção da evolução no quadro clínico;
3. Recorte da parte da foto com o hemangioma;
4. Avaliação da cor média da lesão;

5. Confecção de uma escala (imagem 6) de 0 (cor da pele) a 100 (cor do tumor no início do tratamento) ;

6. Comparação da cor média de cada etapa nesta escala para definição da evolução do tratamento por meio de um filtro de pixelização.

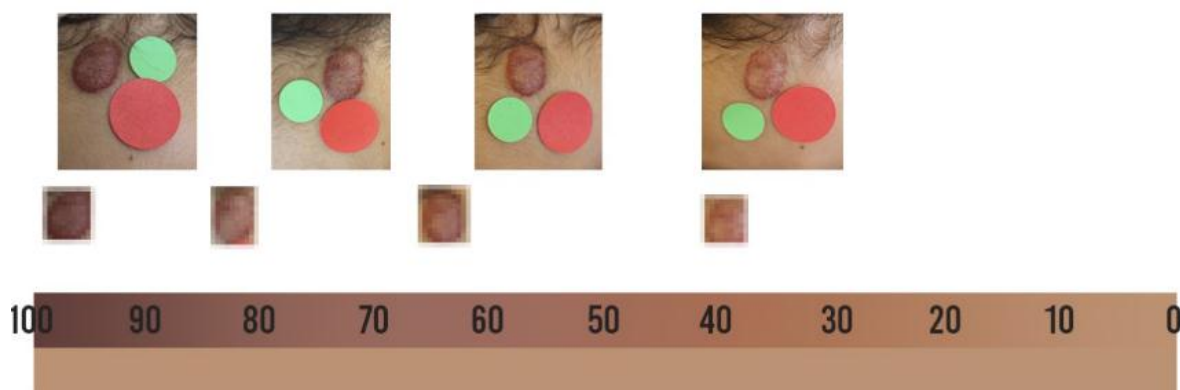


Imagem 6: Escala de comparação de cores entre pele do paciente e cor do tumor.

Este processo foi aplicado em cada uma das fotos dos pacientes, com a escolha de quatro fotos ao longo das dezesseis semanas de tratamento, sendo uma no início do tratamento, a segunda na semana 8, a terceira na semana 12 e a última ao final do tratamento.

Com a cor média do hemangioma em cada etapa, foi utilizada a mesma técnica para obter uma média da cor de pele do paciente. Com essas médias foi criada uma escala figurativa para o hemangioma. O número 100 representa a cor do hemangioma no começo do tratamento de cada paciente, e o número 0 representa a cor de pele normal do paciente. Quando visualizada a escala pode-se observar a evolução do clareamento da lesão ao longo do período de acompanhamento, cuja coloração se aproxima da cor da pele normal e se distancia da tonalidade avermelhada do início do tratamento. Para esse processo foi utilizado o software Adobe Photoshop CC®.

Os dados obtidos foram anotados em protocolo especificamente desenhado para o trabalho (apêndice 1) e planilhados no software EXCEL®.

A análise estatística foi realizada pelo Serviço de Estatística do Hospital de Clínicas com análises descritivas em relação às frequências relativas e absolutas e com análises comparativas inferenciais, com nível mínimo de significância de 5%.

3 RESULTADOS

A faixa etária variou de 2 meses até 3 anos. Dos 18 pacientes estudados, 17 eram meninas (94,5%) e 7 eram prematuros (38,9%). A presença de lesão precursora ao nascimento foi observada em 7 casos (38,9%) e em 16 (88,9%) havia uma lesão precursora identificável pelos pais como mancha eritematosa ou pápula eritematosa.

Quinze (83,3%) lesões foram classificadas como superficiais e três (16,7%) eram hemangiomas mistos. As localizações mais frequentemente encontradas foram a face e o couro cabeludo, em 7 (38,9%) e 3 pacientes (16,7%), respectivamente. Dez crianças (55,5%) utilizaram como tratamento o timolol colírio e oito (44,5%) fizeram uso do propranolol creme. As características dos pacientes estudados constam da na tabela 1.

Paciente	Valor
Sexo, n (%)	
Masculino	1 (5,5)
Feminino	17 (94,5)
Idade gestacional, n (%)	
<37 semanas	7 (38,9)
≥ 37 semanas	11 (61,1)
Lesão precursora, n (%)	
Ausente	2 (11,1)
Mancha eritematosa	15 (83,4)
Pápula eritematosa	1 (5,5)
Lesão ao nascimento, n (%)	
Ausente	11 (61,1)
Presente	7 (38,9)
Classificação do HI, n (%)	
Superficial	15 (83,3)
Misto	3 (16,7)
Localização do HI, n (%)	
Face	7 (38,9)
Couro cabeludo	3 (16,7)
Tronco anterior	2 (11,1)
Dorso	1 (5,5)
Membros superiores	2 (11,1)
Membros inferiores	1 (5,5)
Mãos	0 (0)
Pés	2 (11,1)
Tratamento, n (%)	
Timolol	10 (55,5)
Propranolol	8 (44,5)

Tabela 1: Síntese das características dos pacientes e dos hemangiomas infantis.

Os pacientes que utilizaram timolol tinham uma mediana de idade no início do tratamento de 168,5 dias (44-958 dias) e os pacientes que utilizaram propranolol tinham uma mediana de idade de 99 dias (65-209 dias).

Foram feitas análises comparativas das medidas da linha 1 e da linha 2 (medidas dos maiores eixos das lesões) ao longo das semanas de acompanhamento. As duas medicações contiveram o crescimento do tumor, sendo que as medidas não tiveram alteração significativa ao longo das dezesseis semanas de acompanhamento. Conforme mostram os gráficos 1 e 2 não houve diferença significativa nas medidas das linhas 1 e 2 ($p=0,8466$ e $p=0,4727$, respectivamente), nos grupos que utilizaram propranolol (grupo 1) ou timolol (grupo 2).

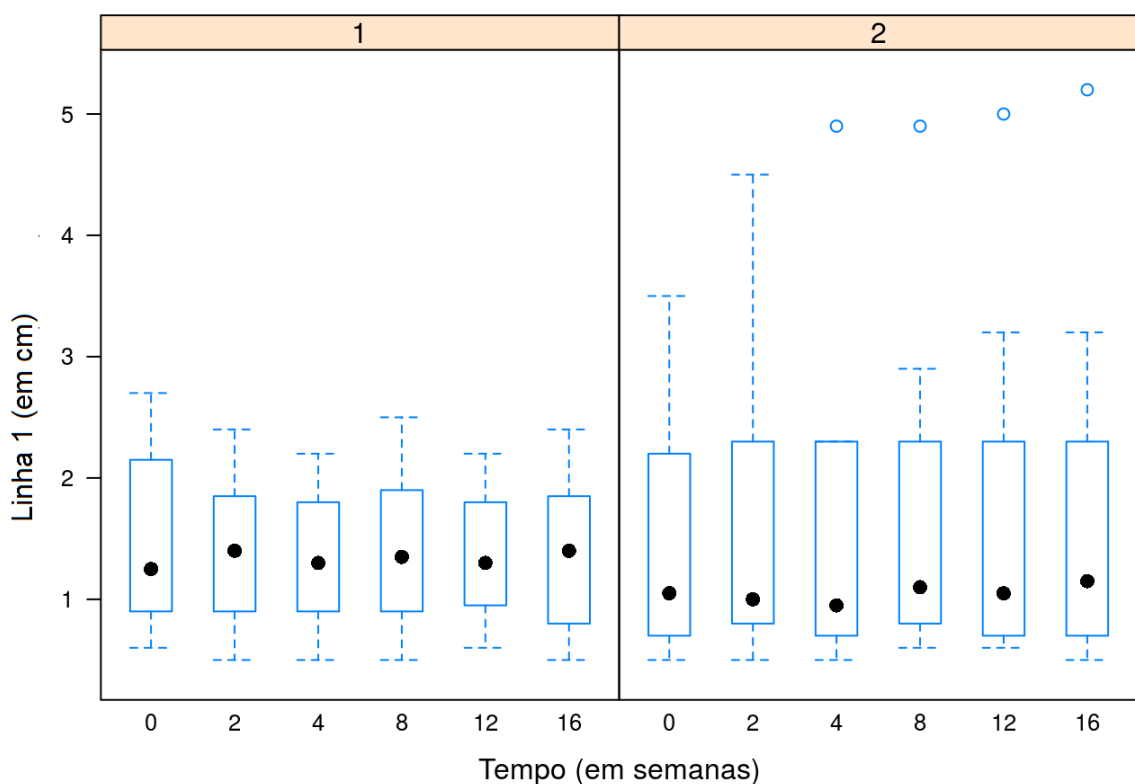


Gráfico 1: Variação ao longo das semanas das medidas da linha 1 do grupo 1 (propranolol) e do grupo 2 (timolol).

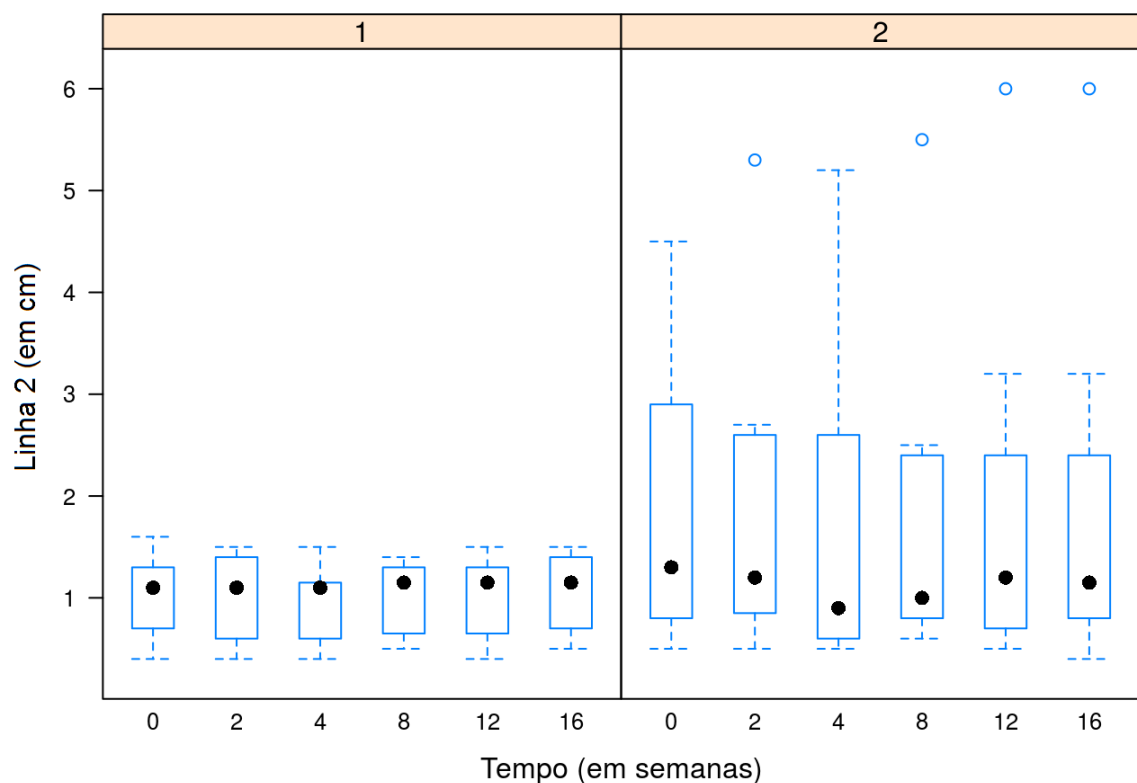


Gráfico 2: Variação ao longo das semanas das medidas da linha 2 do grupo 1 (propranolol) e do grupo 2 (timolol).

Quando relacionado o tipo de hemangioma, se superficial ou misto, com a essas medidas, também não houve diferença estatisticamente significativa na variação das medidas da linha 1 ($p=0,6193$) e da linha 2 ($p=0,7149$) no decorrer das semanas.

Foi observado o clareamento das lesões nos dois grupos, sendo que o grupo do timolol colírio teve clareamento médio de 43% e o grupo do propranolol, de 57,5%, não havendo diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações avaliadas ($p=0,7852$).

Não foram notados efeitos colaterais com nenhuma das medicações utilizadas.

4 DISCUSSÃO

Os hemangiomas superficiais que não possuem indicações de tratamento com betabloqueadores orais, mesmo sendo pequenos, geram grande ansiedade nos pais. Mesmo após explicações médicas acerca da história natural deste tumor e do potencial de involução espontânea, que é lento e que pode ocorrer até os 9 anos de idade (4), o comprometimento de áreas expostas da pele com lesões eritematosas e elevadas causam prejuízo estético e preocupação quanto a possíveis complicações, como trauma local, sangramento, potenciais sintomas ou ulceração. Ainda, mesmo após a involução, vários pacientes persistem com pele redundante, telangiectasias e cicatrizes inestéticas devido à história natural de crescimento e involução do HI (4,5).

Em vários estudos, foi observada a eficácia do timolol tópico (24-28), um colírio utilizado para o tratamento do glaucoma, para o manejo nos HI superficiais. Em 2010, Guo et al. obtiveram sucesso ao utilizar o colírio de timolol para o tratamento tópico de um HI na região palpebral (24). Outros estudos também confirmaram a sua eficácia e a ausência de ação sistêmica (12, 16, 17, 24-27). Há poucos e isolados relatos de efeitos colaterais com este tipo de tratamento em pacientes com HI (13, 15-17, 26), como distúrbio do sono (13), irritação local, ulceração e broncoespasmo (28).

A limitação ao seu uso inclui a falta de indicação em bula para esse fim, além da aplicação ser difícil pela apresentação farmacêutica ser líquida ou em gel, o que diminui a adesão ao tratamento e a dosificação adequada da medicação. É necessária a compreensão dos pais de que um medicamento feito para uso na área dos olhos (colírio) pode ser utilizado na pele e para funções diversas daquelas especificadas em bula. Por esses motivos, surgiu a necessidade de uma medicação tópica em outra apresentação farmacêutica (creme ou pomada), visando melhorar a adesão e aumentar a praticidade da aplicação e a confiabilidade da dosificação. Este tipo de medicação ainda é indisponível comercialmente no Brasil.

Este estudo procurou comparar a eficácia do uso de um creme manipulado de propranolol a 1% e o colírio de timolol 0,5% disponível comercialmente. Não foi possível manipular o timolol em creme, pois não foi encontrada a matéria prima para tal e a formulação a partir da diluição já existente do colírio ou do gel oftalmológico não foi considerada adequada. As concentrações escolhidas para a realização deste trabalho se basearam naquelas utilizadas em outros trabalhos científicos e nas

formulações existentes e facilmente disponíveis do colírio de timolol.

Este estudo está em concordância com a literatura em relação à maior prevalência de HI no sexo feminino, associação com prematuridade, localização preferencial e idade do início do tumor (1, 2, 11).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de timolol e propranolol na regressão das medidas (linha 1 e linha 2) ao longo do período de avaliação das lesões. Entretanto, apenas o não crescimento da lesão em um período que corresponde ao período de maior expansão do tumor já é um resultado a ser salientado. Sabe-se que o tumor tem um crescimento rápido até aproximadamente os 3 meses de idade e um período de crescimento lento até um ano e meio de idade (4). Nos dois grupos estudados, o crescimento do HI não teve progressão, o que indica que ambas as medicações foram efetivas em conter o crescimento da lesão.

A análise colorimétrica utilizada neste trabalho é inédita. Outras publicações avaliam de maneira pareada (com dois observadores) a melhora das lesões ou, ainda, comparam as fotografias de forma subjetiva, sem a devida padronização. A padronização da avaliação das imagens torna o método reproduzível em estudos futuros, além de diminuir o viés de fatores como enquadramento, iluminação, distância, entre outros fatores de confusão para a avaliação dos resultados.

Em ambos os grupos, houve um clareamento evidente das lesões ao longo das 16 semanas de tratamento, seja nos pacientes que utilizaram o timolol (imagem 7) ou propranolol (imagem 8), o que demonstra que ambas as medicações se mostraram eficazes neste aspecto.



Imagem 7 : Exemplo de clareamento do tumor nas 16º semanas de uso do timolol



Imagem 8: Exemplo de clareamento do tumor nas 16º semanas de uso do propranolol

As localizações mais frequentes do HI no presente estudo foram a face e o couro cabeludo, dados concordantes com a literatura (2,11,6). O tratamento

proposto trouxe benefícios de clareamento e de pausa no crescimento do tumor, tendo uma maior importância nos pacientes em que o HI estava localizado em uma área visível do corpo, em virtude da melhora estética.

A eficácia do tratamento com propranolol tópico e a ausência de ação sistêmica foi demonstrada em diversos estudos (14,18-22). Um dos primeiros relatos deste tratamento tópico dos HI foi descrito em 2013, quando Bonifazi et al. (23) utilizaram um creme de propranolol 1%, duas vezes ao dia, para tratar a região superficial de hemangiomas grandes ou múltiplos ainda na fase de crescimento rápido e obtiveram uma boa resposta na diminuição do componente superficial em 4 dos 6 casos tratados. Esses resultados são corroborados pelo presente estudo.

Na literatura está bem documentado que o HI não está presente ao nascimento, sendo esse o grande diferencial entre HI e malformação vascular (4,6). Entretanto, há a descrição de que as lesões precursoras podem estar presentes ao nascimento em 30% a 50% dos casos (4,5). Este estudo mostra que as lesões precursoras já estavam presentes ao nascimento em 38,9% dos casos, representadas por mancha ou pápula eritematosa. Esse dado enfatiza a importância da disseminação deste tipo de informação em cursos de atualização em pediatria, bem como das formas de tratamento tópicas e sistêmicas atualmente utilizadas para o HI, pois o pediatra é o primeiro profissional a observar essas lesões e o encaminhamento para os serviços de referência deve ser feito em tempo hábil, visto que estudos demonstram uma melhor resposta ao tratamento (seja ele tópico ou sistêmico) se dá quanto mais precocemente este for introduzido (16, 25).

Em conclusão, o propranolol a 1% em creme se mostrou uma opção efetiva para o tratamento dos HI não complicados, principalmente frente a lesões cuja aplicação do colírio é difícil, como por exemplo, as lesões periorificiais.

REFERÊNCIAS

1. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma: Executive Summary. *Pediatrics* [Internet]. 2015;136(4):786–91. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-2485>
2. Shah S, Frieden IJ. Treatment of infantile hemangiomas with Beta-blockers: a review. *Skin therapy letter* [Internet]. 2013;18(6):5–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24305730>
3. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: How common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatric Dermatology*. 2008. p. 168–73.
4. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003. p. 477–93.
5. Gontijo B, Resende Silva CM, Baptista Pereira L. Hemangioma of infancy. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2003;78(6):651–71. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38101334\nhttp://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn=03650596&id=doi:&atitle=Hemangioma+of+infancy&stitle=An.+Bras.+Dermatol.&title=Anais+Brasileiros+de+Dermatologia&volume=78&issue=6&spage=651&epage=671&aualast=Gontijo&aufirst=Bernardo&aunit=B.&aufull=Gontijo+B.&coden=ABDEB&isbn=&pages=651-671&date=2003&aunit1=B&aunitm=
6. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: Missing links. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(6):875–82.
7. Liang MG, Frieden IJ. Infantile and congenital hemangiomas. *Seminars in Pediatric Surgery*. W.B. Saunders; 2014;23(4):162–7.
8. Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. *Survey of Ophthalmology*. Elsevier USA; 2016. p. 51–8.
9. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *The New England journal of medicine*. 2008. p. 2649–51.
10. Gunturi N, Ramgopal S, Balagopal S, Scott JX. Propranolol therapy for infantile hemangioma. *Indian Pediatrics*. 2013;50(3):307–13.
11. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz A, de Lucas Laguna R, et al. Spanish consensus on infantile haemangioma. *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma; 2015 Aug 20;
12. Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz J a, Binenbaum G. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* [Internet]. 2012;28(2):103–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410658>
13. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, Siegfried E, Lara-Corrales I, Lam J, et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: A retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatric Dermatology*. 2012;29(1):28–31.

14. Wang L, Xia Y, Zhai Y, Li C, Li Y. Topical propranolol hydrochloride gel for superficial infantile hemangiomas. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban* [Internet]. 2012;32(6):923–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271298>
15. Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC, De Laat PCJ. Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: A series of 20 cases. *Dermatology*. 2012;223(4):330–4.
16. Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clinical and experimental dermatology* [Internet]. 2012;Epub ahead:1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22731954>
17. Yu L, Li S, Su B, Liu Z, Fang J, Zhu L, et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(2):388–90.
18. Xu G, Lv R, Zhao Z, Huo R. Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. Elsevier Inc; 2012;67(6):1210–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.03.009>
19. Bonifazi E, Milano A, Colonna V. Evaluation of safety and efficacy of a galenic preparation of 1% propranolol in 89 cases of cutaneous infantile hemangioma. *European Journal of Pediatric Dermatology*. 2013. 23(2):93–104.
20. Kunzi-Rapp K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatric Dermatology*. 2012;29(2):154–9.
21. Kovacevic M, Lukinovic Skudar V, Maricic G, Krnjevic-Pezic G, Stanimirovic A. Topical propranolol cream in treatment of superficial infantile hemangiomas: a literature review and 4 years of clinical experience. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2014;23(4):75–8.
22. Schneider M, Reimer A, Cremer H, Ruef P. Topical treatment with propranolol gel as a supplement to the existing treatment of hemangiomas. *World journal of pediatrics : WJP* [Internet]. Childrens Hospital, Zhejiang University School of Medicine; 2014;10(4):313–7. Available from: <http://link.springer.com.gate2.inist.fr/article/10.1007/s12519-014-0509-6>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515804>
23. Bonifazi E, Colonna V, Mazzotta F, Balducci G, Laforgia N. Propranolol in rapidly growing hemangiomas. *European Journal of Pediatric Dermatology*. 2008;18:185–92.
24. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Archives of ophthalmology* [Internet]. 2010;128(2):255–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142555>
25. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Archives of dermatology*. 2010. p. 564–5.
26. Qiu Y, Ma G, Yang J, Hu X, Chen H, Jin Y, et al. Imiquimod 5% cream versus timolol 0.5% ophthalmic solution for treating superficial proliferating infantile haemangiomas: A retrospective study. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2013 Dec;38(8):845–50.

27. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS, Königs I, Neuhaus K, Schiestl C, et al. Topical timolol for infantile hemangiomas: Evidence for efficacy and degree of systemic absorption. *Pediatric Dermatology*. Blackwell Publishing Inc.; 2016 Mar 1;33(2):184–90.
28. Püttgen K, Lucky A, Adams D, Pope E, McCuaig C, Powell J, et al. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* [Internet]. American Academy of Pediatrics; 2016 Aug 15;138(3):564–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27527799>

**APÊNDICE 1 – PROTOCOLO DE USO DE TIMOLOL E PROPRANOLOL TÓPICO
PARA HEMANGIOMAS SUPERFICIAIS DA INFÂNCIA NÃO COMPLICADOS**

NOME: _____

REGISTRO: _____ **DATA DE NASCIMENTO:** ____/____/____

NOME DA MÃE/RESPONSA VEL: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

CIDADE: _____ **ESTADO:** _____

SURGIMENTO DA LESÃO (MESES): _____

LESÃO PRECURSORA: SIM () NÃO () QUAL: _____

CLASSIFICAÇÃO DA LESÃO: _____

LOCALIZAÇÃO DA LESÃO: _____

MEDICAÇÃO USADA: TIMOLOL 0,5% () PROPANOLOL ()

DATA DE INICIO DE USO DA MEDICAÇÃO TÓPICA: ____/____/____

LESÃO 1	Sem 0	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	Sem 16
Data						
Linha 1						
Linha 2						
Espessura						
Temperatura						
Cor						
Ulceração						
Dor						
Infecção						
Prurido						
Outro						