

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE

AVALIAÇÃO COLORIMÉTRICA COMPUTADORIZADA DA EVOLUÇÃO DE  
HEMANGIOMAS DA INFÂNCIA NÃO COMPLICADOS TRATADOS COM TIMOLOL  
OU PROPRANOLOL TÓPICO

CURITIBA

2018

KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE

AVALIAÇÃO COLORIMÉTRICA COMPUTADORIZADA DA EVOLUÇÃO DE  
HEMANGIOMAS DA INFÂNCIA NÃO COMPLICADOS TRATADOS COM TIMOLOL  
OU PROPRANOLOL TÓPICO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração: Dermatologia Pediátrica

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vânia Oliveira de Carvalho

CURITIBA

2018

A122 Abagge, Kerstin Taniguchi  
Avaliação colorimétrica computadorizada da evolução de hemangiomas da infância não complicados tratados com timolol ou propranolol tópico [recurso eletrônico] / Kerstin Taniguchi Abagge. – Curitiba, 2018.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, 2018.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vânia Oliveira de Carvalho.

1. Hemangioma – diagnóstico por imagem. 2. Antagonistas adrenérgicos beta – uso terapêutico. 3. Propranolol. 4. Timolol. 5. Administração tópica. 6. Colorimetria. 7. Fotografia. I. Carvalho, Vânia Oliveira de. II. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WN 240

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,  
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.  
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado  
em Saúde da Criança e do Adolescente*



## *Termo de Aprovação*

Os Membros da Banca Examinadora designada pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, foram convocados para realizar arguição a Doutoranda,

***Kerstin Taniguchi Abagge***

em relação a sua Tese de Doutorado intitulada:

**"AVALIAÇÃO COLORIMÉTRICA COMPUTADORIZADA DA EVOLUÇÃO DE HEMANGIOMAS DA INFÂNCIA NÃO COMPLICADOS TRATADOS COM TIMOLOL OU PROPRANOLOL TÓPICO"**

Realizado a avaliação do trabalho são de parecer favorável à ***Aprovação*** da acadêmica em

***Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente***,

Área de Concentração: ***Dermatologia Pediátrica***,

Área Específica: ***Medicina***.

Curitiba, 29 de novembro de 2018.

*Vânia Oliveira de Carvalho*

***Professora Doutora Vânia Oliveira de Carvalho***  
Professora Associada do Departamento de Pediatria da UFPR; Orientadora e Presidente da Banca.

*Kátia Sheylla Malta Purim*

***Professora Doutora Kátia Sheylla Malta Purim***  
Professora da Faculdade Medicina da Universidade Positivo, Curitiba-PR; Primeira Examinadora.

*Débora Carla Chong e Silva*

***Professora Doutora Débora Carla Chong e Silva***  
Professora Pontifícia Universidade Católica do Paraná-PUC-PR; Segunda Examinadora.

*Paulynne Stadler Venzon*

***Professora Doutora Paulynne Stadler Venzon***  
Professora Associada do Departamento de Pediatria da UFPR; Terceira Examinadora.

Dedico esse trabalho à minha família, meu exemplo, minha fortaleza e minha inspiração para seguir aprendendo e ensinando.

## AGRADECIMENTOS

À Dra. Leide Parolin Marinoni, grande exemplo de mestre e pessoa, que me apresentou à Dermatologia Pediátrica, sua grande paixão e que a fez minha também.

À minha orientadora, Vânia Oliveira de Carvalho pela sua paciência, amizade, coleguismo, disponibilidade e por sua dedicação à ciência.

À Camila de Oliveira Sandri por seu auxílio na coleta de dados e avaliação dos pacientes.

Aos alunos (agora médicos) Luan Seiji Minuk Sakai e Lucas Pereira Mussato pela ajuda na tabulação dos dados.

Ao estatístico Ricardo Rasmussen Peterlle e à Professora Mônica Lima pela orientação com relação à análise estatística.

À farmacêutica Tânia Valéria P. Assad que forneceu graciosamente as formulações do propranolol tópico para a confecção desse estudo, bem como auxiliou na determinação das concentrações, veículo e embalagem mais apropriados para a utilização da medicação.

Ao designer gráfico Rodrigo Lopes Pereira, graduado em Design Gráfico pela UFPR e pós-graduado em Branding pela Universidade Positivo e Gustavo de Paula Soares Guimarães da G8 Design pelas orientações quanto ao melhor método de realizar a avaliação colorimétrica.

À equipe da Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná que cresce a cada dia e só me dá orgulho.

“O importante é não parar de questionar; a curiosidade tem sua própria razão de existir”. (ALBERT EINSTEIN, 1955)

## RESUMO

**Introdução:** o hemangioma infantil (HI) aparece precocemente logo após o nascimento, apresenta uma fase rápida proliferativa e involui lentamente. O propranolol é o tratamento de escolha nas lesões com comprometimento funcional e o uso tópico de betabloqueadores tem sido descrito no manejo de HI sem indicação de tratamento sistêmico. Entretanto, a avaliação da resposta ao tratamento não é uniforme, pois não há escalas de clareamento específicas, a avaliação das fotografias é subjetiva e os métodos de imagem nem sempre estão disponíveis ou são de fácil execução. **Objetivos:** avaliar o clareamento do HI por meio de uma escala colorimétrica computadorizada idealizada especificamente para esse fim e comparar a resposta dos HI não complicados tratados topicamente com timolol colírio a 0,5% e propranolol creme a 1%. **Método:** ensaio clínico não randomizado realizado em um hospital terciário. Foram incluídos 17 participantes com idade entre um e 10 meses com HI sem indicação de tratamento sistêmico e sem contraindicação ao uso de betabloqueadores. Os pacientes foram tratados com colírio de timolol a 0,5% ou propranolol a 1% em creme. Foram realizadas seis avaliações em 16 semanas. O tamanho da lesão foi determinado com duas medidas, uma no seu maior eixo céfalo-caudal (linha 1) e outra perpendicular à linha 1 (linha 2). O clareamento do tumor foi avaliado pela por uma análise colorimétrica das imagens das lesões. As fotografias foram tratadas de modo a equalizar o tamanho, cor e brilho entre elas, com base na colocação de dois círculos coloridos (verde e vermelho) sobre a pele ao lado do HI e uma escala colorimétrica foi criada a partir da cor da pele do paciente (0) e da coloração inicial do HI (100) por meio de uma análise da pixelização pelo *software Adobe Photoshop®*. A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição assimétrica foi realizada pelos testes não-paramétricos de *Mann-Whitney* e *Anova de Kruskal-Wallis* e de *Friedman*, com teste post-hoc de *Mann-Whitney*, além do modelo de Correlação de *Spearman* para estimar a associação entre variáveis contínuas de distribuição assimétrica. Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90%. **Resultados:** a mediana de idade dos 17 pacientes foi de 105 dias (44 a 232 dias), sendo 16 meninas (94%). Sete pacientes (41%) eram prematuros e em 15 (88%) havia uma lesão precursora ao nascimento. Oito pacientes utilizaram o timolol (47%) e 9 o propranolol (53%). Catorze (82%) lesões foram classificadas como hemangiomas superficiais e três (18%) como mistos. As localizações mais frequentemente encontradas foram a face e o couro cabeludo em 6 (35%) e 3 pacientes (17%), respectivamente. As análises das medidas das lesões (linhas 1 e 2) não mostraram diferença significativa no tamanho dos HI ao longo do acompanhamento ( $p=0,27$  e  $p=0,54$ , respectivamente). Na análise colorimétrica foi observado o clareamento das lesões nos dois grupos, sendo que o grupo do timolol colírio teve clareamento médio de 44% e o grupo do propranolol, de 45%, sem diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações avaliadas ( $p=0,59$ ). Pelo modelo de regressão linear (análise multivariada) não houve influência da idade de início do tratamento ( $p=0,29$ ) na escala de clareamento. **Conclusão:** A análise colorimétrica permitiu a definição do percentual de clareamento ao longo do período de acompanhamento e demonstrou que ambos os medicamentos proporcionaram um clareamento das lesões próximo de 50% em 16 semanas. A análise colorimétrica do material fotográfico permitiu a avaliação objetiva e acurada do clareamento e pode ser reproduzível em estudos futuros.

Palavras-chave: Hemangioma; Propranolol; Timolol; Tópico; Colorimetria; Fotografia.



## ABSTRACT

**Introduction:** Infant hemangioma (IH) appears early after birth, has a rapid proliferative phase and slowly involutes. Propranolol is the treatment of choice in lesions with functional impairment and the topical use of beta-blockers has been described in the management of IH with no indication of systemic treatment. However, assessment of response to treatment is not always easy as there are no specific bleaching scales, the evaluation of photographs is subjective and imaging methods are not always available or easy to perform. **Objectives:** To assess IH clearing by means of a computerized colorimetric scale specifically designed for this purpose and to compare the response of uncomplicated IH treated topically with timolol 0.5% eye drops and propranolol 1% cream. **Method:** Non-randomized clinical trial performed at a tertiary hospital. Seventeen participants aged between one and 10 months, with IH without indication of systemic treatment and absence of contraindication to the use of beta-blockers were included. Patients were treated with 0.5% timolol eye drops or 1% propranolol cream. Six evaluations were performed in 16 weeks. The lesion size was determined with two measures, one on its largest cephalo-caudal axis (line 1) and another perpendicular to line 1 (line 2). The clearing of the tumor was evaluated by a colorimetric analysis of the lesions' images. The photographs were treated as to equalize the size, color and brightness between them, based on the placement of two colored circles (green and red) on the skin next to the IH and a colorimetric scale was created from the patient's skin color (0) and of the initial IH (100) staining by means of a pixelization analysis by Adobe Photoshop® software. The estimation of the difference of continuous asymmetric distribution variables was performed by non-parametric tests of Mann-Whitney and Kruskal-Wallis' and Friedman's Anova, with Mann-Whitney's post-hoc test, in addition to the Spearman Correlation model to estimate the association between continuous variables of asymmetric distribution. For all tests a minimum significance level of 5% and a minimum test power of 90% were considered. **Results:** 17 patients with a median age of 105 days (44 to 232 days) were included, being 16 girls (94%). Seven patients (41%) were preterm and in 15 (88%) there was a precursor lesion at birth. Eight patients used timolol (47%) and nine were treated with propranolol (53%). Fourteen (82%) lesions were classified as superficial and three (18%) were mixed hemangiomas. The most frequently encountered sites were the face and scalp, in 6 (35%) and 3 patients (17%), respectively. Comparative analyzes of lesion measurements (lines 1 and 2) showed no significant difference in size during follow-up ( $p=0.27$  and  $p=0.54$ , respectively). In the colorimetric analysis, the bleaching of the lesions in the two groups was observed, the group of timolol eyedrops had an average bleaching of 44% and the group of propranolol, 45%, and there was no statistically significant difference between the two medications evaluated ( $p = 0.59$ ). By the linear regression model (multivariate analysis) there was no influence of the age of treatment initiation ( $p = 0.29$ ) on the bleaching scale. **Conclusion:** The colorimetric analysis allowed the definition of the percentage of clearing during the follow-up period and showed that both drugs provided a bleaching of approximately 50%. The colorimetric analysis of the photographic material allowed an objective and accurate evaluation of the bleaching and can be reproduced in future studies.

Keywords: Hemangioma; Propranolol; Timolol; Topic; Colorimetry; Photography.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – RESPOSTA ESPECTRAL CORRESPONDENTE AO OLHO HUMANO	28
FIGURA 2 – FOTOGRAFIAS DIGITAIS DE HEMANGIOMAS DA INFÂNCIA SEM MANIPULAÇÃO DA IMAGEM.....	30
FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO DO ESPAÇO DE COR $L^*a^*b^*$ .....	32
FIGURA 4 – AVALIAÇÃO DE DERMATOFIBROMA COM LUZ COMUM E LUZ POLARIZADA.....	34
FIGURA 5 – AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO DA SUPERFÍCIE CUTÂNEA COM A LUZ COMUM X LUZ POLARIZADA.....	34
FIGURA 6 – AVALIAÇÃO DE UM NEVO DISPLÁSICO COM DERMATOSCOPIA COM LUZ COMUM E LUZ POLARIZADA.....	35
FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO SISTEMA DE ESPECTROFOTOMETRIA DE REFLETÂNCIA.....	37
FIGURA 8 – COLORÍMETRO TRI-ESTÍMULO.....	38
FIGURA 9 – COLORÍMETRO TRI-ESTÍMULO E ESPECTROFOTÔMETRO DE BANDA ESTREITA.....	39
FIGURA 10 – DERMATOSCÓPIO ADAPTADO A SMARTPHONE.....	40
FIGURA 11 – SISTEMA DE OBTENÇÃO DE FOTOGRAFIA COLORIMÉTRICA.....	42
FIGURA 12 – COLORIMETRIA SEM NECESSIDADE DE CONTATO.....	43
FIGURA 13 – COLORIMETRIA 3D.....	44

FIGURA 14 – HISTÓRIA NATURAL DO HEMANGIOMA DA INFÂNCIA.....	49
FIGURA 15 – HEMANGIOMA SUPERFICIAL.....	50
FIGURA 16 – HEMANGIOMA PROFUNDO.....	50
FIGURA 17 – HEMANGIOMA MISTO.....	49
FIGURA 18 – HEMANGIOMA PERIORBITARIO .....	52
FIGURA 19 – HEMANGIOMA ULCERADO .....	53
FIGURA 20 – HEMANGIOMA EXTENSO SEGMENTAR DE FACE.....	54
FIGURA 21 – HEMANGIOMA NA REGIÃO LOMBAR .....	55
FIGURA 22 – ORGANOGRAMA DA VERSÃO SIMPLIFICADA DA CLASSIFICAÇÃO DA <i>INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF VASCULAR ANOMALIES</i> PARA AS ANOMALIAS VASCULARES .....	56
FIGURA 23 - ORGANOGRAMA DE AVALIAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO .	80
FIGURA 24 – PAQUÍMETRO ANALÓGICO UTILIZADO PARA A MENSURAÇÃO DO HI .....	79
FIGURA 25 – REPRESENTAÇÃO DAS LINHAS 1 E 2 NA MENSURAÇÃO DO HI .	82
FIGURA 26 – COLOCAÇÃO DOS CÍRCULOS VERMELHO E VERDE AO LADO DA LESÃO DO HEMANGIOMA .....	85
FIGURA 27 – AJUSTE DE NÍVEIS (EQUILÍBRIO DE CORES).....	87
FIGURA 28 – AJUSTE DOS REALCES, TONS MÉDIOS E SOMBRAS.....	88
FIGURA 29 – AJUSTE DOS VALORES DE MATIZ, SATURAÇÃO E LUMINOSIDADE .....	89
FIGURA 30 – EQUILÍBRIO DE CORES.....	89
FIGURA 31 – AJUSTE DE BRILHO E CONTRASTE .....	90

FIGURA 32 – FILTRO DE FOTOS.....	91
FIGURA 33 – RECORTE DAS IMAGENS ANTES DA CORREÇÃO .....	92
FIGURA 34 – RECORTE DAS IMAGENS DEPOIS DA CORREÇÃO .....	92
FIGURA 35 – PIXELIZAÇÃO DAS IMAGENS.....	93
FIGURA 37 – AVALIAÇÃO GLOBAL DOS AJUSTES REALIZADOS.....	94
FIGURA 38 – DETERMINAÇÃO DA COR MÉDIA DO HEMANGIOMA EM CADA UMA DAS ETAPAS DE AVALIAÇÃO.....	95
FIGURA 39 – ESCALA COLORIMÉTRICA DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS ETAPAS DE AVALIAÇÃO.....	96
FIGURA 40 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 1 .....	103
FIGURA 41 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 2 .....	104
FIGURA 42 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 3 .....	104
FIGURA 43 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 4 .....	105
FIGURA 44 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 5 .....	105
FIGURA 45 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 6 .....	106
FIGURA 46 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 7 .....	106
FIGURA 47 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 8 .....	107

FIGURA 48 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 9 .....	107
FIGURA 49 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 10 .....	108
FIGURA 50 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 11 .....	108
FIGURA 51 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 12 .....	109
FIGURA 52 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 13 .....	109
FIGURA 53 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 14 .....	110
FIGURA 54 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 15 .....	110
FIGURA 55 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 16 .....	111
FIGURA 56 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 17 .....	111

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – LOCALIZAÇÃO DOS HEMANGIOMAS NAS CRIANÇAS TRATADAS COM BETABLOQUEADOR TÓPICO - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR - 2018 .....	101
GRÁFICO 2 – COMPARAÇÃO DA MEDIDA 1 ENTRE TEMPO (EM SEMANAS) E O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO INSTITUÍDO (PROPRANOLOL E TIMOLOL) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR - 2018 .....	102
GRÁFICO 3 – COMPARAÇÃO DA MEDIDA 2 ENTRE TEMPO (EM SEMANAS) E O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO INSTITUÍDO (PROPRANOLOL E TIMOLOL) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR - 2018 .....	102
GRÁFICO 4 - COMPARAÇÃO DOS DOIS GRUPOS (PROPRANOLOL E TIMOLOL) QUANTO AO PERCENTUAL DE CLAREAMENTO- SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018 .....	113
GRÁFICO 5 - PERCENTUAL DE CLAREAMENTO DEPENDENDO DA LOCALIZAÇÃO DO HEMANGIOMA CONSIDERANDO AMBOS OS TRATAMENTOS - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018.....	114
GRÁFICO 6 - PERCENTUAL DE CLAREAMENTO DEPENDENDO DA LOCALIZAÇÃO DO HEMANGIOMA SEPARADOS POR GRUPO (PROPRANOLOL E TIMOLOL) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018..	115
GRÁFICO 7 - PERCENTUAL DE CLAREAMENTO X PREMATURIDADE CONSIDERANDO AMBOS OS TRATAMENTOS - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018 .....	116
GRÁFICO 8 - AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DEPENDENDO DO TIPO DE HEMANGIOMA (SUPERFICIAL OU ISTO) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018 .....	117

GRÁFICO 9 - AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DEPENDENDO DA IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO (GRUPO PROPRANOLOL) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018..... 118

GRÁFICO 10 - AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DEPENDENDO DA IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO (GRUPO TIMOLOL) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018 ..... 118

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES COM HEMANGIOMAS INFANTIS:.....	100
TABELA 2 – PERCENTUAL DE CLAREAMENTO APÓS ANÁLISE COLORIMETRICA (AVALIAÇÃO GLOBAL): .....	112
.....	
QUADRO 1 - PROPRANOLOL: MECANISMO DE AÇÃO POTENCIAL NO TRATAMENTO DOS HI .....	57
QUADRO 2 - PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DOS BETA-BLOQUEADORES – USO INTERNO .....	70



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	-	Três dimensões
ANG	-	Angiopoetina
ATII	-	Angiotensina II
b-FGF	-	Fator de crescimento fibrobástico beta
CD	-	<i>Cluster of Differentiation</i>
CEP	-	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC-UFPR	-	Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CIE	-	<i>Comission Internationale de l'Éclairage</i>
cm	-	Centímetro
CSLM	-	<i>Laser</i> microscopia de escaneamento confocal in vivo
DP	-	Desvio Padrão
ER- $\alpha$	-	Receptor de estrogênio alfa
FDA	-	<i>Food and Drug Administration</i>
g	-	Gramma
G0/G1	-	Fases G zero e G um do ciclo celular
GLUT 1	-	<i>Glucose transporter - 1</i>
H0	-	Hipótese nula
H1	-	Hipótese alternativa
HASI	-	<i>Hemangioma Activity and Severity Index</i>
HI	-	Hemangioma da Infância
HIF- $\alpha$	-	Fator indutor de hipóxia-alfa
HLA-DR	-	Antígeno leucocitário humano
HSL	-	<i>Hue, Saturation, Lighthness</i> (matiz, saturação, luminosidade)
ICAM-1	-	Molécula de adesão intercelular 1
IGF	-	Fator de crescimento insulina-símile
ISSVA	-	<i>International Society for the Study of Vascular Anomalies</i>
kg	-	Quilograma
LED	-	<i>Light-Emitting Diode</i>
LYVE-1	-	Receptor hialuronano vascular endotelial linfático-1
MEH	-	Membrana Epidérmica Humana

mg	-	Miligramas
mL	-	Mililitro
MSD	-	<i>Merck Sharpe &amp; Dohme</i>
n	-	Número de participantes
ng	-	Nanograma
NICH	-	<i>Non-involuting congenital hemangioma</i>
nm	-	Nanômetros
p	-	Probabilidade de significância
PDGF	-	Fator de crescimento derivado da plaqueta
PHACES	-	<i>Posterior fossa anomalies, Hemangioma, Arterial anomalies, Cardiac anomalies, Eye anomalies, Sternal defects</i>
PICH	-	<i>Partial Involuting Congenital Hemangioma</i>
PPAR	-	Receptor ativado do proliferador de peroxissoma
RGB	-	<i>Red, Green and Blue</i>
RICH	-	<i>Rapid Involuting Congenital Hemangioma</i>
SAM-1	-	Serviço Ambulatorial Médico 1
SAM-2	-	Serviço Ambulatorial Médico 2
SMA	-	<i>Smooth muscle actin</i> (actina de músculo liso)
TBX	-	Fator de transcrição do <i>T-box</i>
TCLE	-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIE	-	Receptor da angiopoetina
UFPR	-	Universidade Federal do Paraná
UV	-	Ultravioleta
VAS-C	-	Escala visual analógica para cor
VAS-SEV	-	Escala visual analógica para tamanho, extensão e volume
VEGF	-	Fator de crescimento endotelial vascular
VEGFR	-	Receptor do fator de crescimento vascular endotelial
X	-	<i>Versus</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>23</b>
1.1 OBJETIVOS .....	26
1.1.1 Objetivo Geral .....	26
1.2 Objetivos Específicos .....	26
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>27</b>
2.1 PRINCÍPIOS DA COLORIMETRIA .....	27
2.1.1 Quantificação da cor.....	25
2.2 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA PELE.....	27
2.3 MÉTODOS DE COLORIMETRIA .....	31
2.3.1 Método da Comissão Internacional de Iluminação (CIE Lab) .....	31
2.3.2 Fotografia com Luz Polarizada.....	33
2.3.3 Espectroscopia de Refletância e Colorimetria Tri-Estímulo .....	36
2.3.4 Espectrofotômetros de Banda Estreita.....	38
2.3.5 Dermatoscopia .....	39
2.3.6 <i>Laser</i> Microscopia de Escaneamento Confocal <i>In Vivo</i> (CSLM) .....	40
2.3.7 Fotografia Colorimétrica Computadorizada .....	41
2.4 HEMANGIOMA DA INFÂNCIA.....	45
2.4.1 Epidemiologia.....	46
2.4.2 Patogênese .....	47
2.4.3 Classificação .....	49
2.4.4 Complicações .....	52
2.4.4.1 Alterações funcionais.....	50
2.4.4.2 Ulceração.....	50
2.4.4.3 Outras complicações.....	51
2.4.5 Diagnóstico .....	55
2.4.6 Tratamento.....	57

2.4.6.1 Propranolol Sistêmico .....	58
2.4.6.2 Betabloquadores Tópicos para o Tratamento do Hemangioma da Infância .....	63
2.4.6.2.1 Timolol Tópico.....	63
2.4.6.2.2 Propranolol Tópico .....	68
2.4.6.2.3 Propranolol X Timolol Tópico .....	72
2.4.7 Métodos de Avaliação da Involução do Hemangioma da Infância .....	73
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>77</b>
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	77
3.2 HIPÓTESES DE ESTUDO.....	77
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO .....	77
3.4 POPULAÇÃO FONTE.....	78
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	78
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	78
3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	79
3.8 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM.....	79
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO .....	79
3.9.1 Entrevista de Inclusão do Paciente/Responsável .....	80
3.9.2 Avaliação Dermatológica.....	81
3.9.3 Mensuração da Lesão.....	81
3.9.4 Disponibilização e Explicação Sobre o Uso da Medicação .....	82
3.9.4.1 Timolol Colírio .....	83
3.9.4.2 Propranolol Creme .....	84
3.9.5 Documentação Fotográfica .....	84
3.9.6 Tratamento Digital das Imagens .....	86
3.9.6.1 Ajustes Individuais.....	85
3.9.6.1.1 Ajuste de níveis.....	85
3.9.6.1.2 Curvas.....	85

3.9.6.1.3 Matiz/Saturação.....	86
3.9.6.1.4 Equilíbrio de Cores.....	87
3.9.6.1.5 Brilho/Contraste.....	88
3.9.6.1.6 Filtro de Fotos.....	89
3.9.6.2 Pixelização.....	90
3.9.6.3 Identificação de cores.....	91
3.9.6.5 Avaliação global dos ajustes utilizados.....	91
3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO.....	96
3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS.....	97
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	98
3.13 ÉTICA EM PESQUISA.....	98
3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA.....	97
3.15 FOMENTOS PARA PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS.....	99
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>100</b>
4.1 PERFIL CLÍNICO DO PACIENTES.....	100
4.2 MEDIDA DOS HEMANGIOMAS AO LONGO DO PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO.....	101
4.3 AVALIAÇÃO COLORIMÉTRICA EVOLUTIVA DAS LESÕES.....	103
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>120</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>129</b>
<b>7 CONSIDERAÇÃO FINAL.....</b>	<b>130</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>131</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>171</b>
<b>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>172</b>
<b>APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE USO DE TIMOLOL E PROPRANOLOL TÓPICO PARA HEMANGIOMAS SUPERFICIAIS DA INFÂNCIA NÃO COMPLICADOS.....</b>	<b>174</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>175</b>

<b>ANEXO 1 – CONCORDÂNCIA DAS UNIDADES E SERVIÇOS ENVOLVIDOS</b> .....	<b>176</b>
<b>ANEXO 2 – REGISTRO DA PESQUISA NO BANPESQ</b> .....	<b>178</b>
<b>ANEXO 3 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b> .....	<b>179</b>
<b>ANEXO 4 – EMENTA AO PROJETO APROVADA PELO CEPE</b> .....	<b>180</b>
<b>ANEXO 5 – RELATORIO PARCIAL ENVIADO AO CEPE</b> .....	<b>183</b>
<b>ANEXO 6 – NOTIFICAÇÃO DE TÉRMINO DO PROJETO AO CEPE</b> .....	<b>185</b>
<b>ANEXO 7 – RELATÓRIO DE CONCLUSÃO DE ESTUDO</b> .....	<b>186</b>
<b>ANEXO 8 – PARECER DO CEP RELATIVO À CONCLUSÃO DO ESTUDO</b> ...	<b>187</b>
<b>ANEXO 9 – CERTIFICADO DE ANÁLISE TÉCNICA DA MATÉRIA PRIMA PROPRANOLOL UTILIZADA NO ESTUDO</b> .....	<b>190</b>
<b>ANEXO 11 – PERMISSÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGEM DE ARTIGO, POR CORRESPONDÊNCIA ELETRÔNICA</b> .....	<b>191</b>
<b>PRODUÇÃO ACADÊMICA</b> .....	<b>192</b>
<b>PRODUÇÃO CIENTÍFICA – ARTIGO REFERENTE À DISSERTAÇÃO DE DOUTORADO SUBMETIDO AO PERIÓDICO PEDIATRIC DERMATOLOGY</b> .	<b>197</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O olho humano continua a ser a principal ferramenta de avaliação visual. Tanto em pesquisas quanto na prática clínica, é importante avaliar com precisão a tonalidade normal da pele de um indivíduo e o seu grau de pigmentação basal, de modo que a mudança após um tratamento seja adequadamente quantificada (TAYLOR *et al.*, 2006).

A cor da pele humana sofre a influência de cromóforos tais como a hemoglobina, melanina, bilirrubina e caroteno (KANG; JUNG; NELSON, 2007). A melanina e a hemoglobina são os cromóforos dominantes e os determinantes primários da variabilidade da coloração da pele são a quantidade, a densidade e a distribuição do pigmento melânico. A hemoglobina, que é o constituinte proteico principal das células vermelhas do sangue, é uma molécula complexa responsável pelo transporte de oxigênio pelo corpo. A oxihemoglobina tem uma tonalidade avermelhada que produz o tom rosado da pele clara e a desoxihemoglobina tem uma coloração purpúrica que produz a tonalidade azulada (KIKUCHI; MASSUDA; HIRAO, 2013).

A avaliação das alterações da coloração da pele ou de uma lesão pode ser dificultada tendo em vista que a obtenção de fotografias depende de uma série de fatores, como o equipamento utilizado, a utilização ou não de *flash*, a iluminação ambiente, a distância entre o equipamento e a lesão a ser fotografada, a tonalidade da pele, além da subjetividade do próprio avaliador (AHN; KIM; KYE, 2006; KANG; JUNG; NELSON, 2007; ALGHAMDI *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2015).

Assim, em dermatologia, vários métodos são utilizados para a avaliação da pele, desde escalas visuais, fotografias tomadas com luz visível em câmeras analógicas ou digitais, associadas com outra fonte luminosa como o *flash*, a luz polarizada e a luz ultravioleta (UV), espectroscopia de refletância, dermatoscopia, biometria, profilometria, microscopia confocal, tomografia de coerência óptica e, ainda, métodos colorimétricos (TAYLOR *et al.*, 2006; MANELA-AZULAY *et al.*, 2010; WAIBEL *et al.*, 2018). A maioria deles requer equipamentos nem sempre disponíveis em todos os centros ou *softwares* de manipulação de imagens e treinamento específico (BAFOUNTA *et al.*, 2001; KITTLER *et al.*, 2002; BAE; JUNG, 2008; BAE; NELSON, JUNG, 2008; BAE *et al.* 2011; SEO *et al.*, 2011; ALGHAMDI *et al.*, 2012).

O Hemangioma da Infância (HI) é o tumor vascular mais comum da infância (DARROW *et al.*, 2015). A prevalência é em torno de 3-10% (SHAH; FRIEDEN, 2013; NOVOA *et al.*, 2018), sendo mais comum no sexo feminino, em caucasianos, em gestações múltiplas, nos bebês de baixo peso de qualquer idade gestacional e nos prematuros. Nestes, sua ocorrência pode chegar a 23% nos recém-nascidos menores de 1000g (LEE; BERCOVITCH, 2013; DARROW *et al.*, 2015; LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER, 2017).

Este tumor vascular segue um padrão característico de crescimento pós-natal, estabilização e involução espontânea (BLEI; GUARINI, 2014). De acordo com sua localização na pele, o hemangioma infantil é classificado em superficial, profundo ou misto. Surge no período pós-natal, sendo mais comum o superficial ocorrer em torno de duas semanas de vida, enquanto o profundo tem uma apresentação mais tardia, aproximadamente aos dois a quatro meses de vida (MULLIKEN; ENJOLRAS, 2004). É necessário diferenciá-lo de outros tumores e malformações vasculares bem como avaliar a necessidade de tratamento (MULLIKEN; GLOWACKI, 1982; HASSANEIN *et al.*, 2011).

O diagnóstico dos hemangiomas infantis, na maioria dos casos, é clínico, baseado na história característica e exame físico, com lesões elevadas de coloração vermelho-viva, com ou sem componente profundo presente (DARROW *et al.*, 2015). Exames de imagem, como ultrassonografia com *Doppler* ou angioressonância magnética e biópsia do tecido com um marcador específico, o transportador de glicose 1 (GLUT-1), podem ser utilizados para confirmar o diagnóstico ou diferenciar o HI de outros tumores e malformações vasculares (LIANG; FRIEDEN, 2014; DARROW *et al.*, 2015).

Como este é um tumor benigno de involução espontânea, durante muitos anos o tratamento dos HI foi expectante (HOEGER *et al.*, 2015). Porém, a involução natural deixava tecido fibroelástico frouxo, preenchimento por gordura, telangiectasias ou cicatrizes inestéticas (COUTO *et al.*, 2012; LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER, 2017).

Os tratamentos disponíveis até 2008 eram basicamente os corticosteroides sistêmicos em altas doses, infiltrações locais com corticosteroides ou interferon, todos com efeitos colaterais importantes, como síndrome de *Cushing*, irritabilidade, aumento de peso (corticosteroides sistêmicos), atrofia local, risco de oclusão dos vasos retinianos (nos HI periorbitários submetidos à infiltração com corticosteroide),



sintomas semelhantes à gripe, alterações renais, hepáticas e neuropatias (interferon) (BARTOCHESKY; BULL; FEINGOLD, 1978; ENJOLRAS *et al.*, 1990; BARLOW *et al.*, 1998; GRIMAL *et al.*, 2000). Assim, só eram tratados aqueles hemangiomas extensos ou os que cursavam com comprometimento funcional (visão, audição, alimentação, insuficiência respiratória) (FRIEDEN, 2011; ABAGGE, 2017).

LEAUTE-LABREZE *et al.* em 2008 descreveram a descoberta acidental do efeito do propranolol sistêmico na regressão do HI com muito menos efeitos colaterais que os descritos com os corticoides sistêmicos e este passou a ser o tratamento de escolha para os HI (LEAUTE-LABREZE *et al.*, 2008; HANDGRETINGER, 2014; THEUNISSEN; SMITT; VAN DER HORST, 2015). Entretanto, a indicação de sua utilização permanece sendo os HI complicados e com risco de comprometimento funcional ou estético.

Para os HI pequenos e sem indicação de tratamento sistêmico, surgiram relatos do uso de betabloqueadores tópicos, como o timolol colírio, usado para o tratamento do glaucoma e do propranolol em diversas apresentações magistrais (XU; ZHAO; HUO, 2012; NIU *et al.*, 2013; KOVACEVIC *et al.*, 2014; ZHANG; CHANTASART; LI, 2015; PUTTGEN *et al.*, 2016; ZHENG; LI, 2018; POPE *et al.*, 2010; CHAKKITTAKANDIYIL *et al.*, 2012).

Mesmo demonstrando a eficácia de ambos os tratamentos tópicos, há poucos estudos que comparam a resposta ao tratamento entre o timolol e o propranolol tópico. Dois estudos randomizados comparam timolol com placebo (WANG *et al.*, 2012; CHAN *et al.*, 2013). Não há medicação contendo betabloqueadores de uso tópico cutâneo com indicação em bula para o uso nos HI. Também há a preocupação quanto à absorção transcutânea e pelas mucosas e se haveria efeitos sistêmicos potenciais decorrentes da detoxificação hepática da medicação. Uma vez confirmada a eficácia e a segurança dos betabloqueadores tópicos, esses possuem o potencial de se tornar a primeira linha de tratamento para os HI pequenos e superficiais e os localizados em áreas como a pálpebra ou os genitais (MCMAHON; OZA; FRIEDEN, 2012; PUTTGEN *et al.*, 2016).

A avaliação do clareamento e involução dos HI com ou sem tratamento não é uniformemente documentada na literatura. A maioria dos estudos utiliza escalas visuais, comparação de avaliações de fotografias entre dois ou mais observadores ou métodos mais trabalhosos ou custosos como a termografia, estereofotogrametria, *Doppler* ou fotografias em 3D (DUBOIS *et al.*, 1998; AGHASSI; ANDERSON;

GONZALEZ, 2000b; RUBEGNI *et al.*, 2002; BERK; BERK; BRUCKNER, 2011; BINGHAM *et al.*, 2012; TALAAT *et al.*, 2012; THOUMAZET *et al.*, 2012; HERMANS *et al.*, 2014; MOHAMMED *et al.*, 2014; SHI *et al.*, 2014; KUTZ *et al.*, 2015; BURKES *et al.*, 2016; HE; HUANG, 2017; STRUMILA *et al.*, 2017; GINGUERRA *et al.*, 2018). Entretanto, alguns destes métodos requerem *softwares* ou equipamentos especiais não disponíveis em todos os serviços ou, ainda, estão sujeitos à subjetividade da avaliação visual de imagens nem sempre padronizadas.

Em recente revisão sistemática publicada pela *Cochrane* (NOVOA *et al.*, 2018) com a avaliação de 28 estudos controlados em 1728 crianças, os autores encontraram pouca evidência para a avaliação dos resultados, principalmente os relatados pelos pais, tais como mensuração subjetiva da melhora, proporção de crianças e pais que ainda consideram o hemangioma como um problema e a aparência estética.

Este estudo objetiva avaliar o grau de clareamento dos HI sem comprometimento funcional em crianças menores de 10 meses quando tratados com betabloqueadores tópicos, por meio de uma análise colorimétrica computadorizada das imagens adquiridas delineada especificamente para este fim. Esta avaliação colorimétrica baseou-se em métodos colorimétricos-padrão, utilizados principalmente em estudos de cosmética e para avaliação de lesões dermatológicas.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Desenvolver e testar um método colorimétrico para a avaliação evolutiva do clareamento de hemangiomas da infância não complicados, tratados com betabloqueadores tópicos.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliar a resposta de clareamento do HI ao tratamento tópico dos hemangiomas da infância não complicados com betabloqueadores tópicos;
- b) Comparar a resposta dos HI ao tratamento com duas formulações tópicas de diferentes betabloqueadores;

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 PRINCÍPIOS DA COLORIMETRIA

A cor é um componente essencial das propriedades físicas da pele e adjetivos tais como rosada, leitosa, bronzada ou cêrea são usados por dermatologistas como estereótipos que evocam condições fisiológicas ou patológicas. Isso é válido na prática clínica, mas não pode ser usado em estudos quantitativos, quando são necessários dados comparáveis e reproduzíveis (ANDREASSI; FLORI, 1995).

A avaliação visual ainda é o método mais utilizado para determinar a cor da pele. Todavia, a inspeção visual é uma percepção com interpretação subjetiva e dificilmente quantificável. Isso ocorre porque existem várias maneiras de se expressar a cor o que torna sua descrição e definição de diferenças, difícil e vaga. Apesar da habilidade do olho humano em reconhecer milhões de cores, nós somos incapazes de quantificar precisamente nossa percepção de cor sem ajuda instrumental. Para obtermos resultados com base científica faz-se necessária a quantificação não invasiva da cor da pele ou extensão do eritema e pigmentação (KONICA MINOLTA, 2018).

Colorimetria é a ciência que busca, com o auxílio de modelos matemáticos, descrever, quantificar e simular a percepção da cor pelo homem. É a interação da luz com os materiais que, como sensação, é percebida pelos olhos e interpretada pelo cérebro. Em sua etimologia temos do latim *color* (cor) e *metria* (medida) sugerindo que se trata da mensuração da temperatura da cor, seu grau de matiz, saturação e luminosidade (LOPES, 2009).

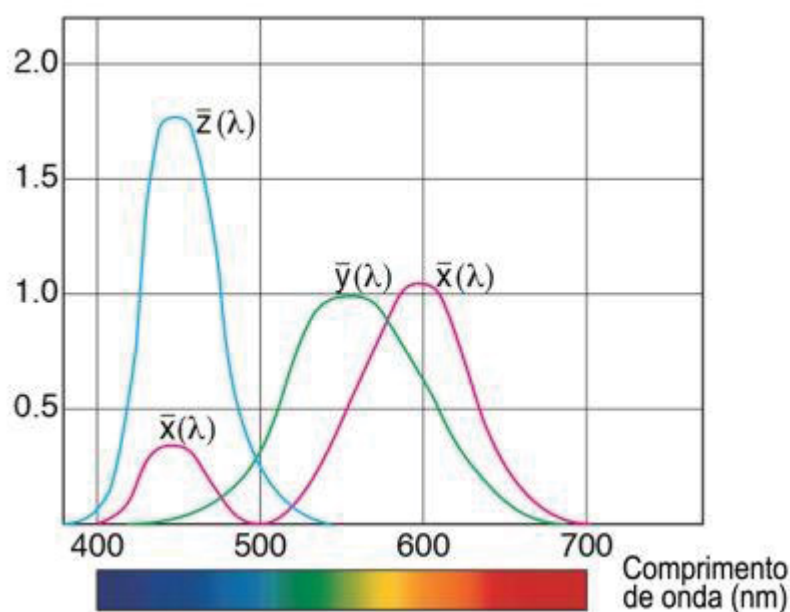
#### 2.1.1 Quantificação de cor

As propriedades ópticas de um objeto opaco são, em geral, baseadas na refletância e difusão da luz pelo objeto. A razão da luz refletida da superfície em relação à luz incidente é conhecida como refletância e está relacionada com a direção de entrada e saída da luz. A luz refletida a partir de um objeto a qual reconhecemos como **cor** é (com exceção de luzes monocromáticas feitas pelo homem) a mistura de luz em vários comprimentos de onda do espectro de luz visível entre 380 e 780 nm.

Nós podemos ver a luz em seus comprimentos de onda na região visível, todavia, a luz em si não é uma cor. A definição de cor específica “a energia radiante que pode estimular a retina no olho para produzir a sensação de visão”, a cor é formada quando a luz entra no olho e estimula a retina com a consequente reação do cérebro (KONICA MINOLTA, 2018).

Entre as cores do espectro visível, três delas (o vermelho, o verde e o azul), são descritas como sendo as três cores primárias. Pode-se perceber as cores porque o olho humano possui três tipos de cones (sensores de cor), que são sensíveis às cores primárias. A figura 1 mostra as curvas de resposta espectral do olho humano, de acordo com a definição do Observador Padrão da Comissão Internacional de Iluminação (CIE ou *Commission Internationale de l'Éclairage*) de 1931. Essas curvas são conhecidas como funções de percepção de cor. Nelas,  $x(\lambda)$  tem uma alta resposta na região de comprimentos de onda vermelhos,  $y(\lambda)$  tem alta resposta na região de comprimentos de onda verdes, e  $z(\lambda)$  tem alta resposta na região de comprimentos de onda azuis. As cores que nós vemos são o resultado de diferentes proporções de estímulos  $x(\lambda)$ ,  $y(\lambda)$ , e  $z(\lambda)$  recebidos a partir de um determinado objeto (KONICA MINOLTA, 2018).

FIGURA 1 - RESPOSTA ESPECTRAL CORRESPONDENTE AO OLHO HUMANO



FONTE: Adaptado de <http://sensing.konicaminolta.com.br> (2016).

Os valores tri-estímulo XYZ, são calculados usando-se as três funções de percepção de cor dos observadores padrão. Os valores tri-estímulo XYZ e o espaço de cor Yxy associado a eles, são a base do atual espaço de cor da CIE.

## 2.2 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA PELE

A fim de diminuir a variabilidade entre os diferentes observadores, várias ferramentas foram criadas, tais como escalas e a utilização de diferentes fontes luminosas (TAYLOR *et al.*, 2006).

Uma das primeiras técnicas a ser utilizada, em 1917 por Weiss e por Saphier em 1921 foi a microscopia de superfície ou de epiluminescência, que utilizava um óleo de imersão e uma lâmina de vidro e subsequente iluminação com visualização da pele por meio de um estereomicroscópio com aumentos de 6 a 40 vezes (CUNLIFFE; FORSTER; WILLIAMS, 1974 apud BAHMER; ROHRER, 1986; ANDREASSI *et al.*, 1999).

Já o termo dermatoscopia é reservado para o uso do dermatoscópio, um instrumento portátil similar ao otoscópio, desenvolvido para a realização de microscopia de superfície rápida e de baixo custo (STOLZ *et al.*, 1989; BAHMER *et al.*, 1990).

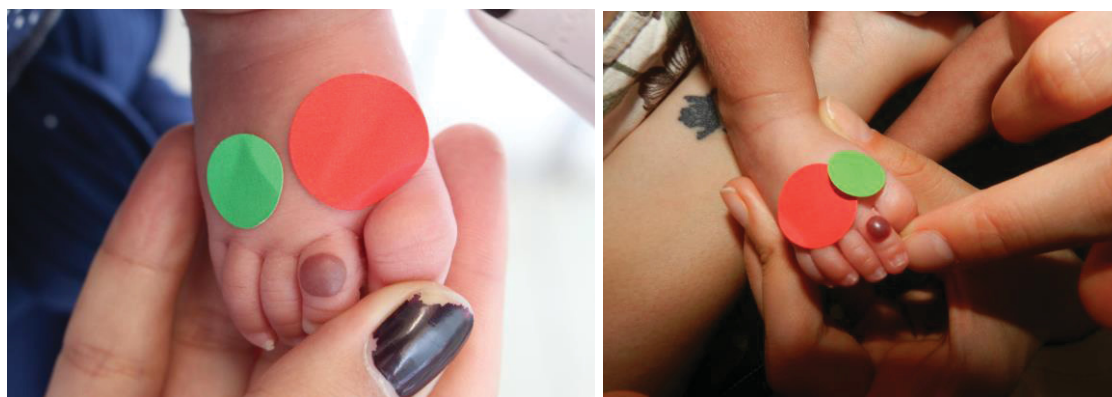
Muitos estudos clínicos utilizam a Avaliação Médica Global (*Physician's Global Assessment*) como um índice-chave bem estabelecido para o sucesso ou fracasso terapêutico. Entretanto, essa é uma avaliação subjetiva que depende do avaliador ou, ainda, pode ser difícil para o médico lembrar da condição de base do paciente passadas semanas ou meses da primeira avaliação. Várias escalas e índices foram desenvolvidos para diminuir essa variabilidade entre os observadores e permitir uma análise mais objetiva das mais diversas condições cutâneas como, por exemplo, o melasma (HURLEY *et al.*, 2002).

A documentação fotográfica é uma forma eficaz de diminuir a variabilidade entre os avaliadores e documentar a condição basal de um paciente. Entretanto, a padronização das imagens (cor, profundidade de campo, tonalidade) pode ser difícil e depende da técnica e habilidade do fotógrafo. Padronizar o fundo, a fonte luminosa, a posição, a distância entre a câmera e o local a ser fotografado, além de evitar o brilho da luz refletida pelo *flash* são fatores importantes para o uso apropriado da fotografia.

Durante décadas, a fotografia foi aceita como ferramenta-padrão para a documentação de lesões e doenças cutâneas. Com o desenvolvimento de sistemas de imagem digital avançados, a fotografia evoluiu para um complemento excepcionalmente valioso também para o seu tratamento (WITMER; LEBOVITZ, 2012).

Apesar das câmeras digitais terem se tornado ferramentas essenciais na prática dermatológica diária, as imagens fotográficas são passíveis de distorções, seja por diferenças na distância, luz, sombra, posição do paciente e qualidade do equipamento utilizado, como demonstrado no exemplo a seguir (Figura 2).

FIGURA 2 – FOTOGRAFIAS DIGITAIS DE HEMANGIOMAS DA INFÂNCIA SEM MANIPULAÇÃO DA IMAGEM



FONTE: O autor (2018).

O uso dos sistemas digitais tornou mais fácil obter, visualizar, analisar e armazenar as imagens, o que levou à maior disseminação dessa técnica. Ainda assim, detalhes da textura da pele ou das estruturas intracutâneas (pigmentação, vascularização ou eritema) não são efetivamente demonstradas. Mais recentemente, o avanço tecnológico permitiu o desenvolvimento de técnicas, programas e dispositivos capazes de auxiliar no diagnóstico e caracterização das desordens pigmentares e doenças cutâneas. Dessa forma, surgiram ferramentas como a luz ultravioleta, a luz polarizada, a espectroscopia de refletância, a colorimetria tri-estímulo, os espectrofotômetros de luz estreita, a dermatoscopia, a microscopia óptica confocal, entre outros métodos (PHILLIPS *et al.*, 1997; RIZOVA; KLIGMAN, 2001; TAYLOR *et al.*, 2006).

## 2.3 MÉTODOS DE COLORIMETRIA

A criação da colorimetria (medida da cor) ocorreu em 1931 quando se estabeleceu o sistema CIE. Na época, observou-se a necessidade de se estabelecer modelos matemáticos uniformes com a finalidade de representar as cores. Esses modelos, ou espaços de cores, são modelos geométricos uni, bi ou tridimensionais que mostram as cores em termos de valores de intensidade e, visualmente, são geralmente apresentados por formas tridimensionais como cubos, cones ou poliedros (LEE, 2005; REINHARD *et al.*, 2008; FAIRCHILD, 2013; SOMMERS *et al.*, 2013).

Desde então, inúmeras técnicas, escalas, dispositivos e *softwares* foram desenvolvidos, a fim de tornar mais objetiva e reproduzível a avaliação das características da pele.

A primeira avaliação quantitativa da cor da pele foi feita em 1939 por Edwards e Duntley que usaram um espectrofotômetro para medir o espectro de luz visível refletida a partir da pele (EDWARDS; DUNTLEY, 1939 *apud* RUBEGNI *et al.*, 2002).

Se a superfície da pele é iluminada e a quantidade de luz refletida é medida com um fotômetro, os valores obtidos indicam a sua refletância. A refletância é geralmente medida em intervalos de 10nm, assim, são necessárias trinta e uma leituras para explorar todo o espectro de luz visível (MARCHESINI *et al.*, 1991).

Um colorímetro básico consiste de três fontes de luz de intensidade variável que projeta suas bandas de cor em uma tela para que uma cor de referência possa ser identificada por ajustes de intensidade e geralmente utiliza comprimentos de onda correspondentes ao vermelho (*red* em inglês), verde (*green* em inglês) e azul (*blue* em inglês), o que é chamado de sistema RGB (*red, green and blue*). Por meio de fórmulas matemáticas é possível representar graficamente e tridimensionalmente esse espaço de cores (ANDREASSI; FLORI, 1995).

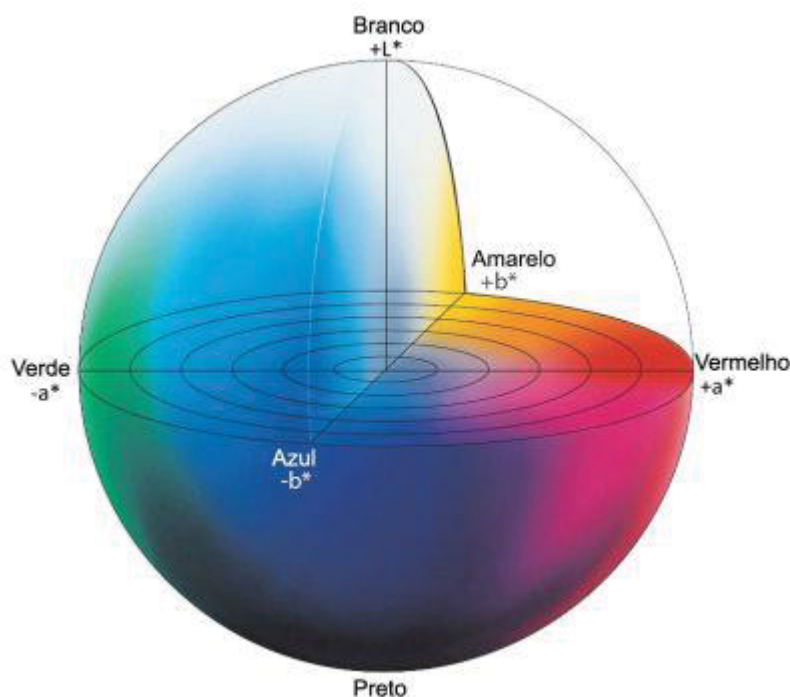
A mensuração quantitativa da cor da pele não é prontamente disponível pois esses colorímetros e espectrofotômetros não são acessíveis em termos de custo à maioria dos dermatologistas (SEO *et al.*, 2011).

### 2.3.1 Método da Comissão Internacional de Iluminação (CIE Lab)

O espaço de cor  $L^*a^*b^*$ , também conhecido como CIE 1976 ( $L^*a^*b^*$ ), ou CIE Lab ( $L^*a^*b^*$ ) é atualmente o mais popular dos métodos para a medição da cor

de objetos e é amplamente utilizado em todos os campos, desde a indústria têxtil até a cosmetologia. Ele é um dos espaços uniformes de cor definidos pela CIE em 1976 com o intuito de reduzir o maior problema do espaço de cor original  $Yxy$ , no qual distâncias iguais do diagrama de cromaticidade  $x,y$  não correspondem a iguais diferenças perceptíveis de cor. Neste espaço de cor, o  $L^*$  indica a luminosidade e o  $a^*$  e  $b^*$  as coordenadas de cromaticidade (KONICA MINOLTA, 2018). A figura 3 é a representação do espaço de cor  $L^*a^*b^*$ .

FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO DO ESPAÇO DE COR  $L^*a^*b^*$ .



FONTE: Adaptado de <http://sensing.konicaminolta.com.br> (2016).

Neste diagrama, o  $a^*$  e o  $b^*$  indicam as direções da cor;  $+a^*$  direção do vermelho,  $-a^*$  direção do verde,  $+b^*$  direção do amarelo,  $-b^*$  direção do azul. O centro é acromático e à medida em que os valores de  $a^*$  e  $b^*$  aumentam e se distanciam do centro a saturação da cor aumenta.

A necessidade da mensuração uniformizada desses espaços de cor levou a várias modificações que resultaram neste método, que representa as cores relativas a um ponto de referência branco. A vantagem desse sobre outros métodos é que as



diferenças percebidas entre quaisquer duas cores são proporcionais à distância geométrica dos espaços de cores entre os valores dessas duas cores.

No espaço de cor CIELab os valores  $L^*$ ,  $a^*$  e  $b^*$  são plotados em ângulos retos uns aos outros de forma a criar um sistema de coordenadas tridimensional. Distâncias iguais no espaço representam diferenças de cores iguais. O valor  $L^*$  representa claro/escuro e varia de zero (preto) a 100 (branco). O valor  $a^*$  representa o eixo vermelho/verde e  $a^*$  positivo é vermelho e  $a^*$  negativo é verde. O valor  $b^*$  representa o eixo amarelo/azul e  $b^*$  positivo é amarelo e  $b^*$  negativo é azul. A cor da pele humana resulta da cor da pele não pigmentada misturada com cores de vários pigmentos constitutivos tais como melanina, hemoglobina e caroteno. Os principais pigmentos biológicos dominantes são a coloração vermelha da **hemoglobina** na rede microcapilar vascular da pele e a **melanina**, que fornece diferentes graus de coloração marrom na sua superfície. Assim, a cor da pele é encontrada nos quadrantes positivo  $a^*$  e positivo  $b^*$  do espaço de cor CIELab, sendo o quadrante  $a^*$  indicativo do grau de eritema ou vascularização e o quadrante  $b^*$  de pigmentação melânica (SOMMERS *et al.*, 2013).

### 2.3.2 Fotografia com Luz Polarizada

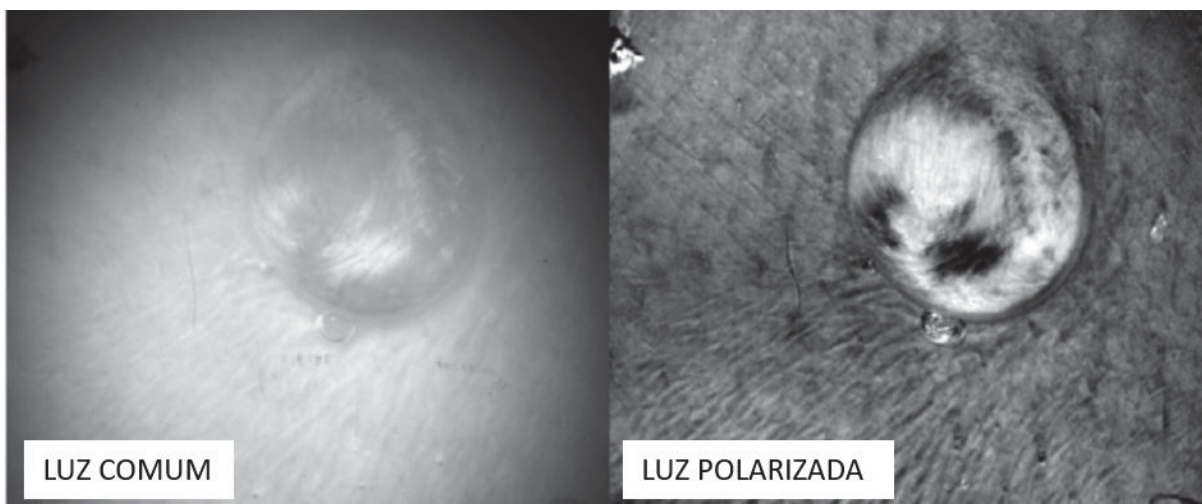
A fotografia feita sob luz polarizada é usada por dermatologistas para diagnósticos. Isso permite ver detalhes da superfície da pele que não são visíveis com o reflexo da luz branca comum.

A fotografia com luz polarizada se baseia no fato de que a luz refletida pela pele tem dois componentes: a refletância regular (brilho - *glare*) e a luz de fundo (*back scattered*) proveniente do tecido (ANDERSON, 1991). A refletância regular contém a informação visual relativa à textura da pele, enquanto que a luz de fundo se refere às estruturas intracutâneas. Os filtros polarizados podem separar os detalhes intra e extra cutâneos, dando mais ênfase às características superficiais (textura, elevação, descamação) ou profundas (pigmentação, vascularização e cor), sendo particularmente úteis na avaliação das alterações dérmicas, principalmente as pigmentares e vasculares (TAYLOR *et al.*, 2006).

Ao contrário da luz não polarizada, a utilização de luz polarizada permite a visualização de estruturas situadas mais profundamente na pele e detalhes não vistos

na fotografia comum conforme demonstram as figuras 4 e 5 (JACQUES; RAMELLA-ROMAN; LEE; 2002; WITMER; LEIBOVITZ; 2012).

FIGURA 4 – AVALIAÇÃO DE DERMATOFIBROMA COM LUZ COMUM E LUZ POLARIZADA



FONTE: Adaptado de JACQUES; RAMELLA-ROMAN; LEE (2002).

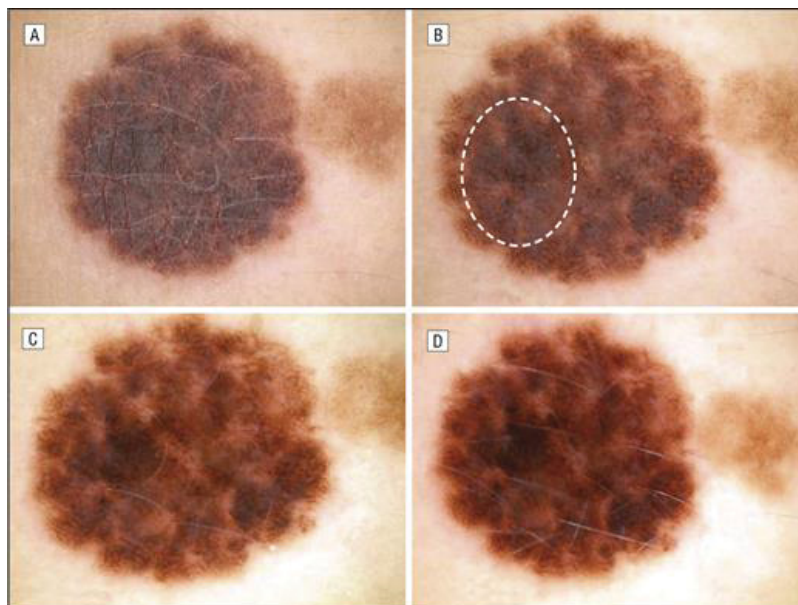
FIGURA 5 – AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO DA SUPERFÍCIE CUTÂNEA COM A LUZ COMUM X LUZ POLARIZADA



FONTE: Adaptado de WITMER; LEBOVITZ (2012).

A luz polarizada também pode ser associada à dermatoscopia e consegue demonstrar a diferença nos detalhes da pigmentação. Isso é particularmente importante nas lesões melanocíticas e sua diferenciação entre lesões benignas e malignas (melanoma) como observado na figura 6. Entretanto, a utilização dessa técnica é tida como complementar e não substitutiva à avaliação apenas com a dermatoscopia (BENVENUTO-ANDRADE; 2007).

FIGURA 6 – AVALIAÇÃO DE UM NEVO DISPLÁSICO COM DERMATOSCOPIA COM LUZ COMUM E LUZ POLARIZADA



Nevo displásico mostrado na fotografia comum (A), dermatoscopia de contato com luz não polarizada (B), dermatoscopia de contato com luz polarizada (C) e dermatoscopia sem contato com luz polarizada. As cores marron escuras são mais proeminentes sob a luz polarizada e as claras melhor visualizadas com a luz não polarizada. Na imagem com luz não polarizada nota-se um véu branco-azulado (salientado pela linha pontilhada) que é menos proeminente ou quase ausente nas imagens com luz polarizada.

FONTE: Adaptado de BENVENUTO-ANDRADE (2007).

Kang, Jung e Nelson (2007) desenvolveram um protótipo de sistema de imagem utilizando a luz polarizada para a análise de lesões de pele pigmentadas e vasculares, fornecendo simultaneamente avaliações qualitativas e quantitativas, nomeando-o de *Dermavision*.

Sommers *et al.* (2013) realizaram um estudo comparando a avaliação da cor da pele e mucosas entre dois observadores (um *expert* e um principiante) de 210 imagens digitais de pacientes com suspeita de abuso sexual em 7 locais anatômicos. A cor era corrigida com o cartão *Munsell*<sup>®</sup> (*ColorAccuracy.com, Lincroft, NJ, USA*) *Color Checker* e as imagens eram então analisadas pelo método CIELab. Os autores concluem que a análise colorimétrica digital é uma técnica útil para determinar o fenótipo da cor da pele e a avaliação por mais de um examinador pode reduzir o viés que pode ocorrer com um único avaliador.

Bae e Jung (2008) propuseram um método de avaliação de imagem com quatro diferentes cores (padrão, imagem digital com luz polarizada paralela e cruzada

e luz UV-A) e conseguiram avaliar vários tipos diferentes de lesões de pele na face com apenas este método, demonstrando resultados confiáveis e reproduzíveis.

O Cromômetro Minolta CR200 é tido como um método de referência para estudos colorimétricos da pele pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para a avaliação do grau de branqueamento causado por corticoides de uso tópico, por exemplo (FDA, 1995). Esse método foi utilizado para a avaliação da cor da pele nas áreas expostas e não expostas ao sol em 91 caucasianos e os autores demonstraram diferenças significativas principalmente no componente vermelho (ANDREASSI *et al.*, 1990; ANDREASSI; FLORI, 1995).

Há vários estudos que utilizaram diferentes equipamentos e fontes luminosas, com resultados satisfatórios na avaliação da textura e alterações da superfície da pele, tais como ceratose actínicas, carcinoma escamocelular e branqueamento decorrente do uso de corticosteroides tópicos (ZHAI *et al.*, 2009; BAE *et al.*, 2010, 2011)

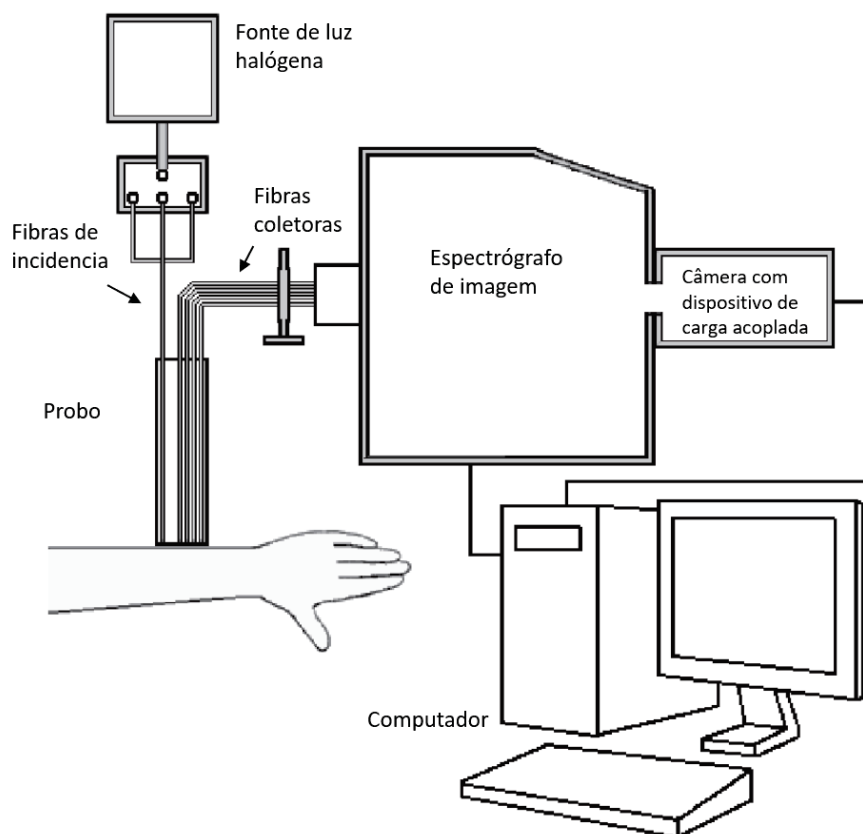
### 2.3.3 Espectroscopia de Refletância e Colorimetria Tri-Estímulo

Estes métodos têm sido usados há mais de 50 anos com o propósito de mensurar objetivamente a cor da pele. Vários colorímetros de refletância tri-estímulo, ou espectrofotômetros de banda estreita podem ser utilizados (*Photovolt ColorWalk, Minolta Chromameter, DermaSpectophotometer, Erythema Meter, Mexameter, Antera 3D, MX 18*).

A espectroscopia é o estudo da radiação eletromagnética como função do comprimento de onda em que está sendo emitida, refletida ou espalhada por um gás, um líquido ou um sólido. A técnica de espectroscopia de refletância possibilita a determinação dos coeficientes de absorção e espalhamento do tecido investigado e, dependendo do comprimento de onda de excitação, pode fornecer dados para a análise dos cromóforos presentes.

Na figura 7 observa-se um exemplo de dispositivo para a captação de imagens por espectrofotometria de refletância, neste caso utilizado para a diferenciação *in vivo* de lesões cancerígenas melanoma x não melanoma (GARCIA-URIBE *et al.*, 2012).

FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO SISTEMA DE ESPECTROFOTOMETRIA DE REFLETÂNCIA



FONTE: Adaptado de GARCIA-URIBE (2012).

A colorimetria tri-estímulo foi desenvolvida para representar a cor objetivamente de maneira análoga à percebida pelo olho humano. Esses instrumentos agem por meio da utilização de uma luz branca na região da pele ou cabelo a ser analisada medindo a intensidade da luz refletida com o uso de três filtros de diferentes comprimentos de onda ou por uma matriz de fotodiodos nos aparelhos mais modernos (TAKIWAKI; SERUP, 1994; TAKIWAKI *et al.*, 2002). Os resultados podem ser expressos usando vários métodos-padrão de colorimetria, sendo o mais amplamente utilizado o CIE Lab. O cromômetro mais amplamente empregado é o *Chromametro* (Minolta), que ilumina a pele por meio de uma lâmpada de xenon branca brilhante que coleta a luz refletida para a análise tri-estímulo a 450, 560 e 600nm (WESTERHOF; HASSELT; KAMMEIJER, 1986; WESTERHOF *et al.*, 1990; VAN DEN KERCKHOVE *et al.*, 2001). Várias pesquisas utilizam esse método na avaliação de lesões de pele, desde equimoses em medicina forense, passando pelas lesões que causam

hipercromia como o melasma, a lesões vasculares (TRUJILLO; VANEZIS; CERMIGNANI, 1996; TAKIWAKI *et al.*, 2002; SABANCILAR *et al.*, 2011). Kawana, Ochiai e Tachihara (2007) avaliaram 12 pacientes com rosácea e 18 com lentigos tratados com luz intensa pulsada por meio da análise da cor da pele pela espectrofotometria e demonstraram a eficácia do tratamento por este método de avaliação. Também há estudos que comparam diferentes cromômetros (MATIAS *et al.*, 2015).

O inconveniente desse método é a necessidade de contato do instrumento com a pele ou a superfície a ser avaliada (Figura 8), por isso nem sempre é possível utilizá-lo, seja pelo tamanho da lesão, pela irregularidade do relevo ou porque a própria pressão do aparelho pode afetar a cor, devido à isquemia local (BALAS, 1997).

FIGURA 8 – COLORÍMETRO TRI-ESTÍMULO



FONTE: Internet (acessado em 2018).

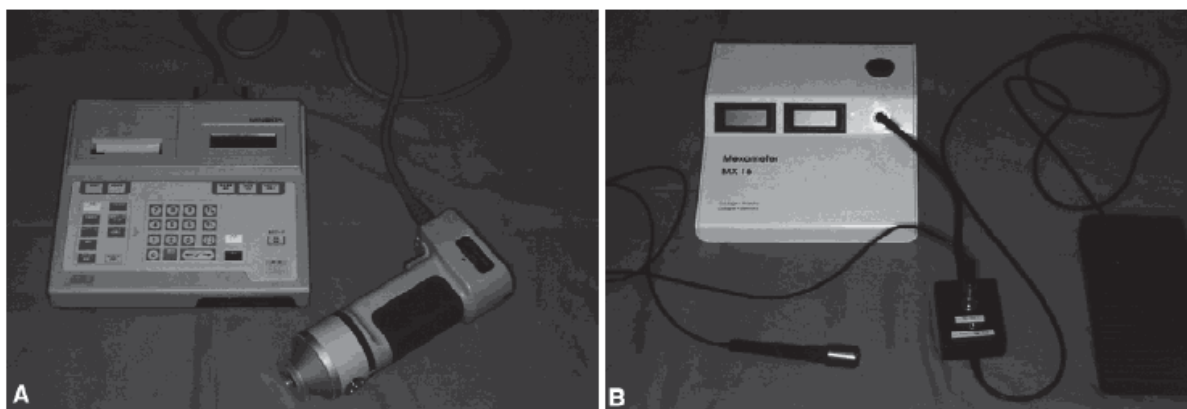
#### 2.3.4 Espectrofotômetros de Banda Estreita

Diffey, Oliver e Farr (1984) mostraram que os dois pigmentos principais da pele (a melanina e a hemoglobina) mostram diferentes curvas de absorção da luz (a hemoglobina mostra um maior pico nos comprimentos de onda do verde e pouca

absorção no vermelho, enquanto a melanina absorve a luz em todos os comprimentos de onda). Assim, a refletância da luz de banda estreita no espectro vermelho poderia fornecer uma estimativa razoável do conteúdo de melanina da pele de um indivíduo e o grau de eritema é calculado subtraindo a absorção devida à melanina da absorção do filtro verde (TAKIWAKI; SERUP, 1994; SHRIVER; PARRA, 2000; TAYLOR et al., 2006; MATIAS et al., 2015). Esses dispositivos podem ser utilizados na avaliação da hiperpigmentação cutânea, como em olheiras (KIKUCHI; MASSUDA; HIRAO, 2013).

A figura 9 demonstra a comparação entre um colorímetro tri-estímulo (A) e um espectrofotômetro de banda estreita (B) utilizados para a avaliação de tratamento com substância despigmentante em mulheres asiáticas com melasma (YOSHIMURA K. et al, 2001).

FIGURA 9 – COLORÍMETRO TRI-ESTÍMULO E ESPECTROFOTÔMETRO DE BANDA ESTREITA



FONTE: Adaptado de YOSHIMURA (2001).

### 2.3.5 Dermatoscopia

A dermatoscopia constitui uma importante ferramenta diagnóstica aumentando a avaliação objetiva de neoplasias, lesões melanocíticas, lesões inflamatórias ou mesmo infecciosas (KITTLER et al., 2002; RUBEGNI et al., 2002; PANASITI et al., 2008; MICALI et al., 2011; MADOOEI et al., 2012; HALIASOS et al., 2013; PASTAR; LIPOZENCIC, 2014; LACARRUBBA et al., 2015). A aplicação de óleo mineral ou solução de álcool a 91% sobre a pele permite alterar o índice de refletância, tornando o estrato córneo transparente e assim permitindo uma visualização mais detalhada das estruturas localizadas na epiderme, junção dermoepidérmica e derme papilar (BAFOUNTA et al., 2001).

Existem aparelhos portáteis, de preço mais acessível, que fornecem um aumento fixo de 10X (como o *Dermatoscope – Heine* ou *Episcope – Welch Allyn*) até microscópios binoculares e aparelhos de videomicroscopia digital que possibilitam maior ampliação. Alguns desses aparelhos podem ser acoplados a câmeras, *smartphones* ou a um computador, permitindo assim a visualização e também o armazenamento das imagens (Figura 10).

FIGURA 10 – DERMATOSCÓPIO ADAPTADO A  
SMARTPHONE



FONTE: Adaptado de WITMER; LEBOVITZ (2012).

A descrição dos achados cutâneos que podem ser avaliados com o dermatoscópio é dividida em três componentes principais: a) pigmentação, b) arquitetura/estrutura e c) limites. Este método é utilizado para a avaliação de lesões melanocíticas (principalmente no diagnóstico do melanoma) e a sua diferenciação com lesões actínicas (lentigos) e ceratoses seborreicas (TAYLOR *et al.*, 2006).

### 2.3.6 Laser Microscopia de Escaneamento Confocal *In Vivo* (CSLM)

O microscópio confocal foi inventado por Marvin Minsky em 1957. Entretanto, foi necessário o desenvolvimento de uma fonte de luz adequada e tecnologia computadorizada, para que fosse possível a sua utilização na pele humana, *in vivo* (RITO; PINEIRO-MACERA, 2009).



É uma técnica de imagem capaz de avaliar a pele a um nível de detalhamento próximo da avaliação histológica, com análise de estruturas microanatômicas. Com isso, tem sido utilizada na avaliação de lesões melanocíticas benignas e malignas, lesões hipocrômicas, lesões vasculares, na avaliação de margens cirúrgicas de lesões malignas além da avaliação da espessura da pele em enxertos e no estudo do envelhecimento (FINK-PUCHES *et al.*, 1995; RAJADHYAKSHA *et al.*, 1995, 1999; CULLANDER, 1998; AGHASSI; ANDERSON; GONZALEZ, 2000a; b; AGHASSI *et al.*, 2000; LANGLEY *et al.*, 2001, 2007; CHARLES *et al.*, 2002; PELLACANI *et al.*, 2004; O'GOSHI; SUIHKO; SERUP, 2006; BRANZAN; LANDTHALER; SZEIMIES, 2007; ASTNER *et al.*, 2008; GERGER *et al.*, 2009; ARRASMITH *et al.*, 2010; EICHERT *et al.*, 2010; WANG; HASHEMI, 2010; XIANG *et al.*, 2010; SCOLA; GOULIOUMIS; GAMBICHLER, 2011; CZAICA *et al.*, 2012; VERGOU *et al.*, 2012; CHIAVERINI *et al.*, 2013).

Esse método utiliza um *laser* diodo de comprimento de onda de 830nm para escanear áreas selecionadas da pele, com a projeção da imagem em uma tela. É uma técnica útil para avaliar a pele normal ou anormal e tem grande potencial de aplicação na pesquisa básica, na dermatologia clínica e na pesquisa em cosméticos (TAYLOR *et al.*, 2006).

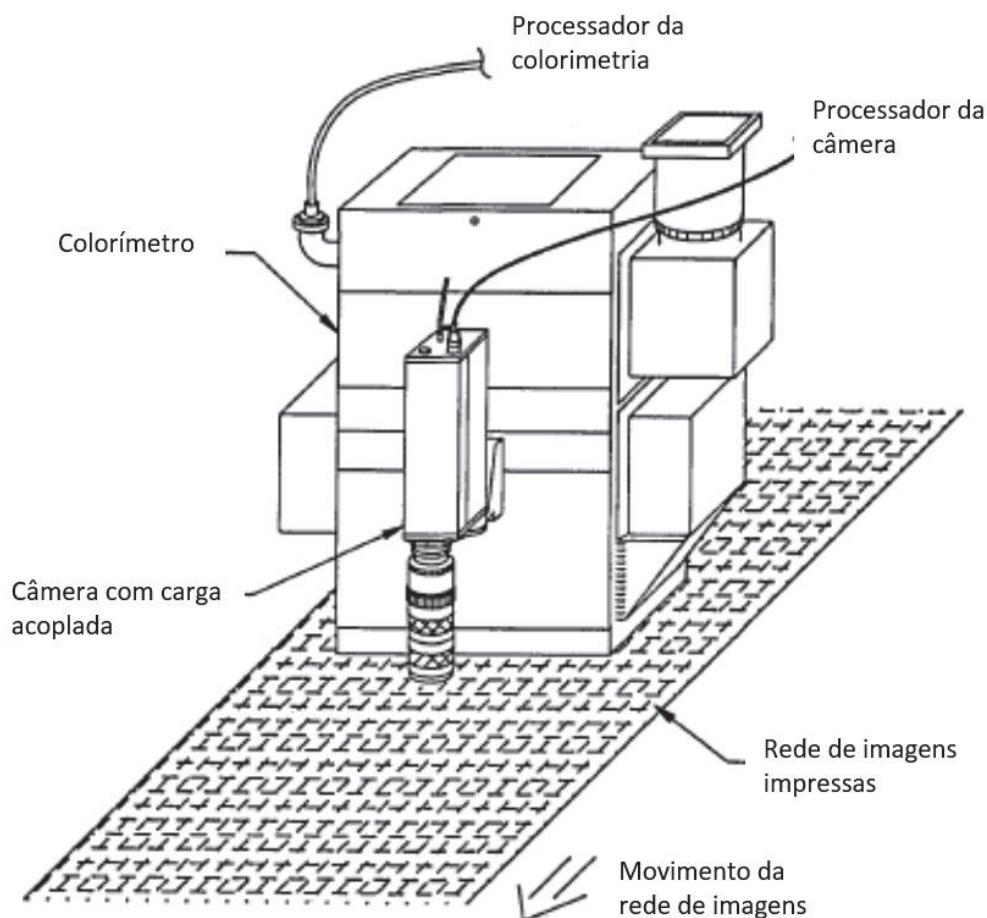
### 2.3.7 Fotografia Colorimétrica Computadorizada

Este é um método para a mensuração de cores que utiliza uma câmera digital convencional e suas configurações apropriadas (SEO *et al.*, 2011).

As fotografias podem ser adquiridas com a utilização de fontes luminosas como as lâmpadas de LED (*light-emitting diode*) brancas ou verdes, ou ainda lâmpadas de tungstênio e os valores computadorizados das imagens podem ser comparados com os valores-padrão do método CIELab (AHN; KIM; KYE, 2006; SEO *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2015).

Simpson e Jansen (1991) desenvolveram uma técnica de mensuração da cor em cada *pixel* dentro da área de interesse de uma área impressa, de forma a facilitar a determinação exata da cor utilizada. Isso é particularmente importante na indústria de impressão, por exemplo, de maneira a minimizar as falhas de qualidade em imagens impressas (Figura 11).

FIGURA 11 – SISTEMA DE OBTENÇÃO DE FOTOGRAFIA COLORIMÉTRICA

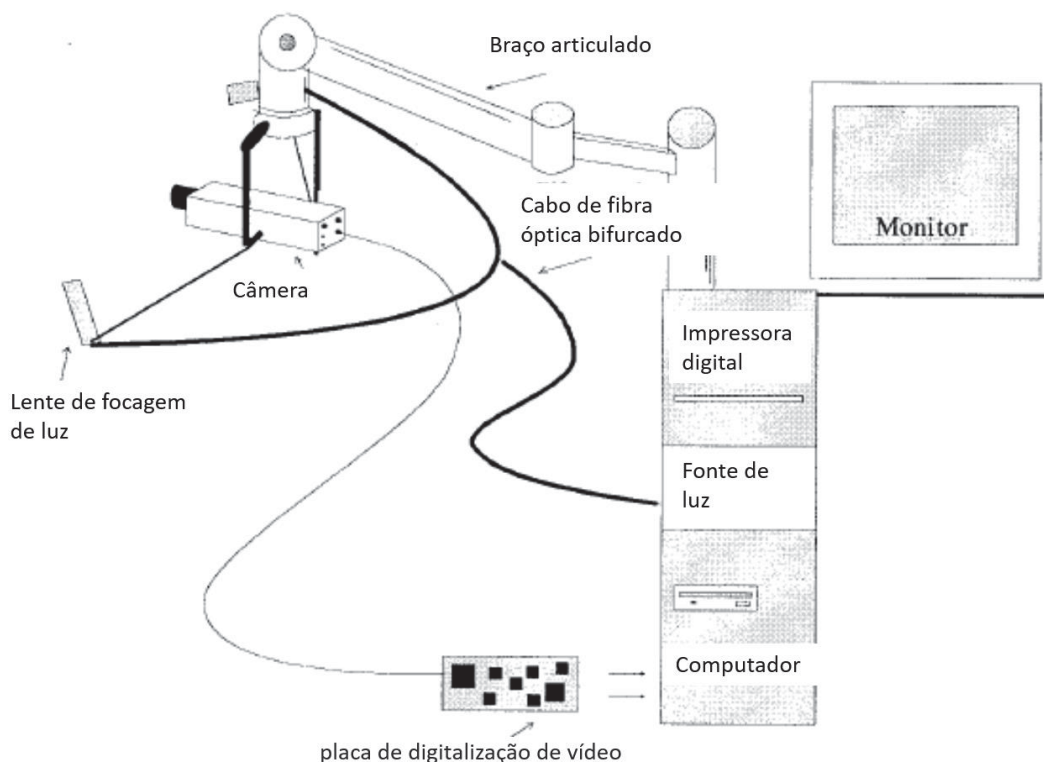


FONTE: Adaptado de SIMPSON; JANSEN (1991).

A associação da dermatoscopia com a avaliação colorimétrica simples das imagens obtidas pelo sistema RGB também já foi realizada em pacientes asiáticos, com resultados promissores (TAKIWAKI *et al.*, 1995).

Balas (1997) substituiu o dispositivo de contato de um colorímetro por um sensor de câmera de vídeo colorida (Figura 12) o que permitiu capturar a informação de cor de qualquer ponto espacial dentro do seu campo visual. Ele conclui que a combinação de métodos de imagem e colorimétricos calibrados e corrigidos é uma ferramenta potencial para a padronização do diagnóstico clínico e para a avaliação objetiva da eficácia de um tratamento. Esse método foi utilizado para a identificação da cor em tecidos biológicos.

FIGURA 12 – COLORIMETRIA SEM NECESSIDADE DE CONTATO



FONTE: Adaptado de BALAS (1997).

Phung, Bouzerdoum e Chai (2005) analisam vários espaços representativos de cor usando o classificador *Bayesian* com uma técnica de histograma e segmentação da cor baseada na classificação de *pixels*. Concluem que a associação dessa técnica com um classificador de multicamadas fornece melhores resultados na representação e quantificação da cor da pele quando comparado a outros classificadores, a saber: um classificador linear por partes, três classificadores Gaussianos unimodais e um classificador de mistura Gaussiana.

Williams *et al.* em 2008 demonstram a utilização da fotografia digital em 3D na pediatria, principalmente nos campos da cirurgia plástica e maxilofacial. Para tal técnica, é necessário um equipamento especial, com duas a cinco câmeras ligadas a um computador.

Schaefer *et al.* (2011) combinam a dermatoscopia com técnicas de análise de imagem computadorizadas na avaliação de lesões suspeitas de melanoma. Os autores consideram que a falta de calibração de cor e contraste pobre são comuns na avaliação dermatoscópica dessas lesões e que a aplicação de uma equalização de cores foi útil em melhorar o diagnóstico das lesões malignas.

Sommers *et al.* (2013) comparam a avaliação de 210 imagens de lesões genitais entre um *expert* e um principiante com a utilização do software *Adobe Photoshop Creative Suite 4 Premium*<sup>®</sup> com a correção de cores determinada pelo cartão de cores de *Munsell* e avaliação pelo método  $CieL^*a^*b^*$  e demonstram que o método digital de análise colorimétrica é uma ferramenta útil na determinação do fenótipo da cor da pele a partir de imagens digitais.

Zhao, Tao e Tu (2013) usaram o programa *ImageJ freeware*<sup>®</sup> para medir o índice de eritema em 50 pares de fotografias digitais comuns em pacientes com manchas vinho do porto submetidos a tratamento com terapia fotodinâmica. O método se provou efetivo em avaliar quantitativamente a eficácia do tratamento nestas lesões.

Han *et al.* (2015) avaliaram a pele de 22 mulheres coreanas tratadas com substâncias clareadoras por meio do *3D Skin Chroma Diagram*<sup>®</sup> e concluem que este é um bom método de avaliação do desfecho do clareamento neste tipo de pele (Figura 13).

FIGURA 13 – COLORIMETRIA 3D



Aplicação de três parâmetros de cor. Coloração pela melanina (a), coloração pela hemoglobina (b) e cor básica da pele, que contem a tonalidade amarelada própria da raça (c).

FONTE: Adaptado de HAN (2015).

Veredas, Mesa e Morente (2015) utilizaram um método computadorizado colorimétrico de pixelização das imagens para a avaliação da cicatrização do leito de úlceras cutâneas e demonstraram que a eficiência computacional e a acurácia diagnóstica podem ser melhoradas com esse método.

## 2.4 HEMANGIOMA DA INFÂNCIA

O HI é um tumor vascular benigno e corresponde ao tumor de partes moles mais comum na infância, afetando até 10% dos lactentes (MUNDEN *et al.*, 2014; LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER, 2017).

Seu ciclo de crescimento é único dentre os tumores e malformações vasculares, mostrando proliferação e involução pré-programada (PUTTGEN, 2014).

Ao nascimento os HI ou não são visíveis ou podem estar presentes como uma mancha eritematosa ou telangiectásica, circundada por um halo claro ou ainda uma lesão confundida com uma mancha equimótica ou trauma cutâneo (PUTTGEN *et al.*, 2010; TOLLEFSON; FRIEDEN, 2012; LEE; BERCOVITCH, 2013). Estas são denominadas de lesões precursoras e podem estar presentes em 30% a 65% dos casos como manchas anêmicas ou eritematosas, telangiectasias ou pápulas eritematosas e praticamente todos os HI se tornam evidentes dentro de uma a três semanas (GONTIJO, 2003; LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER, 2017).

A evolução natural dos HI é semelhante tanto nas crianças nascidas a termo quanto nos prematuros. Classicamente, apresenta uma fase de crescimento rápido durante os primeiros três meses e, na idade de cinco meses, 80% deles já completou seu crescimento. O crescimento mais rápido ocorre, em média, entre 5,5 e 7,5 semanas. Mesmo naqueles que continuam crescendo por mais tempo, o ritmo de crescimento diminui antes dos seis meses de idade (TOLLEFSON; FRIEDEN, 2012). Independentemente do tipo de HI, praticamente todos dobram de tamanho nos primeiros dois meses de vida (CHANG *et al.*, 2008). Os hemangiomas segmentares e os profundos tendem a crescer por mais tempo (nove a 12 meses) e, em raros casos, até os 24 meses (BRANDLING-BENNETT *et al.*, 2008). Geralmente observa-se um período de estabilização relativa, seguido de regressão espontânea ao longo de vários meses ou anos, com fases de crescimento e regressão que podem se sobrepor, com

clareamento da porção superficial associado ao crescimento da parte profunda (LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER , 2017).

O estudo de Couto *et al.* (2012) contradiz alguns conceitos anteriores como, por exemplo, que os HI eventualmente “desaparecem” e que, 10% dos pacientes irão alcançar a sua involução máxima a cada ano, iniciando com um ano de idade até os dez (BOWERS; GRAHAM; TOMLINSOM, 1960). Este estudo também mostra, em uma avaliação retrospectiva de crianças com HI não tratados, que um número considerável de casos permanece com deformidades cosméticas significativas como telangiectasias, tecido fibroadiposo redundante, alterações de textura e destruição de estruturas anatômicas e, ainda, que a idade média de involução foi aos 36 meses e que 92% dos HI alcançaram a involução máxima aos 48 meses de idade (COUTO *et al.*, 2012). Bauland *et al.* (2011) mostram que lesões residuais estão presentes em 70% dos casos. Outros estudos também demonstram que a média de resolução é em torno de 3 a 3,5 anos (RAZON *et al.*, 1998; BASELGA *et al.*, 2016; LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER , 2017).

Apesar de benignos, tanto na sua manifestação clínica quanto histológica, os HI podem comprometer as vias respiratórias e alimentares, obstruir a visão causando ambliopia, determinar aumento do débito cardíaco, devido ao envolvimento visceral, estar associados a hipotireoidismo, produzir ulceração dolorosa e eventual sangramento, estar acompanhados de alterações medulares, gênero-urinárias e do sistema nervoso central ou resultar em deformidade cosmética significativa e permanente (LEE; BERCOVITCH, 2013).

Até 12% dos casos de HI encaminhados aos centros de referência são tidos como complexos ou com risco de complicações (HAGGSTROM *et al.*, 2006). O tipo e extensão das complicações depende do tamanho e localização do HI, bem como da idade da criança. Lesões ulceradas geralmente deixam cicatrizes (LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER , 2017).

#### 2.4.1 Epidemiologia

A incidência dos HI não é bem estabelecida, visto que eles nem sempre estão presentes ao nascimento ou no momento da alta hospitalar. Um estudo prospectivo em que foram acompanhadas quase 600 gestantes e seus bebês até que eles

completassem nove meses sugere uma incidência de 4,5% e até 9,8% em prematuros (KANADA *et al.*, 2012).

O fator de risco mais importante é o baixo peso ao nascimento, o qual, apesar de frequentemente associado à prematuridade, é um fator de risco exclusivo. Drolet, Denne e Haggstrom (2018) mostraram que o risco de desenvolver HI aumenta em 40% para cada 500g de diminuição do peso ao nascimento, o que vai ao encontro de dados publicados previamente de que os HI ocorrem em um de cada quatro recém-nascidos pesando menos de 1000g ao nascimento (KILCLINE; FRIEDEN, 2008; LI *et al.*, 2011). Os HI são significativamente mais comuns em meninas, com predominância de 1,8 a 2,4:1 (HAGGSTROM *et al.*, 2006; LI *et al.*, 2011), na raça branca, em gestações múltiplas, com idade materna avançada, placenta prévia, pré-eclâmpsia (HAGGSTROM *et al.*, 2006), coleta de amostra vilocoriônica (BAULAND *et al.*, 2010) e sangramento vaginal antenatal (CHEN *et al.*, 2013).

Apesar do HI ser tido como uma desordem esporádica, existe evidência da ocorrência em pessoas aparentadas, sugerindo uma predisposição genética em sua fisiopatologia (GRIMMER *et al.*, 2011)

#### 2.4.2 Patogênese

Os HI surgem a partir das células tronco endoteliais e, posteriormente, proliferam por vasculogênese, com recrutamento de células precursoras endoteliais para áreas de formação de novos vasos seguido da maturação dessas células. Seu surgimento envolve a desregulação da vasculogênese e angiogênese, entretanto, os fatores que desencadeiam esse fenômeno ainda não são totalmente conhecidos. Uma das hipóteses mais aceitas atualmente é a de que um fenômeno de estresse hipóxico induza a expressão de fatores angiogênicos como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF1) pela via do fator indutor de hipóxia alfa (HIF- $\alpha$ ). Em resposta a isso, células precursoras (que expressam CD133), naturalmente presentes ou recrutadas na pele fetal, proliferam e se diferenciam em células endoteliais imaturas (que expressam CD31), mas também em pericitos expressando actina de músculo liso (SMA), células dendríticas (que expressam fator XIIIa) e células mesenquimais com um potencial adipogênico. Durante a fase proliferativa predominam as células endoteliais com a formação de massas sinciciais sem uma arquitetura vascular definida. Posteriormente, estruturas semelhantes a capilares com luz se organizam

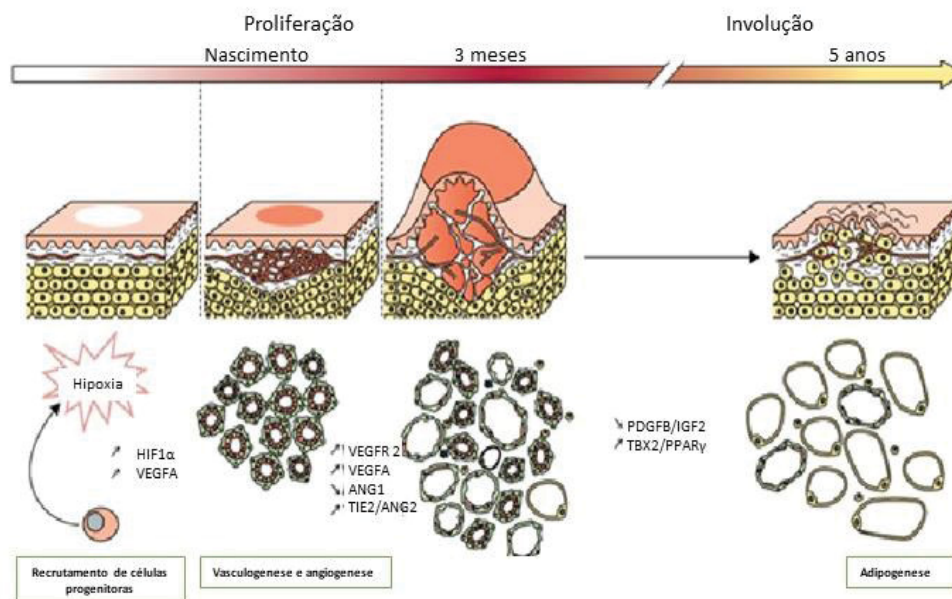
com membranas multilaminadas envolvendo células endoteliais e pericitos. Após os três anos de idade, nas lesões involutivas, os lúmens se tornam mais estreitos e os vasos são substituídos por tecido fibroadiposo. Durante o seu desenvolvimento, as células endoteliais do HI expressam um fenótipo particular corando-se positivamente para o marcador GLUT-1 (transportador de glicose 1), LYVE-1 (receptor do ácido hialurônico vascular endotelial linfático), merosina e antígeno Lewis Y (BISCHOFF, 2009; LEAUTE-LABREZE; PREY; EZZEDINE, 2011A; KLEIMAN *et al.*, 2012; LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER, 2017).

O GLUT1 também se expressa na placenta, mas está ausente em outros tumores vasculares e malformações vasculares, o que faz dele um marcador importante no diagnóstico diferencial do HI. Durante a fase de involução, as células endoteliais expressam caspases, que são conhecidos marcadores de apoptose. Há também um aumento na expressão de marcadores de maturação e ativação de células endoteliais tais como o antígeno leucocitário humano DR (HLA-DR) e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1), também conhecida como CD54. Ainda, a aparência, distribuição não randômica e diferenças no potencial de crescimento dos HI provavelmente resultam de uma combinação complexa de predisposição genética, desregulação do receptor de VEGF e vários fatores ambientais e locais, tais como vascularização subjacente anormal e trauma externo (UIHLEIN; LIANG; MULLIKEN, 2012; LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER, 2017). A figura 14 ilustra as vias de sinalização do HI em suas diferentes fases de evolução.

A via de sinalização de “entalhe” (*NOTCH* em inglês) também foi implicada no desenvolvimento dos HI, especificamente na transição das células tronco pluripotenciais em células endoteliais. Essas células tronco pluripotenciais derivadas dos hemangiomas levam à formação de vasos sanguíneos que reagem positivamente ao marcador GLUT-1, característico do HI e ausente nos hemangiomas congênitos e nas malformações vasculares (WU; KITAJEWSKI, 2009; WU *et al.*, 2010). Algumas outras teorias como origem placentária acabaram sendo invalidadas (PITTMAN *et al.*, 2006).



FIGURA 14 – HISTÓRIA NATURAL DO HEMANGIOMA DA INFÂNCIA



Após o nascimento, é induzida a proliferação e diferenciação de células progenitoras por fatores angiogênicos, tais como o VEGF. O mais provável fator de gatilho é a hipóxia responsável pela ativação da via HIF $\alpha$ . Durante a fase de crescimento, as células endoteliais predominam, com a formação de massas sinciciais sem uma arquitetura vascular definida. Mais tarde, estruturas semelhantes a capilares aparecem com membranas basais multilaminares envolvendo células endoteliais e pericitos. Então, após 2 a 3 anos de idade, o HI involui, a luz se torna mais estreita e os vasos sanguíneos são substituídos por um resíduo fibroadiposo devido à presença de células mesenquimais com potencial adipogênico. HIF $\alpha$ =fator indutor de hipóxia  $\alpha$ . VEGF=fator de crescimento vascular endotelial. VEGFR=receptor do fator de crescimento vascular endotelial. ANG=angiopoetina. TIE=receptor da angiopoetina. PDGF=fator de crescimento derivado da plaqueta. IGF=fator de crescimento insulina-símile. TBX=fator de transcrição do T-box. PPAR=receptor ativado do proliferador de peroxissoma.

FONTE: Adaptado de LEAUTE-LABREZE, Harper e Hoeger (2017).

Embora existam várias teorias, a explicação da patogênese dos HI focais *versus* segmentares ou superficiais *versus* profundos permanece desconhecida (LEE; BERCOVITCH, 2013).

### 2.4.3 Classificação

Os HI podem ser classificados conforme a sua profundidade na pele em superficiais (na derme superior), profundos (derme, tecido adiposo e tecidos moles) e mistos (quando acometem as duas localizações). Tipicamente, o hemangioma superficial aparece como pápulas, placas ou nódulos rosados, eritematosos ou de cor fúcsia (Figura 3).

FIGURA 15 – HEMANGIOMA SUPERFICIAL



FONTE: O autor (2018).

Já os profundos surgem até dois a três meses após o nascimento como tumores azulados com limites indistintos (Figura 4) e os mistos associam características de ambos (Figura 5).

FIGURA 16 – HEMANGIOMA PROFUNDO



FONTE: O autor (2018).

FIGURA 17 – HEMANGIOMA MISTO



FONTE: O autor (2018).

Avaliar a profundidade é importante para prever deformidade posterior ou possibilidade de evolução com lesões residuais (PUTTGEN, 2014). Um grupo pequeno de pacientes pode exibir um crescimento mínimo ou limitado (SUH; FRIEDEN, 2010).

Outras características a serem consideradas são os limites e a distribuição do HI sobre a superfície corporal, os quais fornecem informação em relação ao prognóstico, possibilidade de complicações e para a escolha da melhor forma de tratamento. Os HI são, ainda, classificados como localizados, quando surgem em áreas focais como um nódulo solitário (apresentação mais comum) ou segmentares quando ocupam uma subunidade do corpo como, por exemplo, o antebraço ou uma área ampla da face. Os HI segmentares são mais comumente (mas nem sempre) placas. O conceito de segmentos faciais nos hemangiomas é importante, porque podem estar associados a síndromes, complicações e necessidade de intervenção terapêutica. É chamado de HI indeterminado a lesão que parece mais geográfica em sua morfologia do que o hemangioma localizado, mas não necessariamente ocupa um segmento e, portanto, não se encaixa em nenhuma das outras categorias (PUTTGEN, 2014).

## 2.4.4 Complicações

### 2.4.4.1 Alterações Funcionais

A obstrução visual geralmente ocorre nos primeiros meses de vida, na fase de proliferação rápida. Os HI localizados na pálpebra ou região periorbitária podem levar a ambliopia, astigmatismo ou estrabismo, proptose, fechamento incompleto da pálpebra e lesão do nervo óptico (LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER, 2017) (Figura 6). Hemangiomas localizados na região subglótica ou intratraqueal e os chamados hemangioma “na área da barba” podem bloquear a via aérea e causar insuficiência respiratória (ORLOW; ISAKOFF; BLEI, 1997).

FIGURA 18 – HEMANGIOMA PERIORBITARIO



FONTE: O autor (2018).

### 2.4.4.2 Ulceração

É a complicação mais frequente do HI e ocorre em 10 a 25% dos pacientes nos centros de referência. A ulceração ocorre mais frequentemente entre o 4º e 8º mês de vida e o branqueamento precoce dos limites da lesão é um sinal inicial da sua ocorrência. Fatores como localização, tamanho e tipo também são determinantes para

a possibilidade de ulceração, que ocorre mais nos hemangiomas grandes, superficiais e segmentares. Áreas intertriginosas, lábios, cabeça e pescoço apresentam maior possibilidade de ulceração, bem como a área coberta pelas fraldas pela maior exposição à umidade e maceração (HAGGSTROM *et al.*, 2006; CHAMLIN *et al.*, 2007; HERMANS *et al.*, 2009; DROLET *et al.*, 2012) (Figura 19).

FIGURA 19 – HEMANGIOMA ULCERADO



FONTE: O autor (2018).

#### 2.4.4.3 Outras Complicações

Hemangiomas extensos da face, região das mamas nas meninas, lábios, nariz e região da parótida podem, após a involução, resultar em lesões residuais inestéticas (LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGGER, 2017) (Figura 20).

FIGURA 20 – HEMANGIOMA EXTENSO SEGMENTAR DE FACE



FONTE: O autor (2018).

Múltiplos hemangiomas pequenos (dependendo do autor, mais de cinco ou pelo menos 10), são denominados como hemangiomatose neonatal difusa se houver a presença de envolvimento visceral (principalmente hepático) ou hemangiomatose neonatal benigna, se a localização for exclusivamente cutânea (HORII *et al.*, 2011; VREDENBORG *et al.*, 2013). Os hemangiomas hepáticos podem ser focais (27% dos casos), multifocais (57%) ou difusos (16%) (CHRISTISON-LAGAY *et al.*, 2007). Os focais ocorrem mais comumente sem envolvimento cutâneo e podem regredir rapidamente dentro de alguns meses. Os multifocais e difusos são HI clássicos, que são positivos para o marcador GLUT1 e estão associados a hemangiomas cutâneos em 55% a 77% dos casos, respectivamente (KULUNGOWSKI *et al.*, 2012). É descrita a associação de hipotireoidismo com a hemangiomatose e também com HI localizados na região parotídea, devido à expressão da iodotironina deiodinase nessas lesões (HUANG *et al.*, 2000; VIGONE *et al.*, 2012; DE CORTI *et al.*, 2015).

Hemangiomas segmentares na face podem estar associados a malformações e são descritas pelo acrônimo PHACES (*Posterior fossa anomalies, Hemangioma, Arterial anomalies, Cardiac anomalies, Eye anomalies, Sternal defects*). Também hemangiomas segmentares na região lombosacra podem ocorrer concomitantemente com alterações urogenitais, anoretais, vasculares e medulares (ABAGGE, 2017) (Figura 21).

FIGURA 21 – HEMANGIOMA NA REGIÃO LOMBAR

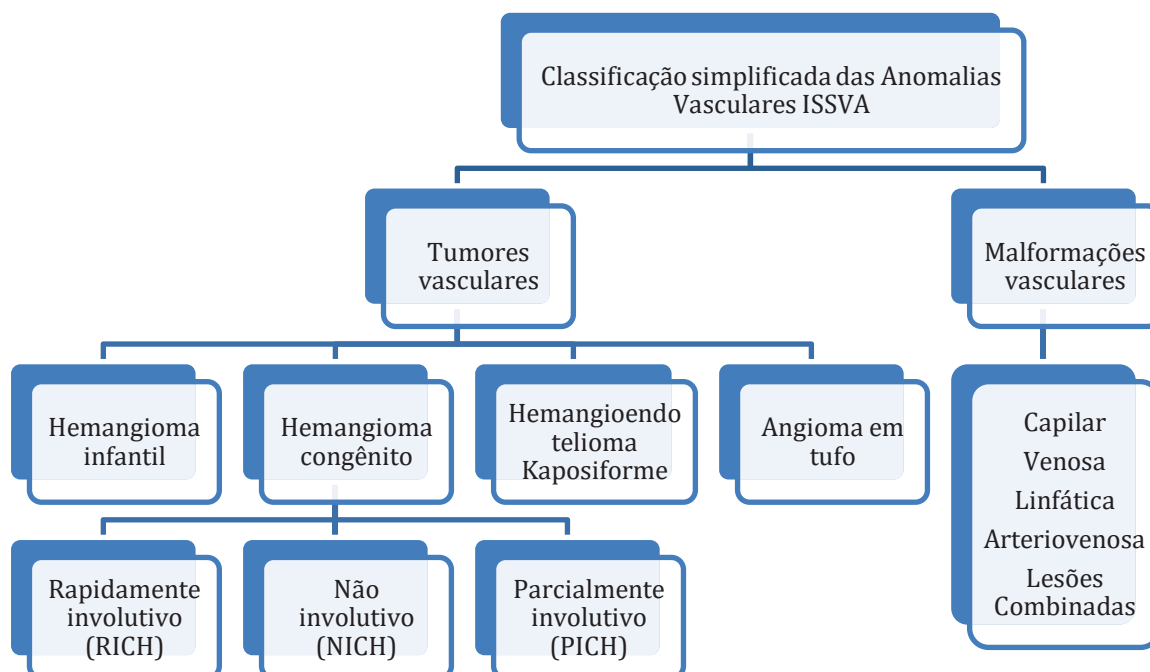


FONTE: O autor (2018).

#### 2.4.5 Diagnóstico

O diagnóstico do HI é eminentemente clínico por sua história e evolução características. Entretanto, isso só é possível com a compreensão da classificação das lesões vasculares e a mais amplamente aceita é a elaborada pela Sociedade Internacional de Estudo das Anomalias Vasculares (ISSVA). Essa classificação distingue as malformações dos tumores vasculares, dos quais o HI é o mais comum (WERNER *et al.*, 2003; PUTTGEN, 2014) (Figura 22).

FIGURA 22 – ORGANOGRAMA DA VERSÃO SIMPLIFICADA DA CLASSIFICAÇÃO DA INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF VASCULAR ANOMALIES PARA AS ANOMALIAS VASCULARES



FONTE: Adaptado de PUTTGEN, (2014).

Exames de imagem como *ecoDoppler*, angiotomografia e angiorressonância nuclear magnética podem auxiliar na diferenciação com outras malformações vasculares (PUTTGEN *et al.*, 2010). Entretanto, muitas vezes a utilização do termo “hemangioma” de forma equivocada nos laudos desses exames confundem mais do que auxiliam na definição diagnóstica e na escolha terapêutica (ABAGGE, 2017).

O transportador de glicose 1 (GLUT1) foi identificado como o antígeno-chave para a diferenciação entre os HI (uma vez que ele é expresso em todas as fases de desenvolvimento deste tumor) e outros tumores ou malformações vasculares (que são negativos para este marcador) e também auxilia na diferenciação entre o HI e os hemangiomas congênitos (presentes ao nascimento e GLUT1 negativos) (LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER, 2017). O exame histopatológico com a identificação deste marcador pode diferenciar o HI da infância de outros tumores vasculares, visto que os hemangiomas congênitos não apresentam positividade para o marcador GLUT-1 e tumores como o angioma em tufo, hemangioendotelioma kaposiforme e granuloma piogênico apresentam-se clínica e histologicamente distintos e também são negativos para o marcador imunohistoquímico GLUT-1 (NORTH *et al.*, 2000).



O rastreamento de alterações associadas aos HI como hipotireoidismo e distúrbios da coagulação podem ser úteis e o encaminhamento aos centros de referência com equipes multidisciplinares, principalmente nos casos com risco de complicações, é aconselhável (LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER, 2017).

#### 2.4.6 Tratamento

Classicamente, devido ao conhecimento da natureza benigna e autolimitada desse tumor vascular, a conduta era expectante, principalmente nos HI pequenos e que não apresentavam comprometimento funcional, estético ou ulceração (HOEGER *et al.*, 2015). Contudo, muitas vezes a involução natural deixava tecido fibroelástico frouxo, preenchimento por gordura, telangiectasias ou cicatrizes inestéticas (COUTO *et al.*, 2012; LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER, 2017).

Até 2008, o tratamento preconizado para os HI complicados era a administração sistêmica de altas doses de corticosteroides orais. Porém, devido aos efeitos colaterais (hipertensão, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e síndrome de *Cushing*), sua utilização era reservada aos pacientes com comprometimento funcional, HI de localização perioral e periocular ou em complicações graves (PAINTER, 2016).

Também, à luz dos novos conceitos de evolução e involução desses tumores, rapidez com que atingem seu crescimento máximo e potenciais lesões inestéticas residuais, passou-se a indicar o pronto encaminhamento a um centro de referência a fim de reduzir a morbidade e permitir a avaliação precoce quanto à necessidade de tratamento (BLEI; GUARINI, 2014; PUTTGEN, 2014).

Em 2008, a descoberta fortuita de que o propranolol teria um efeito importante na regressão deste tipo de tumor vascular mudou radicalmente o manejo dos HI (LEAUTE-LABREZE *et al.*, 2008; HANDGRETINGER, 2014).

Os betabloqueadores podem apresentar efeitos adversos como hipotensão, bradicardia, diminuição da filtração glomerular e hipoglicemia (BASELGA *et al.*, 2016) e devem ser usados com cautela principalmente nos prematuros, nos lactentes de baixo peso e nas crianças com antecedentes de broncoespasmo (LEAUTE-LABREZE *et al.*, 2008).

Visando minimizar os efeitos colaterais dos betabloqueadores sistêmicos e, principalmente, nos HI periorbitários e nos que não apresentavam comprometimento

funcional importante, iniciaram-se estudos com betabloqueadores tópicos. A utilização *off-label* dos colírios com betabloqueadores indicados para glaucoma como o timolol mostrou-se efetiva para a contenção da fase de crescimento rápido e para o clareamento dos HI. Assim, os betabloqueadores tópicos são usados para o tratamento dos HI superficiais ou pequenos, mesmo sem a sua indicação em bula. Sua eficácia é significativamente maior nos HI superficiais, quando comparado aos HI profundos e mistos (CHAKKITTAKANDIYIL *et al.*, 2012; CHAMBERS *et al.*, 2012; WANG *et al.*, 2012), bem como nos HI que estão na fase proliferativa (ORANJE *et al.*, 2011; XU; ZHAO; HUO, 2012; BONIFAZI, 2013; SEMKOVA; KAZANDJIEVA, 2013; YU *et al.*, 2013). Os betabloqueadores tópicos mais utilizados são o timolol e o propranolol, embora este último não esteja disponível comercialmente nesta apresentação farmacológica.

#### 2.4.6.1 Propranolol Sistêmico

Até 2008 os corticosteroides orais eram a primeira linha de tratamento para os HI em fase proliferativa com algum comprometimento funcional, mas após a descoberta incidental do efeito do propranolol na indução da involução dos HI por Léauté-Labréze *et al.* em 2008 (LEAUTE-LABREZE *et al.*, 2008), mais de 400 pesquisas sobre o seu uso sistêmico nos HI foram publicadas, tornando-se o tratamento de escolha para os hemangiomas que requerem intervenção, independentemente da idade, localização, extensão e fase de crescimento (BUCKMILLER, 2009; MAZEREEUW-HAUTIER *et al.*, 2010; ROSBE *et al.*, 2010; BONANNO *et al.*, 2011; BONINI *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2011; SOLOMON *et al.*, 2011; GUNTURI *et al.*, 2013; HERMANS *et al.*, 2013; LEAUTE-LABREZE, 2013; BIESBROECK; BRANDLING-BENNETT, 2014; BURNE *et al.*, 2014; ENGBERG DAMSGAARD; VANDBORG BJERRE, 2014; HANDGRETINGER, 2014; LARANJO *et al.*, 2014; SAGI *et al.*, 2014; LEAUTE-LABREZE; HOEGER, *et al.*, 2015; LEAUTE-LABREZE; VOISARD; MOORE, 2015; THEUNISSEN; SMITT; VAN DER HORST, 2015; YUN *et al.*, 2015; LEAUTE-LABREZE *et al.*, 2016; STRINGARI *et al.*, 2016; LEAUTE-LABREZE; HARPER; HOEGER, 2017; DROITCOURT *et al.*, 2018).

Os artigos que avaliaram o seu mecanismo de ação estão sumarizados no Quadro 1.

QUADRO 1 - PROPRANOLOL: MECANISMO DE AÇÃO POTENCIAL NO TRATAMENTO DOS HI

MECANISMO DE AÇÃO PROPOSTO	REFERÊNCIA
VASOCONSTRICÇÃO PRECOCE (DIMINUIÇÃO ÓXIDO NITROSO) <ul style="list-style-type: none"> <li>• INIBIÇÃO DA ANGIOGÊNESE (INTERFERÊNCIA COM O FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR [VEGF] E PROLIFERAÇÃO ENDOTELIAL INDUZIDA PELO b-FGF)</li> <li>• INDUÇÃO DE APOPTOSE</li> </ul>	Storch <i>et al.</i> 2010
PARADA DO CICLO CELULAR NA FASE G0/G1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• INIBIÇÃO DA FOSFORILAÇÃO TIROSINA VEGF-INDUZIDA DO VEGFR-2</li> </ul>	Lamy <i>et al.</i> , 2012
INIBIÇÃO DO <i>HOMING</i> DE CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIAIS	Zou <i>et al.</i> , 2012
ACELERA A ADIPOGÊNESE NAS CÉLULAS TRONCO DO HEMANGIOMA <ul style="list-style-type: none"> <li>• DESENCADEIA A APOPTOSE DAS CÉLULAS ENDOTELIAIS DO HEMANGIOMA</li> </ul>	Wong <i>et al.</i> , 2012
TIPO DE CÉLULA ENDOTELIAL INDEPENDENTE <ul style="list-style-type: none"> <li>• BLOQUEIO DA PROLIFERAÇÃO, MIGRAÇÃO E DE OUTRAS FUNÇÕES DA CÉLULA ENDOTELIAL</li> </ul>	Stiles <i>et al.</i> , 2012
INIBIÇÃO DA PROLIFERAÇÃO CELULAR INIBIDA DAS CÉLULAS ENDOTELIAIS DO HEMANGIOMA E INDUÇÃO DE APOPTOSE <ul style="list-style-type: none"> <li>• DIMINUIÇÃO DA EXPRESSÃO DOSE-DEPENDENTE DO VEGF</li> </ul>	Ji <i>et al.</i> , 2012
INIBIÇÃO DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA E DO RECEPTOR 2 DA ANGIOTENSINA II, RESULTANDO EM DIMINUIÇÃO ATII E VEGF	Itinteang <i>et al.</i> , 2011
INIBIÇÃO DA ÓXIDO NÍTRICO SINTETASE ENDOTELIAL DO HEMANGIOMA	Dai <i>et al.</i> , 2012
INIBIÇÃO DO VEGF-A RELACIONADA AO FATOR INDUTOR DE HIPÓXIA (HIF-1 ALFA)	Chim <i>et al.</i> , 2012
AÇÃO SOBRE OS PERICITOS DAS CÉLULAS ENDOTELIAIS DO HEMANGIOMA	Boscolo <i>et al.</i> , 2013

FONTE: Adaptado de Blei (2014).

NOTA: VEGF (fator de crescimento endotelial vascular); bFGF (fator de crescimento fibroblástico beta); VEGFR-2 (receptor 2 do fator de crescimento vascular); ATII (angiotensina II); HIF-1 alfa (fator indutor de hipóxia 1 $\alpha$ )

Seu efeito parece estar relacionado inicialmente à rápida vasoconstricção, o que corresponde à alteração da cor de vermelha para rosada nos primeiros dias de tratamento. Além disso, a inibição da angiogênese pela redução de fatores pró-angiogênicos e de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento do fibroblasto e de metaloproteinases da matriz dois e nove parecem estar envolvidos na interrupção do crescimento. Em terceiro lugar, a aceleração da indução da apoptose das células

endoteliais resulta na regressão do HI (STORCH; HOEGER, 2010; WONG *et al.*, 2012; TU *et al.*, 2013; ZOU *et al.*, 2013; ZHU *et al.*, 2014).

Zhang *et al.* (2014, 2017) defendem a participação de estrógenos como um fator crítico na ação do propranolol. Estes autores identificaram que a angiogênese promovida pela via do estrógeno se combina com o receptor de estrogênio alfa (ER $\alpha$ ) aumentando a expressão do VEGF- $\alpha$  nas células tronco derivadas do hemangioma, promovendo a proliferação dos HI. Sugerem, ainda, que o propranolol faria o efeito contrário, diminuindo a expressão do VEGF- $\alpha$ .

Babiak-Choroszczak *et al.* (2018) mostraram uma diminuição das concentrações séricas de VEGF1 e bFGF durante o tratamento com propranolol, o que pode indicar a sua ação em ambos os fatores de crescimento vascular.

Quando comparado aos corticosteroides, o propranolol apresenta maior segurança, menos efeitos colaterais e resposta mais rápida (PRICE *et al.*, 2011; BERTRAND *et al.*, 2012; MALIK *et al.*, 2013; KELLER; PATEL, 2015; THEUNISSEN; SMITT; VAN DER HORST, 2015; CHANG *et al.*, 2016) mas, ainda assim, pode ocasionar extremidades frias, diarreia (ABBOTT *et al.*, 2010; HERMANS *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2017), hipotensão (LAWLEY *et al.*, 2009; TAN *et al.*, 2011; LYNCH *et al.*, 2014), distúrbios do sono (BUCKMILLER, 2009; ZHANG *et al.*, 2017), broncoespasmo (SANS *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2017) e bradicardia, além de relatos de hipoglicemia (LAWLEY *et al.*, 2009; HOLLAND *et al.*, 2010).

Em uma avaliação prospectiva não houve variações significativas da pressão arterial de 109 crianças com HI tratadas com propranolol (HENGST *et al.*, 2015).

Hermans *et al.* (2013) publicaram uma série de 174 casos de HI complicados e mostram a segurança e eficácia do propranolol com poucos efeitos colaterais.

Devido à sua característica lipofílica e capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, existe a preocupação relacionada a efeitos colaterais cognitivos e de neurodesenvolvimento (LANGLEY; POPE, 2015), embora existam estudos demonstrando a ausência desses efeitos a longo prazo (MOYAKINE *et al.*, 2015, 2016, 2017; GONZALEZ-LLORENTE *et al.*, 2017).

A dose preconizada varia de 1 a 3mg/kg/dia (LAWLEY *et al.*, 2009; ABBOTT *et al.*, 2010; BONINI *et al.*, 2011; SCHUPP *et al.*, 2011; DROLET *et al.*, 2013; MA *et al.*, 2013; SHAH; FRIEDEN, 2013; ALBUQUERQUE *et al.*, 2014; BIESBROECK; BRANDLING-BENNETT, 2014; CHAI *et al.*, 2014; PULIGADD; VIJAYALAKSHMI, 2014; HOEGER *et al.*, 2015; KELLER; PATEL, 2015; LEAUTE-LABREZE, HOEGER,

*et al.*, 2015; LEAUTE-LABREZE; VOISARD; MOORE., 2015; YUN *et al.*, 2015; BASELGA *et al.*, 2016; CHANG *et al.*, 2016; LEAUTE-LABREZE *et al.*, 2016; BASELGA *et al.*, 2018)

Uma metanálise de 324 pacientes e 248 controles mostra a efetividade do propranolol quando comparado a outras modalidades de tratamento, independentemente da localização e apresenta fortes evidências para que o propranolol seja utilizado como primeira linha de tratamento para os HI (LOU *et al.*, 2014).

Outra metanálise sobre intervenções farmacológicas para os HI incluiu oito estudos e mostrou que o propranolol é efetivo na redução deste tumor quando comparado com placebo, com observação clínica e com os corticoides (CHINNADURAI *et al.*, 2016).

Uma revisão sistemática realizada por LEAUTE-LABREZE *et al.* (2016) analisou 83 estudos com 3766 pacientes e concluiu que o propranolol é bem tolerado desde que realizadas as avaliações pré-tratamento e monitorização durante o seu uso.

Dados de um estudo randomizado controlado, um estudo de coorte e uma metanálise de 1264 casos mostram que a taxa de resposta variou de 96 a 98%, com doses de 2 a 3 mg/kg/dia, em um período médio de tratamento de 6 meses, resultando no clareamento completo em quase 60% dos casos (MARQUELING *et al.*, 2013; LEAUTE-LABREZE, HOEGER, *et al.*, 2015; WEDGEWORTH *et al.*, 2016). Na maioria dos casos tratados com propranolol, nota-se uma alteração da coloração após 24 horas, de um vermelho intenso para púrpura, bem como o amolecimento da lesão. Após essa resposta rápida e dramática, o HI continua a melhorar em cor e espessura e, após 6 meses do início do tratamento, as lesões tornam-se praticamente planas, com persistência, em alguns casos, de pele residual e telangiectasias. Quando o propranolol é suspenso, o primeiro fenômeno observado é um rápido retorno da cor que pode ser explicado pela liberação da vasoconstrição induzida farmacologicamente e que não necessita reintrodução da medicação (SANS *et al.*, 2009; STORCH; HOEGER, 2010; LEAUTE-LABREZE; PREY; EZZEDINE, 2011b; AHOGO *et al.*, 2013)

Também é descrito que os resultados são melhores quanto mais precoce for o início do tratamento (LEAUTE-LABREZE; PREY; EZZEDINE, 2011a; PHILLIPS *et al.*, 2012; CASTANEDA *et al.*, 2016). Porém, esses pacientes podem requerer maior

tempo de uso da medicação (SCHUPP *et al.*, 2011). Os estudos também preconizam que o tratamento seja mantido até um ano de idade a fim de evitar o crescimento rebote (SANS *et al.*, 2009; LEAUTE-LABREZE; PREY; EZZEDINE *et al.*, 2011b; LEAUTE-LABREZE, 2013; SHEHATA *et al.*, 2013). A recorrência após a suspensão do tratamento já foi reportada e parece ser mais frequente nos hemangiomas segmentares e naqueles com componente profundo (XIAO *et al.*, 2013; CHANG *et al.*, 2014; CHANG *et al.*, 2018). Outros fatores preditivos de recorrência são a idade da descontinuação do tratamento e o sexo feminino (SHAH *et al.*, 2016).

Estudo retrospectivo monocêntrico realizado com 158 crianças mostra que 25% dos casos tiveram recorrência de crescimento do HI. Entretanto, em metade deles, essa recaída foi mínima, sem necessidade de reiniciar o tratamento (AHOGO *et al.*, 2013).

Zhang *et al.*, 2017 referem que a dose pode ser diminuída gradativamente na fase de involução a fim de evitar efeitos colaterais antes da descontinuação do tratamento.

O propranolol se mostrou um tratamento eficaz e seguro para uso ambulatorial em um estudo prospectivo com 679 casos na China (CHANG *et al.*, 2016).

Existem raros relatos de não resposta ao propranolol, entretanto não há confirmação do diagnóstico em alguns desses pacientes pelo caráter retrospectivo multicêntrico do estudo (CAUSSE *et al.*, 2013).

Guias, escalas e consensos tem sido publicados no sentido de orientar o uso do propranolol, com recomendações para a seleção dos pacientes, bem como seu monitoramento durante o uso (HAGGSTROM *et al.*, 2012; DROLET *et al.*, 2013; BIESBROECK; BRANDLING-BENNETT, 2014; HOEGER *et al.*, 2015; BASELGA TORRES *et al.*, 2016; MACISAAC *et al.*, 2016).

Há também evidências da ação do propranolol além da fase proliferativa (após os dois anos), permitindo seu uso mesmo naqueles HI que já pararam de crescer (ZVULUNOV *et al.*, 2011).

Há, ainda, o relato do uso endovenoso do propranolol em um neonato prematuro criticamente doente com HI grande na região cervicofacial, sendo bem tolerado (FERNANDO *et al.*, 2016).

Além do propranolol, outros betabloqueadores como o nadolol e atenolol têm sido sugeridos como alternativas de tratamento dos HI, principalmente pelo seu menor efeito sobre os brônquios, em pacientes com broncoespasmo (RAPHAEL *et al.*, 2011;

DE GRAAF *et al.*, 2013; POPE *et al.*, 2013; ABARZUA-ARAYA *et al.*, 2014; BERNABEU-WITTEL *et al.*, 2015; BAYART *et al.*, 2017).

#### 2.4.6.2 Betabloqueadores Tópicos para o Tratamento do Hemangioma da Infância

##### 2.4.6.2.1 Timolol Tópico

Há mais de 30 anos o timolol colírio é utilizado para o tratamento do glaucoma em crianças, com relatos de exposição sistêmica estimada em 40 a 80% e efeitos colaterais associados reportados em 3 a 4% dos pacientes (ZIMMERMAN *et al.*, 1983; COPPENS *et al.*, 2009).

A absorção sistêmica seguindo a administração tópica de timolol nos hemangiomas é pouco estudada. Sugere-se que ela possa depender da espessura e tamanho do HI e da presença de ulceração. Tendo como base a absorção sistêmica de outras medicações de uso tópico, a utilização do timolol na mucosa ou em áreas de pele mais fina ou, ainda, na presença de ulceração pode levar a um aumento da absorção sistêmica do timolol. Também se sabe que a absorção da droga quando aplicada na mucosa ocular é maior do que quando aplicada na pele normal (MCMAHON; OZA; FRIEDEN, 2012; CHANTASART *et al.*, 2013).

Guo e Ni (2010) obtiveram sucesso ao utilizar o colírio de timolol para o tratamento tópico de um HI na região palpebral. Outros autores também confirmaram a sua eficácia e a ausência de ação sistêmica (CANTE *et al.*, 2012; CHAMBERS *et al.*, 2012; WANG *et al.*, 2012; WEISSENSTEIN *et al.*, 2012; CALVO *et al.*, 2013; CHAN *et al.*, 2013; POPE *et al.*, 2013; QIU *et al.*, 2013; SEMKOVA; KAZANDJIEVA, 2013; 2014; JHA *et al.*, 2015; SARKAR *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2017; BOROK *et al.*, 2018; GUMMI *et al.*, 2018).

Há poucos e isolados relatos de efeitos colaterais com este tratamento em pacientes com HI (ORANJE *et al.*, 2011; CHAKKITTAKANDIYIL *et al.*, 2012; QIU *et al.*, 2013; SEMKOVA; KAZANDJIEVA, 2013; YU *et al.*, 2013), como distúrbio do sono (CHAKKITTAKANDIYIL *et al.*, 2012), irritação local, ulceração e broncoespasmo (PUTTGEN *et al.*, 2016)

Jappe *et al.* (2006) alertam para a possibilidade de reações alérgicas de contato devido ao uso tópico de betabloqueadores.

Williams e Ginther (1982) descrevem casos esporádicos de bradicardia e broncoespasmo ocorrendo 30 minutos após a instilação de colírio de timolol nos olhos de modo que poderia haver absorção percutânea da medicação e possíveis efeitos sistêmicos.

O maleato de timolol é metabolizado pelo citocromo P450 2D6 e pacientes que são metabolizadores lentos podem apresentar maiores concentrações plasmáticas e meia-vida de eliminação mais longa com a administração intraocular. Esses achados sugerem que as crianças com baixa atividade do citocromo P450 2D6 podem ter maior risco de efeitos cardiovasculares mas, em contrapartida, podem apresentar melhores respostas devido à maior sensibilidade aos efeitos terapêuticos da droga (SHEDDEN *et al.*, 2001; NIEMINEN *et al.*, 2007).

Püttgen *et al.* (2016) realizaram um estudo multicêntrico retrospectivo englobando 731 pacientes tratados com colírio de maleato de timolol a 0,5% e mostraram que a duração do tratamento, a espessura inicial e o subtipo de HI foram fatores preditivos para a resposta terapêutica. Apesar dos autores não evidenciarem nenhuma toxicidade sistêmica nos hemangiomas ulcerados, o número desses foi baixo e não se pode concluir que sua utilização nesse grupo de lesões seja segura. Na ausência de estudos clínicos controlados os autores aconselham o uso com cautela nos HI ulcerados, nos localizados em mucosas e na região das fraldas e nos abaixo de 4 semanas de idade gestacional corrigida, ou ainda naquelas crianças portadoras de comorbidades médicas, como história de apneia e bradicardia.

Pope e Chakkiiakandiyil (2010) apresentaram um estudo piloto mostrando a eficácia do timolol tópico no tratamento dos HI superficiais.

Oranje *et al.* (2011) descreveram o resultado de 20 pacientes com HI localizados na cabeça, tratados com colírio de timolol a 0,5% quatro vezes ao dia por dois a quatro meses e depois os pais foram orientados a manter o tratamento por seis a oito meses. Os autores concluem que, com o uso de timolol em doses tão baixas, não deveriam ser esperados efeitos colaterais sistêmicos. Além disso, que a medicação não penetra profundamente e, portanto, poderia ser utilizada para o tratamento dos HI superficiais. Os autores salientaram que tanto o hidrocloreto de propranolol quanto o maleato de timolol são hidrofílicos e sua absorção percutânea é baixa. Concluem que o tratamento dos HI pequenos com a solução oftalmológica de timolol a 0,5%, usada pelo menos 3 vezes ao dia, pode ser tentado, principalmente na fase proliferativa desses tumores.



Moehrle *et al.* (2013) trataram 11 hemangiomas maiores de 8mm em nove pacientes, incluindo seis bebês prematuros (de 29 a 35 semanas de idade gestacional) com um gel manufaturado combinando o colírio de timolol a 0,5% (10g) à metil hidroxipropil celulose 0,4g. O gel era aplicado sobre a lesão e coberto com um curativo oclusivo (*Finn-chambers on Scanpor Large; Epitest Ltd, Oy, Finland*) na quantidade de 0,05mL (0,25 mg) uma vez ao dia por cinco a 30 semanas. Os pacientes eram avaliados após uma semana e então a cada quatro semanas. Em todos os pacientes houve parada do crescimento, clareamento e redução na espessura dentro das duas primeiras semanas. Sete hemangiomas resolveram quase completamente (>80%) no período de oito a 30 semanas e quatro se tornaram mais claros e menos espessos (50–80%), quando avaliadas as fotografias seriadas. Em nove pacientes o gel de timolol foi descontinuado e não havia sinais de recrescimento após quatro semanas. Em dois, houve crescimento após a suspensão, mas as lesões voltaram a regredir com a reintrodução do gel. Os autores salientam a falta de dados relacionados à absorção transdérmica do timolol usado sob oclusão, mas supõem que, mesmo considerando absorção completa do timolol usado no estudo, isso resultaria em uma dose máxima de 0,25mg por dia. Os autores concluem que o timolol é eficaz e seguro e salientam que estudos prospectivos randomizados devem avaliar a dose, duração e modo de aplicação.

Estimando que a potência do timolol seja oito vezes maior do que a do propranolol, a dose cumulativa teórica do timolol corresponderia a 2mg/dia de propranolol, ou seja, a dose utilizada ficaria abaixo da dose cumulativa (SINGH *et al.*, 1980). O propranolol, por sua vez, é utilizado em doses diárias de 2mg/kg mesmo em bebês pré-termo. Assim, efeitos colaterais sistêmicos são improváveis (MOEHRLE *et al.*, 2013).

Desde então, outros autores demonstraram que o timolol tópico (geralmente na formulação em gel a 0,5%) é uma alternativa para HI menores, cosmeticamente preocupantes pela localização em área exposta e pode, inclusive, ser utilizado conjuntamente com o tratamento sistêmico em alguns casos, seja para postergar seu início ou acelerar a retirada do propranolol e prevenir o crescimento rebote pós tratamento (CHAKKITTAKANDIYIL *et al.*, 2012; CHAMBERS *et al.*, 2012; CHAN *et al.*, 2013).

Um estudo randomizado comparando o timolol gel *versus* placebo em 41 hemangiomas cutâneos não encontrou diferença significativa na frequência cardíaca

e pressão arterial entre os grupos, sugerindo mínima absorção percutânea. Os autores concluem que o timolol tópico a 0.5% em gel numa dose máxima de 0,5 mg por dia é uma opção segura e eficaz para HI superficiais pequenos não ulcerados e que não se localizam em superfícies mucosas (CHAN *et al.*, 2013).

Vários estudos demonstram a eficácia do timolol tópico no bloqueio do crescimento e na aceleração da involução de hemangiomas superficiais e perioculares sem efeitos colaterais clinicamente aparentes, mas a maioria dessas pesquisas não incluíram pacientes pré-termo ou nos primeiros dias de vida (GUO; NI, 2010; POPE; CHAKKITTAKANDIYIL, 2010; Ni *et al.*, 2011; CHAKKITTAKANDIYIL *et al.*, 2012; CHAMBERS *et al.*, 2012; MCMAHON; OZA; FRIEDEN, 2012; XUE; HILDEBRAND, 2012; CALVO *et al.*, 2013; SEMKOVA; KAZANDJIEVA, 2013; SPENCE-SHISHIDO *et al.*, 2015; BOROK *et al.*, 2018). Estes pacientes parecem ter maior risco de eventos adversos graves com o uso de betabloqueadores orais, incluindo letargia, hipotonia, bradicardia, hipotensão e apneia (SHEDDEN *et al.*, 2001; FILIPPI *et al.*, 2013).

Frommelt *et al.* (2016) avaliaram 103 crianças tratadas com timolol tópico entre 2008 a 2013. Destes, 22 foram considerados de alto risco para efeitos colaterais, definidos pelos critérios de: idade precoce de início do tratamento (menos de 44 semanas de idade pós menstrual) e ter recebido mais do que duas gotas ao dia ou aplicação em locais com alto potencial de absorção sistêmica (mucosa, hemangioma ulcerado ou sob oclusão). Houve um caso de hipotermia e bradicardia e um de bradicardia e apneia. Os autores concluem que o maleato de timolol a 0,5% parece ser seguro para o tratamento dos HI superficiais em bebês de termo que receberam doses menores de 0,2mg/kg/dia. Entretanto, os bebês com menos de 44 semanas de idade pós-menstrual, os de peso menor de 2500g e os com história de prematuridade, apneia ou bradicardia parecem ter maior risco de efeitos adversos sistêmicos. Referem, ainda, que há a necessidade da avaliação da eficácia e segurança do timolol para o tratamento dos HI, pois a absorção transcutânea não foi estudada e o estabelecimento da exposição sistêmica com a aplicação dessa medicação, incluindo a determinação dos picos séricos após a primeira dose, bem como as diferenças encontradas nestes níveis em pacientes de termo e pré-termo são importantes.

A ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos após a administração ocular de timolol já foi reportada e incluem tontura, bradicardia, sensação de prurido, apneia e exacerbação da asma (MCMAHON; OZA; FRIEDEN, 2012).

A administração tópica de betabloqueadores deve ser avaliada com cautela em pacientes com histórico de broncoespasmo ou distúrbios cardiovasculares. A maior vantagem do uso desses produtos seria a pronta disponibilidade, baixo custo, facilidade de administração e mínimo risco de eventos adversos relacionados à medicação (CHAKKITTAKANDIYIL *et al.*, 2012).

Entretanto, é importante frisar que seu uso para esse fim é *off-label*, e tal fato deve ser realçado aos pais. Além disso, alguns parâmetros clínicos e de monitorização dos efeitos terapêuticos e adversos devem ser estabelecidos para determinar a dosagem ótima desses produtos em crianças (CIUDAD BLANCO *et al.*, 2015).

Evidências sugerem que a dose máxima segura de timolol gel 0,5% seria de 0,25mg/kg/dia (FROMMELT *et al.*, 2016; PUTTGEN *et al.*, 2016)

Em estudo com 42 crianças que receberam timolol tópico para o tratamento de HI, 90% tinham níveis detectáveis de timolol no plasma (DROLET; DENNE; HAGGASTROM, 2016).

Borok *et al.* (2018) avaliaram prospectivamente a segurança e eficácia do maleato de timolol a 0,5% em 26 crianças com HI e demonstraram uma relação significativa entre a dose administrada de timolol e os níveis plasmáticos da droga, os quais variaram de acordo com a localização do hemangioma tratado. A dose média de timolol foi de 0,12mg/kg/dia e os níveis plasmáticos foram detectados em 38% dos pacientes (0,3 a 16ng/mL). Apesar dos níveis plasmáticos detectáveis, nenhum paciente exibiu efeitos colaterais relacionados à medicação.

Em publicação recente, Dalla Costa *et al.* (2018) relatam a dificuldade de se calcular a dose máxima diária apropriada de timolol para o tratamento tópico dos HI. Segundo esse estudo, cada gota equivaleria a 0,05mL e, se a concentração da droga é de 0,5%, uma gota conteria 0,25 mg de timolol. Levando-se em consideração que a dose recomendada diária seria menor do que 0,25mg/kg, a dose máxima diária considerada segura poderia ser simplificada como uma gota por kg de peso, a qual deveria ser disponibilizada em doses divididas ao longo do dia.

Em resposta a esta publicação, Hill *et al.* (2018) alertam que a biodisponibilidade, farmacocinética e efeitos sistêmicos do timolol tópico derivam de literatura oftalmológica e cardiológica, com limitação de uso ocular de uma a duas gotas ao dia. Salientam que os efeitos sistêmicos da aplicação tópica têm sido amplamente reportados, especialmente efeitos cardiopulmonares. Destacam que a dose segura diária depende da absorção sistêmica da droga, a qual não é conhecida,

além de outros fatores como idade, prematuridade, tamanho e localização da lesão, vascularização e espessura. Também salientam a diferença entre absorção e suscetibilidade a betabloqueio sintomático, pois eles não são parâmetros equivalentes e sua relação ainda não se encontra amplamente esclarecida. Os autores sugerem que a dose diária de timolol não exceda duas gotas ao dia até que esses fatores sejam melhor compreendidos, mesmo nas crianças pesando mais de dois quilos, pois essa é a dose para a qual existe dados de segurança estabelecidos.

#### 2.4.6.2.2 Propranolol Tópico

Dado o resultado favorável obtido com o propranolol sistêmico para o tratamento dos HI, o propranolol tópico foi utilizado nos HI localizados superficiais, mesmo sem a existência de formas comerciais disponíveis dessa medicação. Concentrações até 4% em fórmulas galênicas já foram utilizadas. A eficácia do tratamento do HI com propranolol tópico e a baixa frequência de ação sistêmica foi demonstrada por alguns autores (KUNZI-RAPP, 2012; WANG *et al.*, 2012; XU; ZHAO; HUO, 2012; BONIFAZI, 2013; MOUHARI-TOURE *et al.*, 2013; NIU *et al.*, 2013; EHSANI *et al.*, 2014; KOVACEVIC *et al.*, 2014; SCHNEIDER, 2014; CIUDAD BLANCO *et al.*, 2015; SHUMING *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2015).

Um dos primeiros relatos do tratamento tópico com propranolol nos HI foi descrito em 2008, quando Bonifazi *et al.* (2008) utilizaram um creme de propranolol a 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 quatro dos seis pacientes tratados. Em estudos subsequentes, os autores utilizaram o propranolol tópico em 47 crianças menores de quatro meses com bons resultados em um terço dos pacientes que terminaram o estudo (23 crianças) avaliadas por acompanhamento fotográfico das lesões (BONIFAZI, 2010).

Um estudo *in vivo* demonstrou que a utilização tópica de propranolol promove maior concentração da droga no local do hemangioma do que a administração oral ou endovenosa. A eliminação da medicação dos tecidos ocorreu de maneira lenta e uma concentração considerável foi encontrada mesmo após 24 horas da aplicação tópica. (HAO *et al.*, 2011).

Xu, Zhao e Huo (2012) descreveram 25 crianças (28 hemangiomas) tratadas com propranolol pomada a 1%, e a resposta foi boa ou parcial em 90% .

Kunzi-Rapp (2012) tratou 45 crianças com 65 hemangiomas com pomada hidrofílica de propranolol a 1% aplicada duas vezes ao dia e demonstrou regressão ou estabilização do crescimento em 85% durante a fase proliferativa.

Mouhari-Toure *et al.* (2013) mostraram regressão rápida de HI utilizando pomada de propranolol a 2% em uma menina de 11 semanas de vida.

Wang *et al.* (2012) trataram 51 crianças com gel de propranolol a 3% e obtiveram 86% de resultado médio a bom, com melhor resposta encontrada nos hemangiomas superficiais ( $p < 0,05$ ) do que nos mistos. Eles foram avaliados por *ecoDoppler* e demonstraram uma diminuição do pico de velocidade sistólica e aumento do índice de resistência ao longo do tratamento. Em todos houve parada do crescimento do HI, diminuição do tamanho e clareamento, resultados semelhantes aos encontrados com o uso do propranolol oral. Entretanto, o tempo de regressão foi maior com a medicação tópica quando comparado ao propranolol oral. Os autores consideraram esse achado como resultante da baixa absorção da droga pela pele e/ou dose inadequada. Dois pacientes apresentaram eritema no local da aplicação e um desenvolveu uma erupção cutânea ao redor do tumor, sem descrição de efeitos sistêmicos.

Zhai *et al.* (2013) avaliam a eficácia e segurança do propranolol gel a 3% em 51 HI. Demonstram que a resposta foi considerada pobre em 17,24%, moderada em 24,14%, boa em 44,83% e excelente em 13,79%. Discutem que a resposta dos HI superficiais foi melhor ( $p < 0,05$ ) e que a resposta foi a mesma independentemente do local do HI ( $p > 0,05$ ).

Niu *et al.* (2013) avaliaram retrospectivamente o uso de pomada de propranolol a 1% no tratamento de HI superficiais e demonstraram que dos 49 casos, 26 (53%) mostraram boa resposta, 17 (34%) resposta parcial, e 6 (12%) não tiveram resposta. Concluem que a resposta geral foi de 88% sem complicações sistêmicas e que a medicação pode ser utilizada como uma medida coadjuvante durante o período de “esperar para ver”.

Kovacevic *et al.* (2014) estudaram 8 pacientes com hemangiomas superficiais tratados com propranolol creme a 1% aplicado duas vezes ao dia e obtiveram 62% de sucesso, com redução maior de 75% do volume da lesão após 7 a 10 meses de tratamento, sem efeitos colaterais.

Schneider *et al.* (2014) utilizaram um gel composto de hidrocloreto de propranolol a 1%, hialuronato de sódio 3% e *aqua conservans* 96%. O gel era aplicado até que todo o tumor e suas margens estivessem cobertos por uma camada de 1-2mm do gel e então a região era ocluída por duas horas com um adesivo plástico e, em seguida, o adesivo era removido e o resíduo do gel era retirado. Esse procedimento era realizado duas vezes ao dia por 12 semanas e uma nova reavaliação feita nas semanas quatro e 12, com documentação fotográfica e, se necessário, ultrassom. Foram avaliadas 148 crianças e excluídos os hemangiomas de face pela dificuldade de colocação de adesivos plásticos nessa localização. Destas, 147 tiveram parada no crescimento da lesão e em uma houve crescimento, sendo indicado o uso do propranolol oral. Houve a determinação dos níveis séricos de propranolol em 20 pacientes, todos eles mostrando níveis menores de 20ng/mL, abaixo do nível terapêutico que é de 50 a 300ng/mL. Os autores concluem que o uso tópico não aumenta os níveis séricos sistêmicos de forma relevante e não relataram nenhum efeito colateral semelhante aos encontrados com o uso oral (hipoglicemia, bradicardia e hipotensão). Efeitos locais incluíram ulceração em 3% e eczema na região coberta pela fita adesiva em 3%. Eles concluem que o uso do gel de propranolol é um tratamento viável, mesmo em bebês prematuros (três pacientes) e que a medicação tópica preenche uma lacuna nas opções terapêuticas entre a crioterapia e o tratamento sistêmico preconizados em seu serviço.

A pele forma uma barreira que é impermeável às drogas devido à coesão celular e presença de lipídeos. Dessa forma, há uma demanda para formulações eficientes que possibilitem que o princípio ativo ultrapasse essa barreira. A fim de melhorar a eficácia de disponibilização dos ativos, sistemas de liberação de medicamentos baseados em nanotecnologia tem sido cada vez mais utilizados. Chen *et al.* (2015) avaliaram a resposta terapêutica e a tolerabilidade de um hidrogel de nano propranolol a 0,5% no tratamento tópico dos HI e alcançaram 86% de resultados positivos nos 50 pacientes estudados, resultado comparável a outros estudos que utilizaram propranolol tópico ou oral, porém utilizando uma concentração bem menor (de um quarto a metade da dose utilizada nos demais estudos). Efeitos colaterais leves ocorreram em 4% dos pacientes e incluíram prurido, erosão e crostas no local da aplicação (CHEN *et al.*, 2015). Esta tecnologia permite a liberação controlada da substância ativa e aumenta o tempo de permanência na pele (HADGRAFT, 2001), além de permitir o contato direto com o estrato córneo e os apêndices cutâneos e

proteger a droga contra a instabilidade físico-química (GUTERRES *et al.*, 2007; TOMODA, TERASHIMA, *et al.*, 2012; TOMODA, WATANABE, *et al.*, 2012)

Zhou *et al.* (2015) demonstraram que a administração transdérmica do propranolol pode ser uma boa via alternativa para superar os inconvenientes da administração oral de forma a evitar o metabolismo primário pelo trato gastrointestinal, permitir o controle da administração e evitar problemas de ingestão com estômago vazio cujo efeito do pH e inativação enzimática poderiam alterar a ação da medicação. Entretanto, apesar da aplicação local da medicação poder disponibilizar diretamente a droga para o local da lesão, o estrato córneo da pele íntegra pode diminuir a absorção percutânea de determinados medicamentos e comprometer a eficácia da disponibilização transdérmica. Os autores utilizaram um gel formulado especificamente para essa finalidade e compararam os resultados de concentrações de 2,5 e 5% em 36 crianças na dose de 2mg/cm<sup>2</sup> para o gel a 2,5% e de 4mg/cm<sup>2</sup> para o gel a 5% e concluem que houve uma resposta ótima na maioria dos casos (96%).

Casiraghi *et al.* (2016) comparam o propranolol a 1% em 4 diferentes veículos para aplicação tópica (uma pomada hidrofóbica, dois cremes lipofílicos e um creme hidrofílico), a fim de verificar a liberação e permeação cutânea *in vitro*. Os autores demonstram que o veículo interfere na liberação do princípio ativo, com melhores resultados obtidos com o creme e que, pela permeabilidade insignificante, o propranolol não pode atingir as camadas mais profundas da pele.

Já Paul e Boyd (2017), advogaram que a Associação Britânica de Dermatologia indica o tratamento dos HI apenas nas situações de localizações especiais, nos casos de ulceração ou alteração funcional e discute que a decisão de tratar *versus* o “esperar para ver” depende de uma decisão clínica e deveria ser individualizada, mesmo porque a ocorrência de efeitos adversos ao uso tópico do timolol, apesar de extremamente raros, devem ser considerado quando se coloca na balança os benefícios e os riscos do tratamento.

Mashiah *et al.* (2017) estudaram retrospectivamente 63 pacientes com 75 HI tratados com propranolol gel a 4% e encontraram resposta boa ou parcial em 83%. Os efeitos colaterais locais reportados foram irritação, eritema e descamação em dois pacientes e nenhum efeito sistêmico foi observado. Como não existe apresentação comercial do propranolol tópico, a medicação foi dissolvida e adicionada a um lipossoma baseado em fosfatidilcolina de um organogel lecitinoplurônico comumente

utilizado para aumentar a penetração cutânea de vários medicamentos. Ao contrário de outros estudos que mostram pouca atividade do propranolol tópico no componente profundo do HI, nos seis casos tratados houve melhora comparável aos HI superficiais, embora o pequeno número de casos não permitisse conclusões definitivas.

Dermatite de contato ao propranolol já foi descrita de maneira esporádica em trabalhadores da indústria que manipulavam a medicação para uso oral (VALSECCHI *et al.*, 1994) e também em um paciente de cinco meses que fez uso tópico para o tratamento de um HI (BONIFAZI *et al.*, 2014).

#### 2.4.6.2.3 Propranolol X Timolol Tópico

Considerando a referência para o uso interno desses fármacos, o beta bloqueador timolol é mais potente que o propranolol (Quadro 2) (SILVA, 2010):

QUADRO 2 - PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DOS BETA-BLOQUEADORES – USO INTERNO

Princípio ativo	Dose habitual mg/dia	Duração de ação (horas)	Absorção (%)	Meia-vida eliminação (horas)	Eliminação renal ou hepática	Potência
Propranolol	80-320	12	>90	3-6	hepática	1,0
Timolol	5 - 60	15-23	>90	2-5	renal	6,0

FONTE: Modificado de SILVA (2010).

Dependendo do estudo citado, o timolol é de quatro a dez vezes mais potente que o propranolol quando usado de maneira sistêmica (LOHMOLLER E FROHLICH, 1975; ACHONG *et al.*, 1976).

Entretanto, mesmo dadas essas potências relativas e a possibilidade de absorção sistêmica, não há como definir os valores equivalentes das duas medicações quando aplicadas topicamente. São necessárias mais informações acerca da farmacocinética e absorção sistêmica dessas medicações e é recomendado o uso de não mais do que duas gotas por aplicação, bem como estar atento a sintomas tais como irritabilidade, letargia, hipotermia ou inapetência, que podem ser sinais de absorção sistêmica (MCMAHON; OZA; FRIEDEN, 2012).



Chantasart *et al.* (2013) compararam o grau de permeação cutânea de quatro diferentes betabloqueadores (propranolol, betaxolol, timolol e atenolol) em uma membrana epidérmica humana (MEH) e estudaram o efeito do pH nessa permeação. Eles demonstram que o propranolol e o betaxolol são aproximadamente dez vezes mais permeáveis que o timolol através da MEH, sugerindo que eles podem ser melhores agentes tópicos para o tratamento dos HI. Também mostram que o pH da solução utilizada foi o fator preponderante no controle da permeação das medicações.

Essa poderia ser a base teórica possível para a preferência do propranolol sobre o timolol na prática clínica (CHIOU *et al.*, 2000).

Assim, mais estudos são necessários a fim de se identificar a melhor concentração, veículo, posologia e forma de aplicação de ambas as substâncias, principalmente quando são usadas apresentações diferentes em um mesmo paciente (ex. propranolol sistêmico associado a timolol tópico), (GONG *et al.*, 2015; KUMAR, 2015; GE *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2016; MAREY *et al.*, 2018) .

#### 2.4.7 Métodos de Avaliação da Involução do Hemangioma da Infância

A avaliação do desfecho do tratamento do HI é realizada de forma subjetiva (ANDERSEN; RECHNITZER; CHARABI, 2014), sendo que alguns autores utilizam a análise das fotografias seriadas (SCHIESTL *et al.*, 2011; BONIFAZI, 2013).

Xu *et al.* (2015) utilizaram avaliação clínica e fotográfica com escores realizados por 3 cirurgiões.

Dixon *et al.* (1997) utilizaram paquímetros de madeira especialmente desenhados para medir os hemangiomas, utilizando fórmulas matemáticas para calcular o volume das lesões.

Tsang, Garzon e Frieden (2006), com o intuito de encontrar um método melhor de avaliação do crescimento do HI que fosse mais fácil de realizar do que um ultrassom, uma tomografia ou uma ressonância magnética, propuseram uma mensuração hemisférica a fim e estimar o volume de um hemangioma. Com a fórmula proposta é possível avaliar o tamanho, embora não seja útil nas lesões planas.

Berk, Berk e Bruckner (2011) apresentaram um método alternativo para o cálculo do volume do hemangioma, usando uma fórmula derivada cujo cálculo requer três medidas, com o uso de uma fita métrica de papel descartável.

Shi *et al.* (2014) utilizaram o ultrassom para avaliar 31 pacientes com hemangioma tratados com propranolol sistêmico. Defendem que esse método apresenta vantagens sobre a avaliação clínica, por ser simples, de custo acessível, não invasivo e livre de radiação ionizante, permite mensurar o comprimento e profundidade, além de distinguir fluxo venoso do arterial. Os autores concluem que o ultrassom foi superior à observação clínica na avaliação da dinâmica dos HI, especialmente a partir do sexto mês de tratamento e em acessar a porção subcutânea das lesões.

Outros estudos também avaliam a resposta terapêutica dos HI ao propranolol oral por meio do ultrassom (SCHIESTL *et al.*, 2011; WEBER *et al.*, 2017; GINGUERRA *et al.*, 2018)

Kutz *et al.* (2015) avaliaram 10 pacientes com HI no início do tratamento com propranolol e após 3 meses por meio do *Doppler* ultrassom colorido e concluíram que esse método permite a quantificação não invasiva das alterações no HI e nos vasos periféricos. Eles demonstram que houve uma redução significativa do volume do tumor, mas que a vascularização periférica não foi afetada significativamente.

Semkova *et al.* (2015) apresentam um escore para a avaliação do HI, chamado Índice de Atividade e Severidade do Hemangioma (em inglês *hemangioma activity and severity index - HASI*) que foi validado em 59 pacientes com HI superficiais e mistos por dois investigadores separadamente, em avaliações mensais durante seis meses. Os autores demonstram resultados promissores em termos de utilidade clínica e aplicabilidade na prática, podendo ser utilizado por médicos como um instrumento objetivo de avaliação dessas lesões.

Sans *et al.* (2009) relataram uma regressão média na espessura máxima dos hemangiomas de 40% após 60 dias de tratamento por meio da ultrassonografia.

Entretanto, a realização da ultrassonografia pode ser de difícil realização devido à localização, extensão ou ulceração, além do exame requerer um equipamento de boa qualidade e resolução, além da colaboração ativa do paciente (ANDERSEN *et al.*, 2014).

Babiak-Choroszczak *et al.* (2018) sugerem que a avaliação clínica associada ao exame ultrassonográfico com *Doppler* são o método mais eficaz para monitorar o tratamento.

Outros autores utilizam escalas para avaliar a gravidade do HI e a possibilidade da ocorrência de complicações (HAGGSTROM *et al.*, 2012; MULL *et al.*, 2017).

Mohammed *et al.* (2014) avaliaram prospectivamente 42 crianças de 0 a 6 meses por meio da termografia por raios infravermelhos a fim de avaliar a proliferação e involução das lesões e comparar esse método com uma escala visual. Por meio da avaliação da temperatura da lesão, pode-se determinar se o HI está na fase proliferativa ou não, auxiliando na decisão da necessidade de tratamento com betabloqueadores, além de possibilitar a detecção de recrescimento, resposta ao tratamento e melhor momento para a sua suspensão.

Burkes *et al.* (2016) utilizaram um método de imagem funcional, a termografia infravermelha dinâmica, para comparar o hemangioma à pele normal e ao longo do tempo de acompanhamento. Eles demonstram que essa é uma modalidade de imagem funcional quantitativa bem tolerada, apropriada para a clínica, particularmente quando as alterações estruturais como altura, volume e cor não foram prontamente observadas, podendo ajudar a monitorar o progresso e individualizar e avaliar o tratamento.

Hermans *et al.* (2014) avaliaram 11 crianças com HI localizados na cabeça e pescoço, superficiais, profundos e mistos tratados com propranolol. Os autores realizaram a reconstrução das imagens em 3D, o que leva 30 segundos de tempo computacional e um processamento de imagens que demora cerca de 15 minutos por caso. Concluem que o método é não invasivo, rápido e acurado para a avaliação volumétrica dos HI e que, com a adaptação do método, essa técnica poderia ser aplicável para a lesões em outros locais do corpo, apesar de melhor para a região da cabeça e do pescoço.

Puttgen *et al.* (2016) avaliaram a resposta ao timolol com base em escalas visuais analógicas para cor (VAS-C), bem como tamanho, extensão e volume (VAS-SEV) com escores variando entre -100 a 100. Na escala VAS-SEV, o escore -100 equivaleria à duplicação do volume da lesão, enquanto que o escore 100 corresponderia à resolução completa. Na escala VAS-C, o escore -100 significaria a duplicação da intensidade da coloração, enquanto o escore 100 seria correspondente à coloração natural da pele. Os autores consideraram uma alteração maior ou igual a 10% como um limiar mínimo de resposta ao tratamento.

Robertson *et al.* (2016) também utilizaram a fotografia em 3D, ou estereofotogrametria, para o cálculo do volume e avaliação da alteração da coloração. Os autores avaliaram 13 crianças com HI tratadas com propranolol no início do tratamento e aos três e seis meses de acompanhamento. Os autores concluem que esse método é acurado e clinicamente implementável para o monitoramento dos HI, sendo que não necessita mais do que o tempo requerido para uma fotografia comum, além de ser um método não invasivo. Eles encontraram dificuldades com as lesões situadas em locais com contornos extremos como os dedos, uma vez que elas não puderam ser capturadas como uma imagem única e referem que uma das limitações desse método é a inability de separar o crescimento da lesão em si, do crescimento da criança, embora o mesmo ocorra com os demais métodos de avaliação do volume dos HI.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo clínico experimental randomizado não-controlado.

#### 3.2 HIPÓTESES DE ESTUDO

Buscou-se desenvolver um método de análise colorimétrica para avaliar a resposta dos HI não complicados ao tratamento com dois diferentes betabloqueadores tópicos e verificar sua eficácia em demonstrar e mensurar a resposta terapêutica.

H0 A avaliação colorimétrica é capaz de avaliar evolutivamente o HI e as duas medicações são igualmente efetivas no tratamento do hemangioma da infância

H1 A avaliação colorimétrica não permite avaliar evolutivamente o HI e o propranolol tópico é mais eficaz do que o timolol em diminuir o crescimento e induzir a remissão mais precoce do HI, pela medida das lesões

#### 3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi conduzido no Serviço de Dermatologia Pediátrica - Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) no período de julho de 2015 a julho de 2018.

As avaliações dos participantes da pesquisa foram realizadas no Serviço Ambulatorial Médico um e dois (SAM - 1 e SAM - 2), onde funcionam os ambulatórios do Serviço de Dermatologia Pediátrica, nos horários habituais das consultas, a saber: segundas e sextas-feiras das 12:30 às 17 horas e nas quartas e quintas-feiras, das 8:00 às 12 horas. Os ambulatórios contam com salas individuais, bem iluminadas e com aquecimento para uso nos meses de inverno. O armazenamento das imagens foi feito no computador do Serviço de Dermatologia Pediátrica, localizado na sala da Dermatologia Pediátrica, no 14º andar do prédio central do Hospital de Clínicas e as avaliações computadorizadas foram processadas na sede da G8 Design.

### 3.4 POPULAÇÃO FONTE

A população consistiu dos pacientes encaminhados ao Ambulatório da especialidade pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e por meio de pedidos de consulta inter-especialidades do próprio Hospital de Clínicas, bem como os que procuraram espontaneamente o Serviço de Pronto-Atendimento do Hospital de Clínicas ou que foram atendidos no Serviço de Puericultura do mesmo hospital. Também foram incluídos os pacientes nascidos na maternidade do Hospital de Clínicas e que apresentavam lesões de pele compatíveis com HI ou lesões precursoras. O número de atendimentos gerais na especialidade foi em média de 1500 pacientes novos por ano, considerando os últimos três anos.

### 3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Constituíram os critérios de inclusão:

- a) participantes menores de 10 meses de idade de ambos os sexos;
- b) presença de hemangioma superficial ou misto da infância sem indicação clínica de uso de medicação sistêmica;
- c) ausência de contraindicação ao uso de betabloqueadores tópicos;
- d) cujos pais ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

### 3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão considerou-se:

- a) participantes cujos pais ou responsáveis optassem por retirar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- b) participantes que não retornassem para as reavaliações periódicas mesmo após pelo menos dois contatos telefônicos;
- c) participantes que, no curso do período de acompanhamento, necessitassem de tratamento sistêmico ou intercorrência que exigisse a suspensão da medicação (p.ex. ulceração ou infecção local)

- d) presença de efeito adverso que necessitasse a suspensão do tratamento.

### 3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO

De acordo com os critérios de inclusão e de exclusão, constituíram a população de estudo 25 pacientes com diagnóstico clínico de HI não complicado, sem indicação de tratamento sistêmico. Por se tratar de um hospital de nível terciário, a maioria dos casos de hemangiomas encaminhados ou são complicados (por sua extensão, presença de ulceração ou localização) ou chegam já com a indicação de tratamento sistêmico.

### 3.8 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

A amostra foi obtida por conveniência. Foram selecionados 25 pacientes, porém completaram o estudo 17 crianças. A perda amostral (oito pacientes) decorreu da falta às consultas de reavaliação, mesmo após pelo menos dois contatos telefônicos. As avaliações foram realizadas no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica, nos dias de consulta ambulatorial, nas segundas e sextas-feiras à tarde e terças e quintas-feiras pela manhã. As consultas subsequentes foram agendadas de acordo com o cronograma das reavaliações periódicas e, no caso de indisponibilidade dos pais em trazer a criança, era realizado o reagendamento dentro da semana subsequente de forma a não espaçar as avaliações. A escolha da medicação a ser utilizada foi obtida por sorteio no primeiro paciente e, nos demais, alternadamente entre o grupo propranolol e timolol. Como a forma de apresentação da medicação era diferente entre os dois medicamentos (colírio e creme) não foi possível fazer o estudo cego.

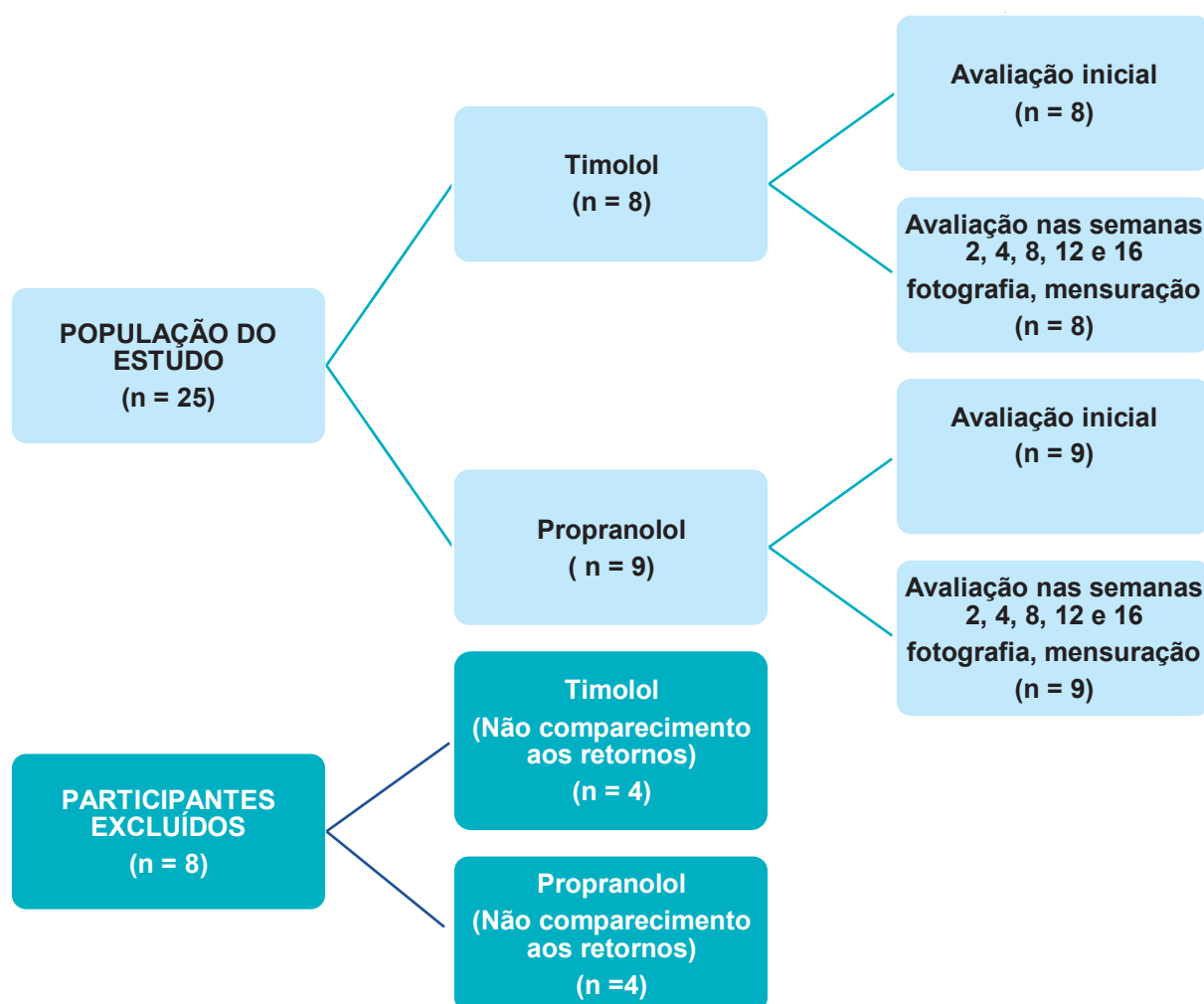
### 3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis deste estudo incluem a avaliação de dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, dados referentes às lesões (HI), a escolha da medicação a ser iniciada

para o tratamento, a tomada das medidas e a obtenção da documentação fotográfica das lesões a cada avaliação.

As avaliações ocorreram conforme o organograma constante na Figura 23.

FIGURA 23 - ORGANOGRAMA DE AVALIAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO



FONTE: O autor (2018).

### 3.9.1 Entrevista de Inclusão do Paciente/Responsável

Logo após o término da consulta agendada do paciente portador de hemangioma da infância no ambulatório de Dermatologia Pediátrica, a pesquisadora abordou os pais ou responsáveis, expondo os detalhes da pesquisa e aplicando o



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1). Após a assinatura do mesmo, deu-se início à entrevista médica com os participantes/responsáveis para a coleta dos dados.

### 3.9.2 Avaliação Dermatológica

Foram coletados os dados pessoais do sujeito da pesquisa tais como: nome, sexo, data de nascimento, cor e presença ou não de prematuridade. O hemangioma da infância foi classificado quanto ao tipo (superficial, profundo ou misto), número de lesões, data de aparecimento em dias, presença de lesão precursora, tipo da lesão precursora, data do início do tratamento, tamanho da(s) lesão(ões) no início do tratamento e localização das mesmas. O exame foi realizado durante consulta ambulatorial no serviço de Dermatologia Pediátrica do CHC-UFPR, com o participante completamente despido, em ambiente aquecido, com luz apropriada, e na presença obrigatória dos pais ou responsáveis. Esta avaliação foi realizada pela pesquisadora e pela médica especializanda do serviço de Dermatologia Pediátrica, Dra. Camila de Oliveira Sandri.

### 3.9.3 Mensuração da Lesão

Em todas as avaliações dos participantes foram obtidas duas medidas com a utilização de um paquímetro analógico da marca *Digimess*®. Tais medidas foram utilizadas para a avaliação do crescimento ou diminuição da lesão (Figuras 24 e 25):

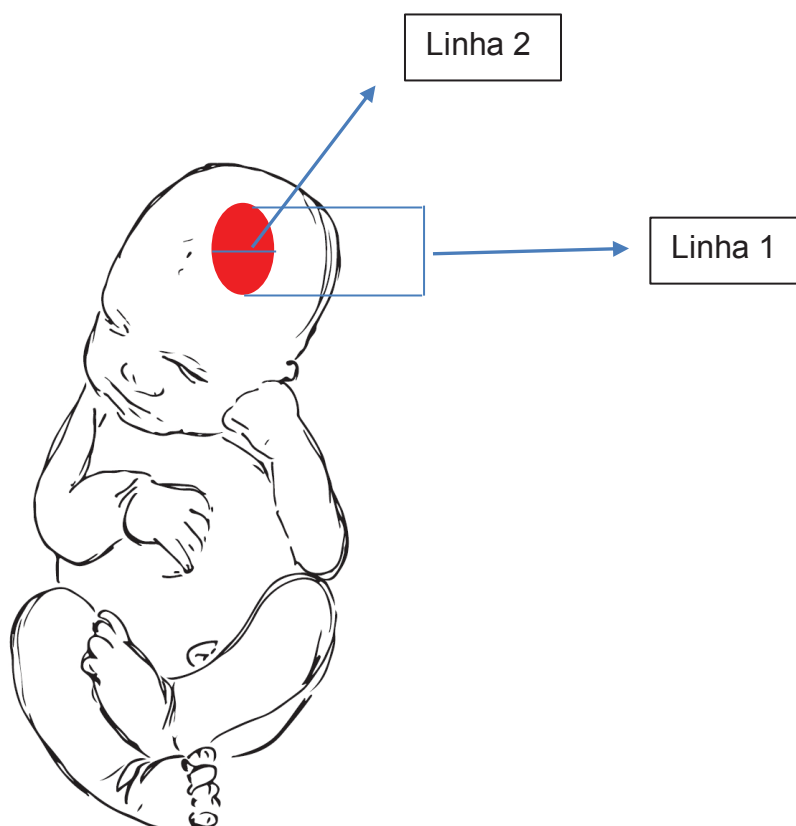
- a) linha 1 – considerada a maior medida no sentido céfalo-caudal
- b) linha 2 – considerada a maior medida no sentido perpendicular à linha 1

FIGURA 24 – PAQUÍMETRO ANALÓGICO UTILIZADO PARA A MENSURAÇÃO DO HI



FONTE: O autor (2018).

FIGURA 25 – REPRESENTAÇÃO DAS LINHAS 1 E 2 NA MENSURAÇÃO DO HI



FONTE: O autor (2018).

O seguimento da resposta ao tratamento se deu por meio de avaliações periódicas a partir do dia da inclusão no estudo. Foi considerado o pré-tratamento como dia zero e, subsequentemente, a 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 8<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semana de tratamento, com a anotação das medidas em protocolo elaborado para a pesquisa (Apêndice 2).

#### 3.9.4 Disponibilização e Explicação Sobre o Uso da Medicação

Os pais/responsáveis foram orientados detalhadamente sobre o uso da medicação tópica, posologia e modo de aplicação.

A medicação foi disponibilizada de forma gratuita pelos pesquisadores, sendo verificada a data de validade e lote dos medicamentos e os frascos usados substituídos por novos quando do término do seu conteúdo.

A medicação a ser utilizada foi sorteada para o primeiro paciente avaliado, sendo que os demais pacientes receberam as medicações de maneira alternada entre timolol e propranolol, por ordem de comparecimento ao serviço e inclusão no estudo.

Foram pesquisados os insumos para a formulação dos medicamentos a serem testados, de forma que o estudo pudesse ser randomizado. Entretanto, não se obteve o princípio ativo timolol de modo a utilizá-lo no mesmo veículo que o propranolol. A formulação magistral teria que partir do colírio já existente no mercado, de maneira que se preferiu a utilização deste na forma comercialmente disponível a fim de não haver modificação da formulação, concentração e estabilidade do produto. A avaliação do veículo utilizado para a manipulação do propranolol tópico também foi alvo de testes de estabilidade e penetração percutânea, de modo a se conseguir uma boa penetração da medicação na pele, uma vez que o propranolol é hidrofílico e sua permeação nos tecidos não é alta.

#### 3.9.4.1 Timolol Colírio

O timolol é disponibilizado comercialmente sob a forma de colírio nas concentrações de 0,25 e 0,5%. O veículo da solução oftálmica de timolol a 0,5% é composto por: fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico monohidratado, cloreto de sódio, cloreto de benzalcônio e água para injetáveis e foi fornecido gratuitamente para os participantes pela pesquisadora. A medicação disponibilizada era da marca MSD (Merck Sharpe & Dohme), todos os frascos eram do mesmo lote e adquiridos ao mesmo tempo, para evitar alterações na sua composição e encontravam-se armazenados de maneira adequada no Serviço de Dermatologia Pediátrica.

Orientou-se a aplicação com a ponta do dedo do timolol colírio a 0,5% na posologia de duas gotas para cada 2cm<sup>2</sup> da lesão, duas vezes ao dia, massageando levemente até ocorrer a total absorção da medicação. Cada mL da solução oftalmológica possui 5mg de timolol. Dessa forma, se cada mL corresponde a 20 gotas, duas gotas representam 0,5mg de timolol.

Essa dose baseou-se em estudos prévios e equivaleria a uma dose de 0,20mg/kg/dia para um bebê de 5 quilogramas de peso.

#### 3.9.4.2 Propranolol Creme

O propranolol foi manipulado em creme, uma vez que não há a medicação nesta forma de apresentação farmacêutica disponível no mercado ou outra forma para uso tópico.

A manipulação da medicação se deu após avaliação dos artigos científicos relacionados ao uso do propranolol tópico em várias formas magistrais e foi desenvolvida pela farmacêutica Tânia Valéria P. Assad (registrada no conselho regional de farmácia do Paraná sob o número 4816), a qual forneceu, sem qualquer custo ou conflito de interesse os insumos e as embalagens para a realização desta pesquisa.

A concentração escolhida foi a de 1% após a revisão da literatura (BONIFAZI, 2008; XU; ZHAO; HUO, 2012; KUNZI-RAPP, 2012; NIU *et al.*, 2013; KOVACEVIC *et al.*, 2014; SCHNEIDER *et al.*, 2014).

O certificado de análise técnica da matéria prima propranolol utilizada no estudo consta do anexo 7.

A opção pela embalagem em “*pump*” se deve ao fato de que cada jato emitido pela compressão do êmbolo libera uma quantidade fixa pré-estabelecida de 0,85g do produto. O veículo utilizado (creme de alta penetração) tem como principais componentes: água purificada, etoxidiglicol, lecitina hidrogenada, lecitina C12, manteiga de *butyrospermum parkii* e fenoxietanol. Tal veículo foi escolhido por permitir uma melhor absorção percutânea da medicação.

Orientou-se a aplicação do propranolol 1% em creme de alta penetração na posologia de 1 jato (sendo que a cada jato é fornecido 0,85g do produto) para cada 2cm<sup>2</sup> da lesão, duas vezes ao dia, massageando levemente até a total absorção da medicação.

#### 3.9.5 Documentação Fotográfica

Foram feitos vários ensaios referentes à metodologia da avaliação colorimétrica, com testes em diferentes tipos de lesões, discussão com envio das imagens um segundo avaliador a fim de comparar os resultados obtidos. Após várias análises, a mais adequada foi aplicada nas lesões vasculares, mais especificamente no hemangioma da infância. Só então concluiu-se que o método era reproduzível e

equivalente aos pré-existentes para a avaliação dessas lesões, o que justifica o tempo decorrido desde o início do estudo.

As lesões de HI foram fotografadas com câmera fotográfica própria do Serviço de Dermatologia Pediátrica - marca *Canon* modelo *EOS Rebel SL1®*, com luz adequada e sem a utilização de *flash*. O uso da fotografia havia sido previamente autorizado pelos pais/responsáveis no momento da assinatura do TCLE. As imagens foram salvas no formato JPEG. A fim de padronizar as imagens obtidas e realizar a análise colorimétrica da evolução das lesões houve a colocação de dois círculos de adesivos, um **vermelho** e um **verde**, na pele do paciente ao lado do hemangioma (Figura 26).

FIGURA 26 – COLOCAÇÃO DOS CÍRCULOS VERMELHO E VERDE AO LADO DA LESÃO DO HEMANGIOMA



FONTE: O autor (2018).

A escolha destas cores baseou-se no método CIELab, onde o valor  $a^*$  (que representa o eixo vermelho/verde) seria o determinante do eritema ou, no caso do hemangioma que é uma lesão vascular, a coloração predominante da lesão. Além de facilitar a determinação da cor da lesão e sua evolução, pela análise comparativa a cada fotografia, os círculos coloridos serviram para uniformizar a luminosidade e o tamanho das imagens a serem comparadas (uma vez que a cor e o tamanho dos círculos é constante, ao contrário do observado com a lesão, que pode alterar na imagem dependendo da incidência luminosa, distância com que foi registrada a fotografia, uso de diferentes tipos de iluminação – natural, luz incandescente ou fluorescente).

Este processo foi aplicado em cada uma das imagens obtidas dos participantes, com a escolha de quatro fotos adquiridas ao longo das dezesseis semanas de tratamento, sendo uma no início do tratamento, duas imagens durante o período de acompanhamento e uma ao final do tratamento. Todos os participantes tiveram as fotografias comparadas na mesma semana de tratamento, a saber: primeira avaliação (momento zero), oito semanas, 12 semanas e 16 semanas. A documentação fotográfica foi realizada pelo pesquisador.

### 3.9.6 Tratamento Digital das Imagens

Para que as imagens pudessem ser comparadas, foram realizados os seguintes procedimentos no programa *Adobe Photoshop CC®*:

- Recorte da área correspondente à lesão em cada foto tirada ao longo das semanas de acompanhamento;
- Ajuste do tamanho/posição das fotos para o mesmo enquadramento;
- Redimensionamento da foto de modo que os adesivos (verde e vermelho) ficassem sempre do mesmo tamanho, a fim de garantir que todas as lesões estivessem representadas igualmente em seu tamanho, em relação à distância do observador;
- Regulagem das cores e contrastes das fotos, usando os círculos coloridos como referência para padronizar o tom da pele e obter uma real percepção da evolução da cor e tamanho das lesões;
- Avaliação da cor média da lesão por meio de uma ferramenta de pixelização da imagem, excluindo os possíveis “ruídos”;
- Avaliação da cor média de cada uma das fotos subsequentes do mesmo paciente;
- Registro dos parâmetros  $L^*a^*b^*$  da cor média inicial e final da lesão para posterior avaliação pelo método CieLab;
- Confecção de uma escala colorimétrica visual e numérica partindo de 100 (cor da lesão no início do tratamento) até 0 (cor da pele normal do paciente) que incluiu cada foto individualmente até o final do período de seguimento.

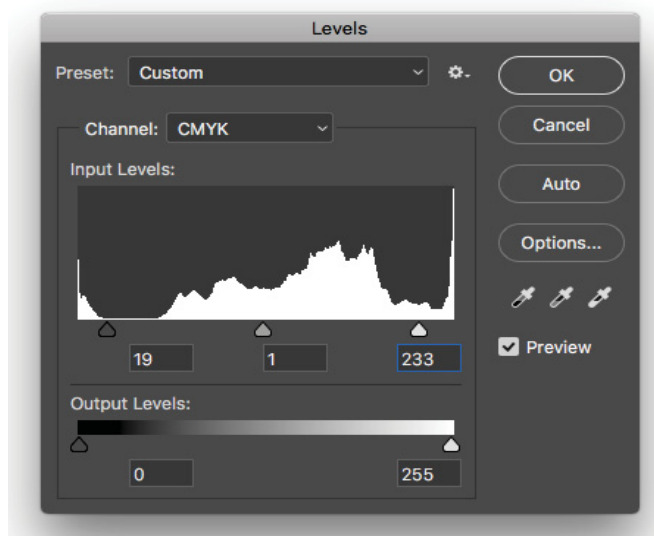
As etapas do processo realizado para se obter a avaliação colorimétrica no programa *Adobe Photoshop CC*® englobaram ajustes individuais e, ao final, um ajuste global. Essa avaliação foi feita manualmente por um profissional da área de *design* gráfico de maneira a evitar o viés de conhecimento da medicação utilizada em cada caso.

### 3.9.6.1 Ajustes Individuais:

Em cada foto obtida, foram utilizados recursos do programa *Adobe Photoshop CC*® a fim de uniformizá-las e torná-las comparáveis (níveis, curvas, matiz/saturação, cores, brilho/contraste) e, posteriormente, foi aplicado um filtro de fotos para padronizar a incidência de luz. Cada um desses processos é detalhado a seguir:

3.9.6.1.1 Ajuste de níveis (*Levels*): o “ajuste de níveis” é usado para corrigir a faixa de tons e o equilíbrio de cores de uma imagem, ajustando os níveis de intensidade das sombras, tons médios e realces da imagem. O histograma de “Níveis” atua como um guia visual para o ajuste de tons de registro da imagem (Figura 27).

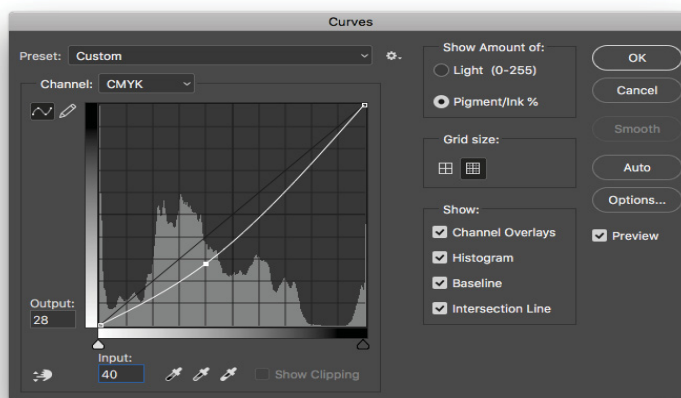
FIGURA 27 – AJUSTE DE NÍVEIS (EQUILÍBRIO DE CORES)



FONTE: O autor (2018).

3.9.6.1.2 *Curvas (Curves)*: na ferramenta “curvas”, pode-se realizar o ajuste de pontos em todo o intervalo de tons de uma imagem. Inicialmente, a tonalidade da imagem é representada como uma linha diagonal direta em um gráfico. No ajuste de uma imagem RGB, a área superior direita do gráfico representa os realces, e a área inferior esquerda, as sombras. O eixo horizontal do gráfico representa os níveis de entrada (valores de imagem originais), e o vertical, os níveis de saída (novos valores ajustados). Conforme se adicionam pontos de controle à linha e eles são movidos, a forma da curva muda, refletindo os ajustes feitos na imagem. As seções mais excessivas da curva representam áreas de maior contraste, enquanto as seções mais achatadas representam áreas de menor contraste (Figura 28). Esta ferramenta fornece até 14 pontos de controle para ajustes de realces, tons médios e sombras de canais individuais.

FIGURA 18 – AJUSTE DOS REALCES, TONS MÉDIOS E SOMBRAS

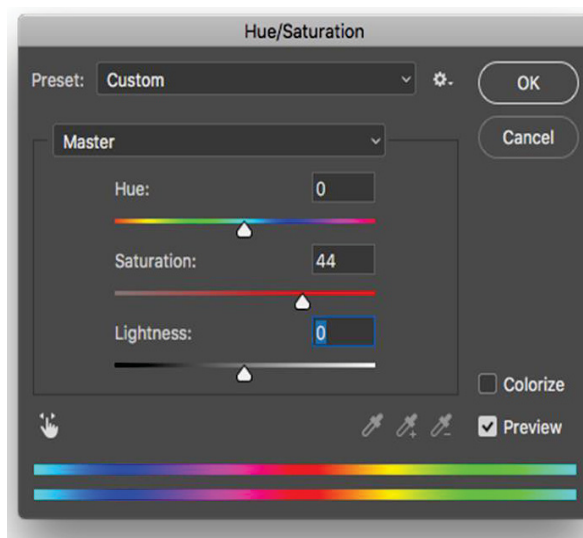


FONTE: O autor (2018).

3.9.6.1.3 *Matiz/Saturação (Hue/Saturation)*: HSL (matiz, saturação, luminosidade) são representações alternativas do modelo de cores RGB, projetado na década de 1970 por pesquisadores de computação gráfica para se alinhar mais de perto com a maneira como a visão humana percebe atributos de criação de cores. Nesses modelos, as cores de cada matiz são organizadas em uma fatia radial, em torno de um eixo central de cores neutras, que varia do preto na parte inferior até o branco na parte superior. Esse ajuste é especialmente útil para fazer correções finas de cores em uma imagem (Figura 29).



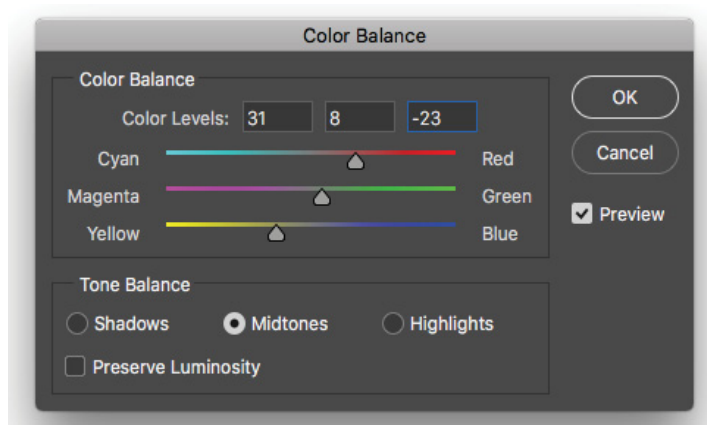
FIGURA 29 – AJUSTE DOS VALORES DE MATIZ, SATURAÇÃO E LUMINOSIDADE



FONTE: O autor (2018).

3.9.6.1.4 Equilíbrio de Cores (*Color Balance*): o equilíbrio de cores é o ajuste global das intensidades das cores (tipicamente cores primárias vermelha, verde e azul). Um objetivo importante deste ajuste é renderizar<sup>1</sup> cores específicas - particularmente cores neutras - corretamente. Portanto, geralmente o método é chamado de equilíbrio de cinza, equilíbrio neutro ou balanço de branco. O equilíbrio de cores altera a mistura geral de cores em uma imagem e é usado para a correção de cores (Figura 30).

FIGURA 30 – EQUILÍBRIO DE CORES



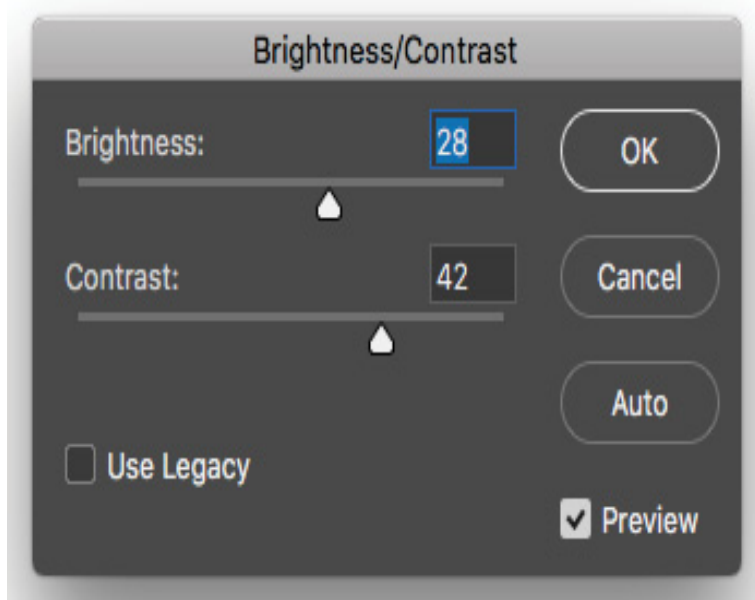
FONTE: O autor (2018).

---

<sup>1</sup> Renderizar – do inglês *render* - é o ato de compilar e obter o produto final de um processamento digital.

3.9.6.1.5 Brilho/Contraste (*Brightness/Contrast*): permite efetuar ajustes simples em uma escala de tons de uma imagem. Uma imagem deve ter o brilho e o contraste adequados para facilitar a visualização. Brilho refere-se ao valor absoluto das cores (tons) de claridade / escuridão. Aumentar o brilho de uma imagem irá iluminar todas as cores para que as originais leves se tornem brancas. Inversamente, a diminuição do brilho escurecerá todas as cores, de modo que as sombras originais se tornem pretas. Contraste é a distinção entre áreas mais claras e mais escuras de uma imagem. O contraste crescente numa imagem aumentará a diferença entre as áreas claras e escuras, para que as áreas claras se tornem mais claras e as áreas escuras fiquem mais escuras. Inversamente, diminuir o contraste fará com que as áreas mais claras e escuras permaneçam aproximadamente iguais, mas a imagem geral fica mais “plana” e começa a parecer “desbotada”. Enquanto o brilho trabalha nos meios tons, o contraste trabalha nas altas luzes e sombras (Figura 31).

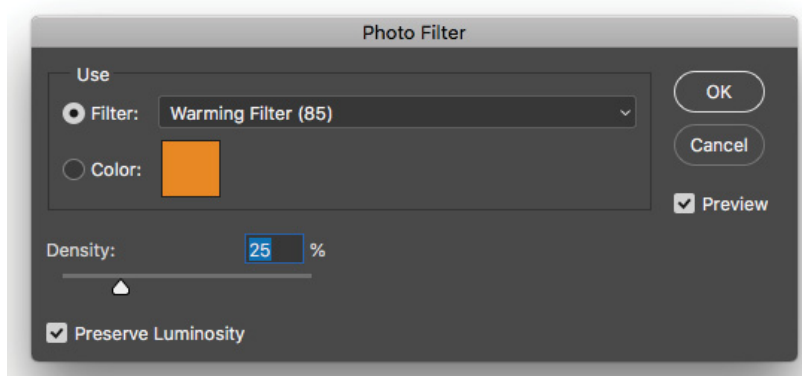
FIGURA 31 – AJUSTE DE BRILHO E CONTRASTE



FONTE: O autor (2018).

3.9.6.1.6 Filtro de fotos (*Photo Filter*): o ajuste de filtro de fotos imita a técnica de colocar um filtro colorido (*Kodak Wratten* ou *Fuji*) na frente da lente de uma câmera para ajustar o equilíbrio e a temperatura de cores da luz refletida através da lente e a técnica de exposição do filme. Depois de realizados os ajustes individuais, foi aplicado um mesmo filtro de fotos (Figura 32) sobre todas as imagens para padronizar a incidência de luz (como as fotos foram tiradas sob diferentes condições, é necessário aplicar esse filtro para que se equalize o aspecto azulado/avermelhado da luz natural da imagem).

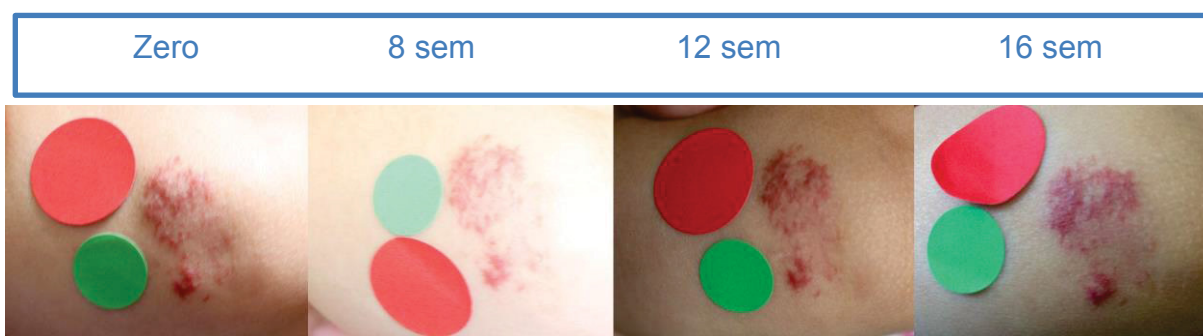
FIGURA 32 – FILTRO DE FOTOS



FONTE: O autor (2018).

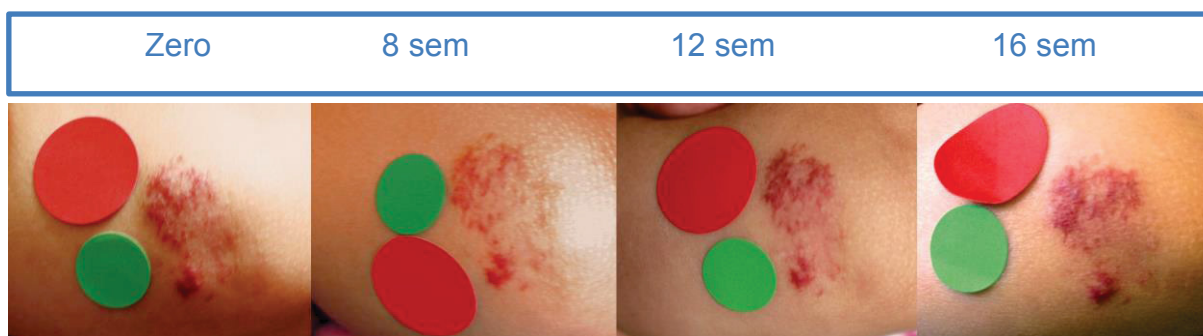
Nas figuras 33 e 34 podemos visualizar a mesma lesão a longo do período de 16 semanas de observação antes e depois das correções das imagens.

FIGURA 33 – RECORTE DAS IMAGENS ANTES DA CORREÇÃO



FONTE: O autor (2018).

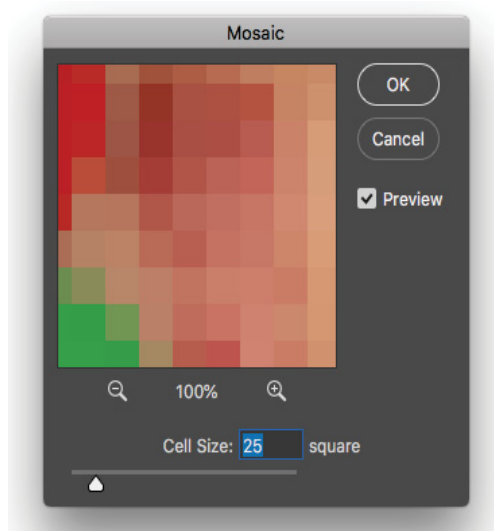
FIGURA 34 – RECORTE DAS IMAGENS DEPOIS DA CORREÇÃO



FONTE: O autor (2018).

3.9.6.2 Pixelização (*Mosaic*): esse efeito permite definir claramente uma seleção agrupando *pixels*<sup>2</sup> com valores de cores semelhantes. O agrupamento Mosaico (*Mosaic*) dos *pixels* é feito em blocos quadrados. Os *pixels* em um determinado bloco têm a mesma cor, e as cores dos blocos representam a média das cores na seleção. Assim, é possível identificar de maneira objetiva qual a cor média do hemangioma e da pele normal de cada indivíduo a cada etapa do tratamento (Figura 35).

FIGURA 35 – PIXELIZAÇÃO DAS IMAGENS



FONTE: O autor (2018).

<sup>2</sup> Pixel - ponto luminoso do monitor que, juntamente com outros do mesmo tipo, forma as imagens na tela. A palavra deriva da junção dos termos *picture* (*pix*) e *elemento* ou “elemento de imagem”. É o menor elemento em um dispositivo de exibição (por exemplo, um monitor), ao qual é possível atribuir-se uma cor. De uma forma mais simples, um pixel é o menor ponto que forma uma imagem digital, sendo que o conjunto de *pixels* formam a imagem inteira.

### 3.9.6.3 Identificação das cores (*Color Picker*):

*Color Picker* é uma ferramenta final que fornece o número de cor exata que se pode usar em qualquer *software* de design. Assim, após a aplicação do filtro Pixelização, foram identificadas as cores predominantes na imagem inicial de cada indivíduo da pesquisa para definir a tonalidade 100 (mais vermelha) e zero (cor da pele normal) e posicionar as outras etapas da avaliação das lesões dentro da mesma escala de variação de coloração (Figura 36).

FIGURA 36 – IDENTIFICAÇÃO DAS CORES PREDOMINANTES

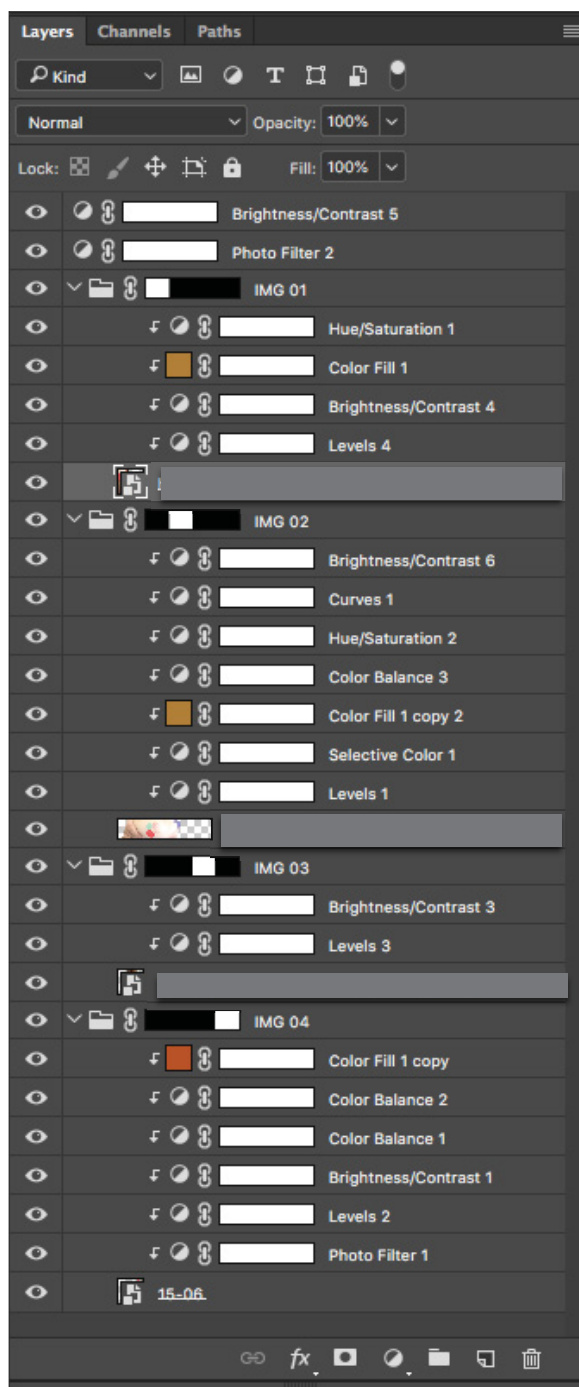


FONTE: O autor (2018).

### 3.9.6.5 Avaliação global dos ajustes utilizados

A Figura 37 ilustra todos os ajustes realizados em uma sequência de imagens de um mesmo paciente.

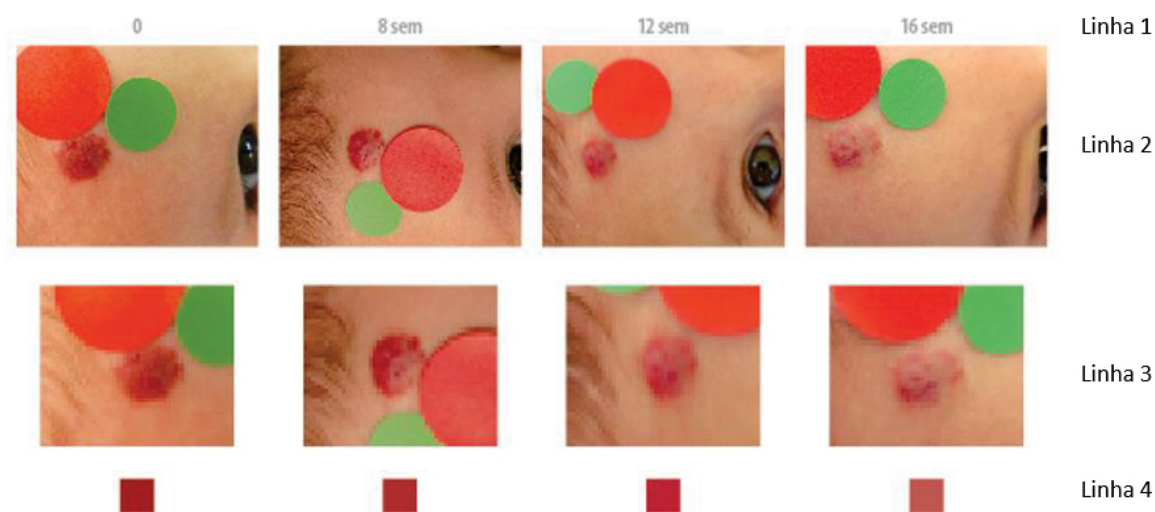
FIGURA 37 – AVALIAÇÃO GLOBAL DOS AJUSTES REALIZADOS



FONTE: O autor (2018).

Sendo assim, determinou-se a cor média a cada etapa das avaliações de cada um dos sujeitos da pesquisa, conforme demonstra o infográfico apresentado na figura 38.

FIGURA 38 – DETERMINAÇÃO DA COR MÉDIA DO HEMANGIOMA EM CADA UMA DAS ETAPAS DE AVALIAÇÃO

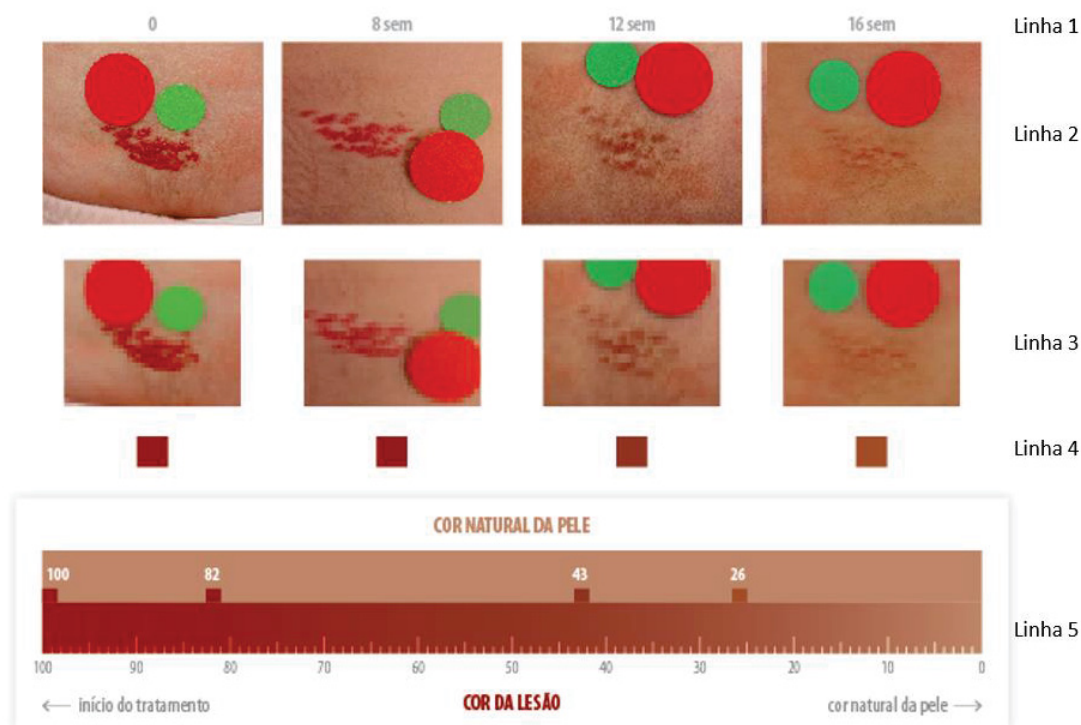


Linha 1 – tempo de acompanhamento em semanas (sem), sendo 0 o início do tratamento. Linha 2 – representa as imagens das lesões de HI após o tratamento de equalização pelo programa Adobe Photoshop CC® ao longo das semanas de acompanhamento. Linha 3 – pixelização das imagens. Linha 4 – determinação da cor média do hemangioma estabelecida após a análise detalhada na linha 3.

FONTE: O autor (2018).

Definidas as médias da cor da pele e das cores do hemangioma a cada etapa de avaliação, foi criada uma escala figurativa para representar o clareamento do hemangioma. O número 100 representa a cor do hemangioma antes do início do tratamento de cada paciente e o número zero representa a cor de pele normal do paciente. Quando a escala é visualizada é possível 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. Esse processo foi aplicado para todos os sujeitos da pesquisa e a cada etapa foi identificado o número correspondente ao grau de coloração vermelha da lesão. Assim, o percentual de clareamento pôde ser calculado a cada etapa, subtraindo-se do valor 100 (cor inicial da lesão) o número correspondente à cor encontrada a cada nova avaliação, conforme se observa no infográfico representado na figura 39.

FIGURA 39 – ESCALA COLORIMÉTRICA DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS ETAPAS DE AVALIAÇÃO



FONTE: O autor (2018).

NOTA: Linha 1 - semanas de acompanhamento (sem=semana). Linha 2 - as fotografias já tratadas digitalmente a cada semana de acompanhamento. Linha 3 - imagem pixelizada. Linha 4 a determinação da cor média da lesão a cada etapa. Linha 5 - régua onde o número 100 representa a cor inicial da lesão e o 0, a pele normal. A cada etapa, a régua marca o número correspondente à cor da lesão (82, 43 e 26).

Nesse exemplo pode-se observar que o clareamento final do hemangioma foi de 74% (100 – 26).

### 3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

A pesquisa foi apresentada ao Programa de Pediatria e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente para análise e consentimento (Anexo 1) e registro no Banpesq (Anexo 2). Posteriormente, a pesquisa foi submetida à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR, tendo sido aprovada (Anexo 3).



A partir da aprovação de todas as instâncias Institucionais e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, as pesquisadoras apresentaram o Projeto aos participantes voluntários referindo o propósito da pesquisa, juntamente com a apresentação verbal e explicações pertinentes a respeito da doença (HI), utilização do medicamento, da obtenção de imagens e dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

A avaliação dos pacientes foi realizada no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica, localizado no Serviço Ambulatorial Médico um e dois (SAM - 1 e SAM - 2), nas datas e horários de atendimentos e agendamentos programados de acordo com o protocolo de pesquisa (semanas zero 2, 4, 8, 12 e 16) e as pesquisadoras estiveram presentes durante todo o período de consulta para dirimir eventuais dúvidas e realizar esclarecimentos. A avaliação colorimétrica das imagens foi realizada com quatro fotografias, adquiridas nas semanas zero (início do tratamento), 8, 12 e 16.

Os dados foram digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel®*) seguindo a ordem de avaliação dos pacientes.

As lesões foram medidas e fotografadas conforme detalhado nos materiais e métodos e os pais foram orientados quanto ao modo de aplicação do medicamento em questão (se propranolol ou timolol colírio) em relação à quantidade, frequência e modo (massageando até desaparecimento). As consultas subsequentes foram agendadas conforme cronograma constante no protocolo da pesquisa (Apêndice 2). A cada avaliação foram questionados aos pais e procurados no exame físico alterações como ulceração, dor, infecção ou prurido. Também foram indagados aos pais efeitos possivelmente relacionados à utilização da medicação, como eritema ou desconforto no momento da aplicação.

Os participantes que não compareceram nas datas agendadas para análise e entrega dos resultados foram convidados duas vezes a comparecerem em data e horário previamente estabelecidos por contato telefônico. Foram excluídos aqueles indivíduos que não retornaram mesmo após esses dois contatos telefônicos.

### 3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados coletados foram registrados inicialmente em papel impresso – protocolo de pesquisa padrão (Apêndice 2), conferidos pela pesquisadora principal e

transferidos para planilha eletrônica do *Microsoft Excel*®. Foram aplicadas técnicas de filtro para corrigir erros de digitação, para que os dados fossem então transportados para programas de análise estatística.

As fotografias foram armazenadas no computador utilizado como arquivo do Serviço de Dermatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria em formato *Jpeg*<sup>3</sup> e receberam o nome do paciente e seu número de registro no Hospital de Clínicas, bem como o número da avaliação realizada ao longo do período de acompanhamento, de modo a facilitar a busca das imagens, quando necessária.

### 3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel*®), conferidos e exportados para análise estatística.

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média  $\pm$  DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica. As variáveis categóricas estão expressas em seus valores de frequência absoluta e relativa.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição assimétrica, foram realizadas pelos testes não-paramétricos de *Mann-Whitney*, Anova de *Kruskal-Wallis*, Anova de *Friedman*, com teste *post-hoc* de *Mann-Whitney*.

Foi ainda aplicado o modelo de Correlação de *Spearman* para estimar a associação entre variáveis contínuas de distribuição assimétrica.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90% (*Statistica 10.0 - Statsoft*®).

### 3.13 ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do CHC-UFPR através do parecer nº 2012025885 de 03 de julho de 2015,

---

<sup>3</sup> *Jpeg* (*Joint Photographic Experts Group*) é um formato de imagens digitais utilizado para comprimir o tamanho de uma imagem fotográfica mantendo sua qualidade.

emenda e relatórios parciais e de conclusão do estudo (Anexos 3 a 8). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido encontra-se no Apêndice 1.

### 3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade das pesquisadoras e da instituição, de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR.

### 3.15 FOMENTOS PARA PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

Esta pesquisa contou com a colaboração da farmácia de manipulação Farmadoctor, cuja proprietária, a farmacêutica Tânia Valéria P. Assad, registrada no Conselho Federal de Farmácia do Paraná sob o número 4816, auxiliou na determinação do melhor veículo para a manipulação magistral do propranolol e disponibilizou de maneira gratuita o medicamento e suas embalagens. Não há conflitos de interesse entre a pesquisadora e a farmácia em questão. A medicação manipulada foi confeccionada em um só tempo e armazenada em local apropriado, de maneira a evitar viés de fabricação. O timolol em colírio a 0,5% foi adquirido pela pesquisadora, da marca Merck, Sharp & Dohme (MSD), também em uma única compra, a fim de manter o mesmo lote do medicamento para todos os pacientes incluídos no estudo. Ambas as medicações se mantiveram dentro do prazo de validade durante o período do estudo e foram armazenadas em local apropriado no Serviço de Dermatologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR.

A análise computadorizada das imagens foi efetuada pela pesquisadora e pelo designer gráfico Rodrigo Lopes Pereira, graduado em Design Gráfico pela UFPR e pós-graduado em *Branding* pela Universidade Positivo e contou com a orientação técnica da agência G8 Design (Gustavo de Paula Soares Guimarães).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 PERFIL CLÍNICO DO PACIENTES

Foram incluídos 17 pacientes, dos quais oito utilizaram o timolol (47,1%) e nove o propranolol (52,9%) com idade, em mediana, de 105 dias (44-232) ou 3,5 meses. Dos 17 pacientes estudados, 16 eram meninas (94,1%) e sete eram prematuros (41,2%). A presença de lesão precursora foi observada em 15 pacientes (88,2%), sendo 14 casos com mancha eritematosa (82,3%) e uma pápula eritematosa (5,9%). As características dos pacientes estudados constam da Tabela 1.

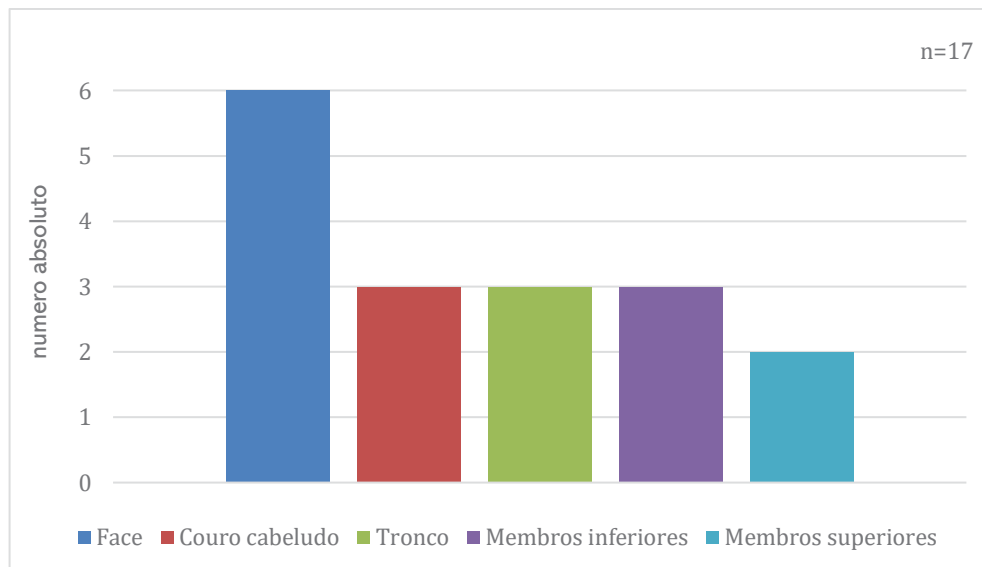
TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES COM HEMANGIOMAS INFANTIS

Característica	Valor absoluto (%)
Sexo, n (%)	
Masculino	1 (5,9)
Feminino	16 (94,1)
Idade gestacional, n (%)	
< 37 semanas	7 (41,2)
≥ 37 semanas	10 (58,8)
Lesão precursora, n (%)	
Ausente	2 (11,6)
Mancha eritematosa	14 (82,3)
Pápula eritematosa	1 (5,9)
Lesão ao nascimento, n (%)	
Ausente	11 (64,7)
Presente	6 (35,3)
Classificação do HI, n (%)	
Superficial	14 (82,3)
Misto	3 (17,6)
Localização do HI, n (%)	
Face	6 (35,3)
Couro cabeludo	3 (17,6)
Tronco anterior	1 (5,9)
Dorso	2 (11,76)
Membros superiores	2 (11,8)
Membros inferiores	1 (5,9)
Pés	2 (11,8)
Tratamento, n (%)	
Timolol	8 (47,0)
Propranolol	9 (52,9)

FONTE: O autor (2018).

As localizações mais frequentemente encontradas foram a face e o couro cabeludo, em seis (35,3%) e três pacientes (17,6%), respectivamente. A localização das lesões está representada no Gráfico 1.

GRÁFICO 1 – LOCALIZAÇÃO DOS HEMANGIOMAS NAS CRIANÇAS TRATADAS COM BETABLOQUEADOR TÓPICO - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR - 2018



FONTE: O autor (2018).

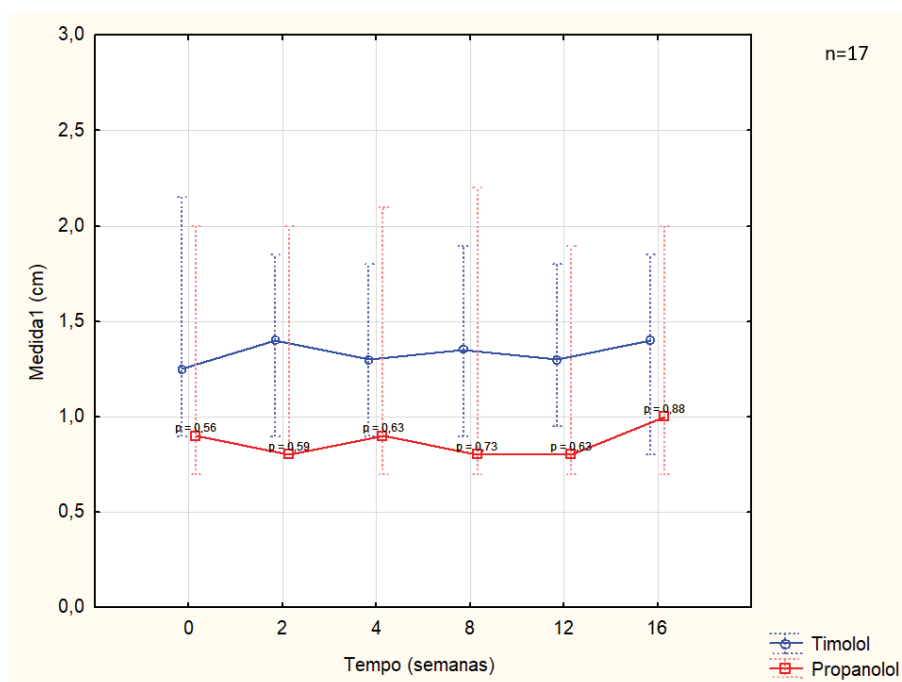
Nenhum participante demonstrou efeitos colaterais à utilização de nenhuma das medicações.

A mediana de idade de início das lesões foi de 15 dias (0-90) e a mediana de idade ao início do tratamento foi de 105 dias (44-232). Os participantes que utilizaram timolol tinham mediana de idade no início do tratamento de 168,5 dias (44-232) e os que utilizaram propranolol tinham 93 dias (65-209) ( $p = 0,47$ ).

#### 4.2 MEDIDA DOS HEMANGIOMAS AO LONGO DO PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO

Para avaliar as mudanças de tamanho das lesões foram feitas medidas da linha 1 e da linha 2 (medidas dos maiores eixos das lesões) ao longo das semanas de acompanhamento. As medidas são apresentadas nos Gráficos 2 e 3.

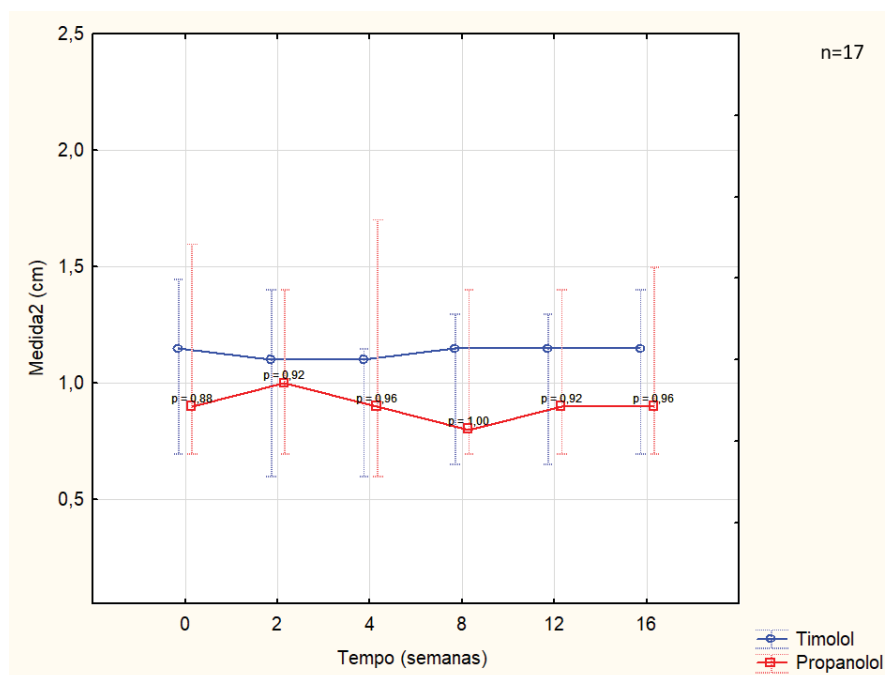
GRÁFICO 2 – COMPARAÇÃO DA MEDIDA 1 ENTRE TEMPO (EM SEMANAS) E O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO INSTITUÍDO (PROPRANOLOL E TIMOLOL) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR - 2018



FONTE: O autor (2018).

NOTA: Anova de Kruskal-Wallis, teste post hoc de Mann-Whitney ( $p=0,27$ )

GRÁFICO 3 – COMPARAÇÃO DA MEDIDA 2 ENTRE TEMPO (EM SEMANAS) E O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO INSTITUÍDO (PROPRANOLOL E TIMOLOL) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR - 2018



FONTE: O autor (2018).

NOTA: Anova de Kruskal-Wallis, teste post hoc de Mann-Whitney ( $p=0,54$ )

Após o ajuste do modelo foi feito um teste de comparações múltiplas, que não mostra diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p>0.05$ ).

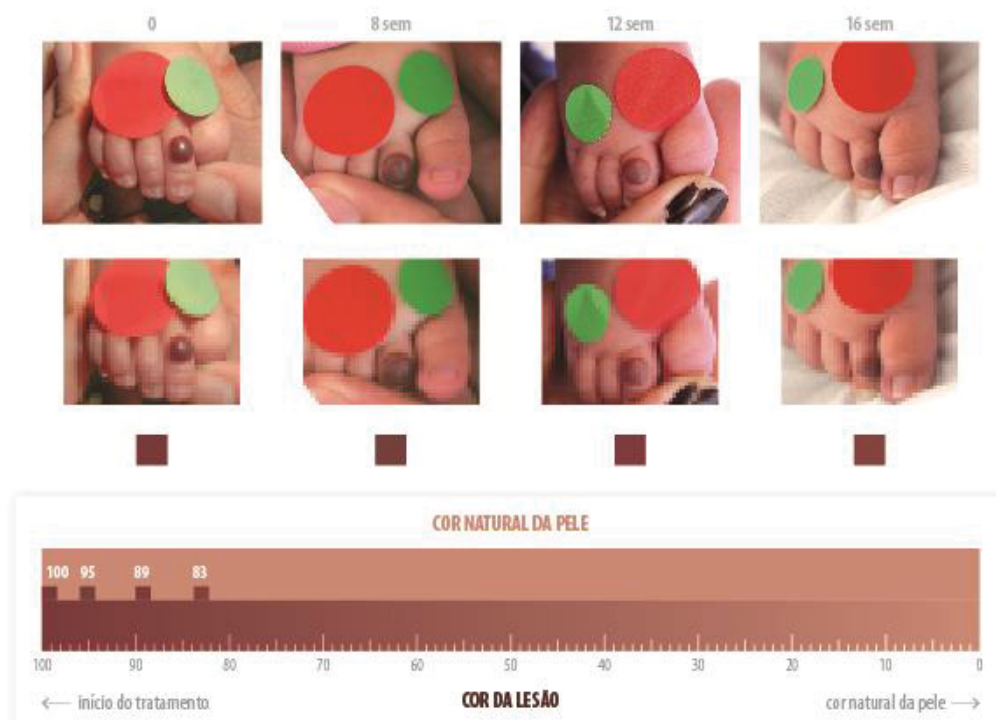
#### 4.3 AVALIAÇÃO COLORIMÉTRICA EVOLUTIVA DAS LESÕES

O tempo médio requerido para a realização de cada avaliação colorimétrica completa por paciente foi de 4 horas.

Na análise colorimétrica os valores variam de 100 (cor da lesão no início do tratamento) a zero (cor da pele normal do paciente). Confeccionou-se um infográfico utilizando as fotos tiradas no momento zero (início do tratamento) e nas semanas 8, 12 e 16. Subtraindo-se o valor conferido à cor da pele ao término do período de acompanhamento do valor inicial 100 (cor do hemangioma), obteve-se o percentual de clareamento da lesão.

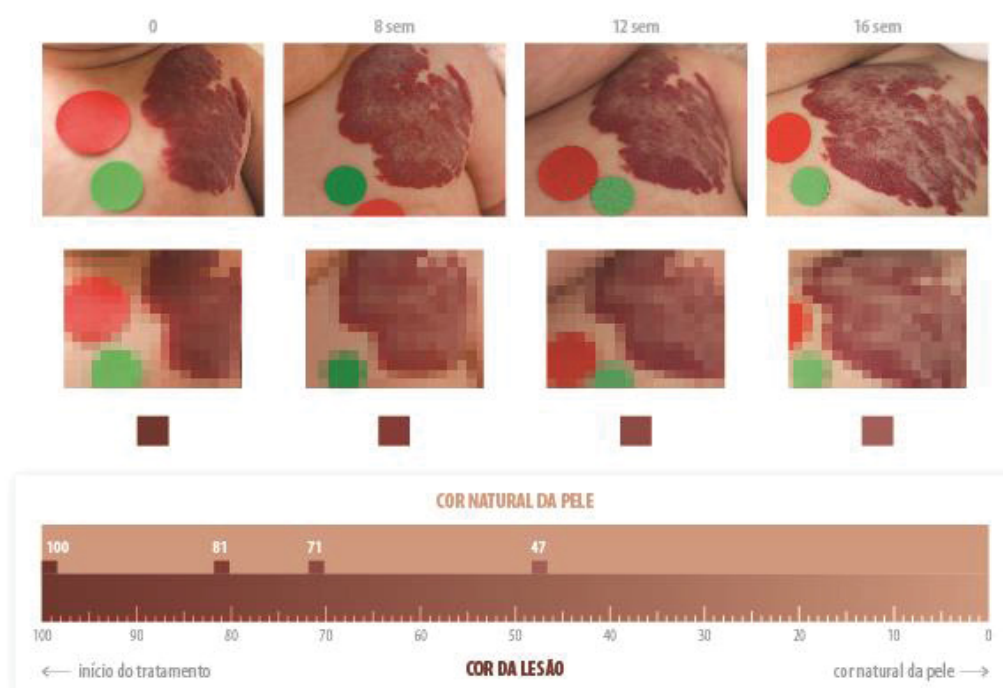
As análises de todos os pacientes incluídos no estudo por meio do método colorimétrico são apresentadas nas figuras 41 a 57:

FIGURA 40 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 1



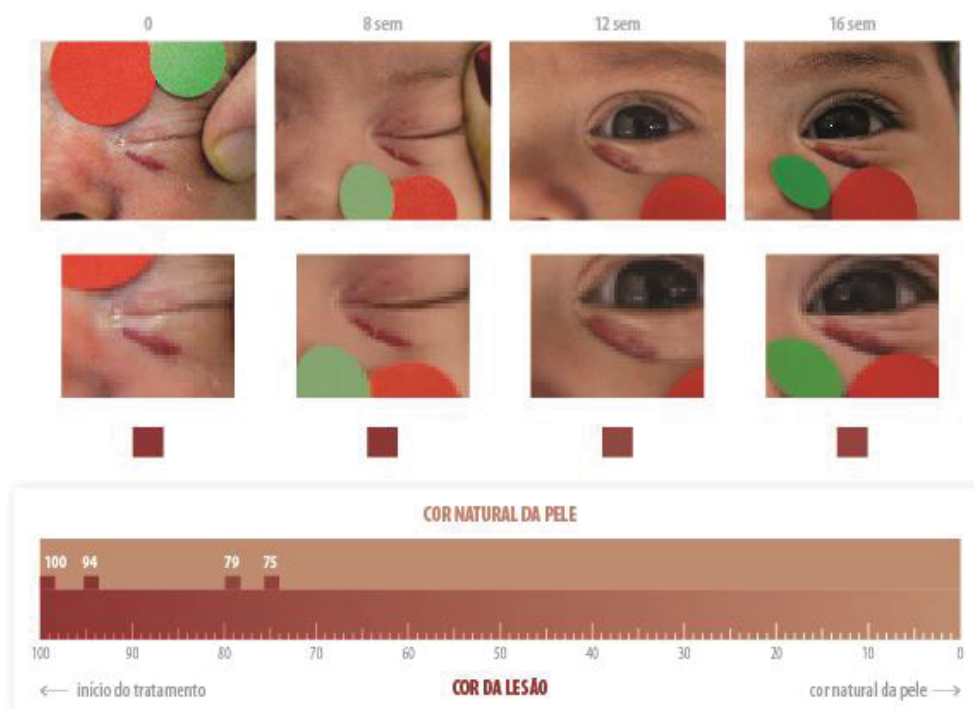
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 41 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 2



FONTE: O autor (2018).

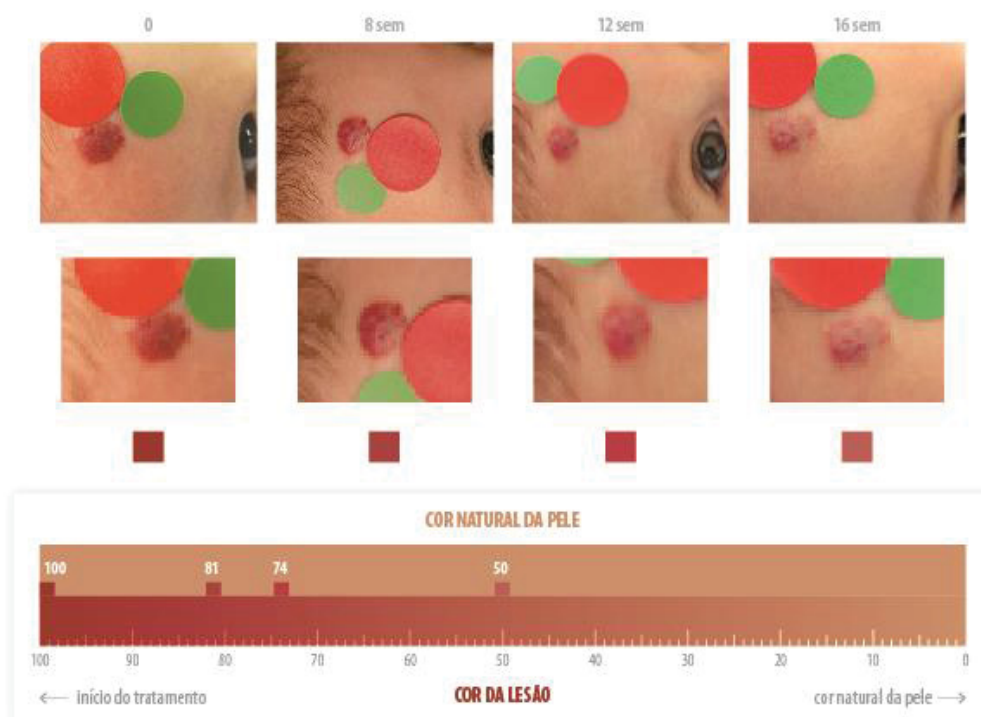
FIGURA 42 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 3



FONTE: O autor (2018).

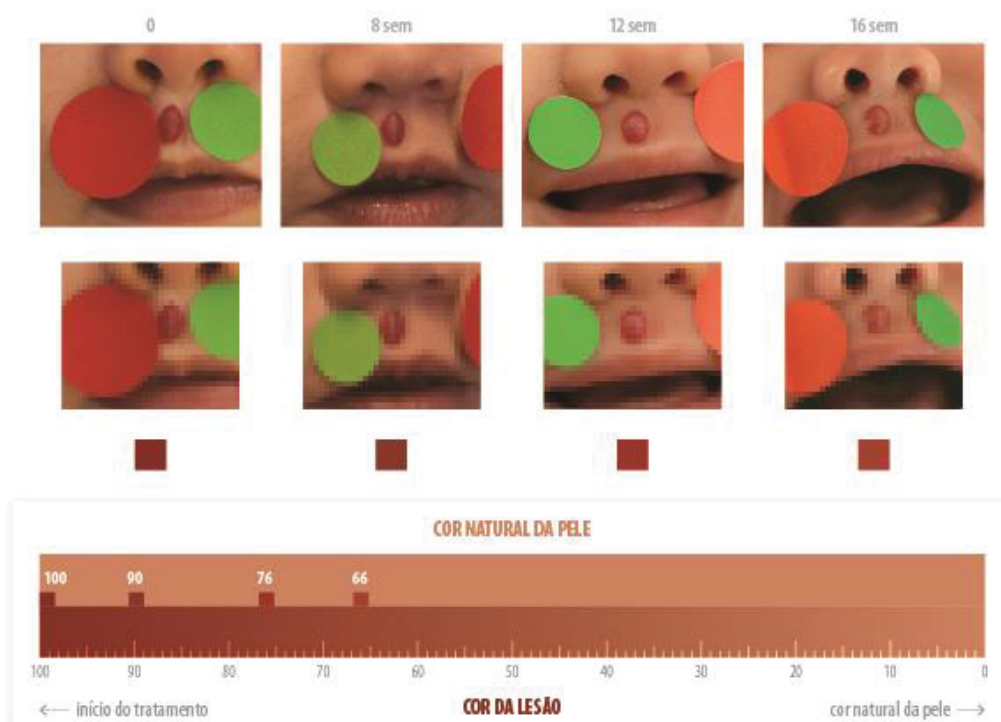


FIGURA 43 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 4



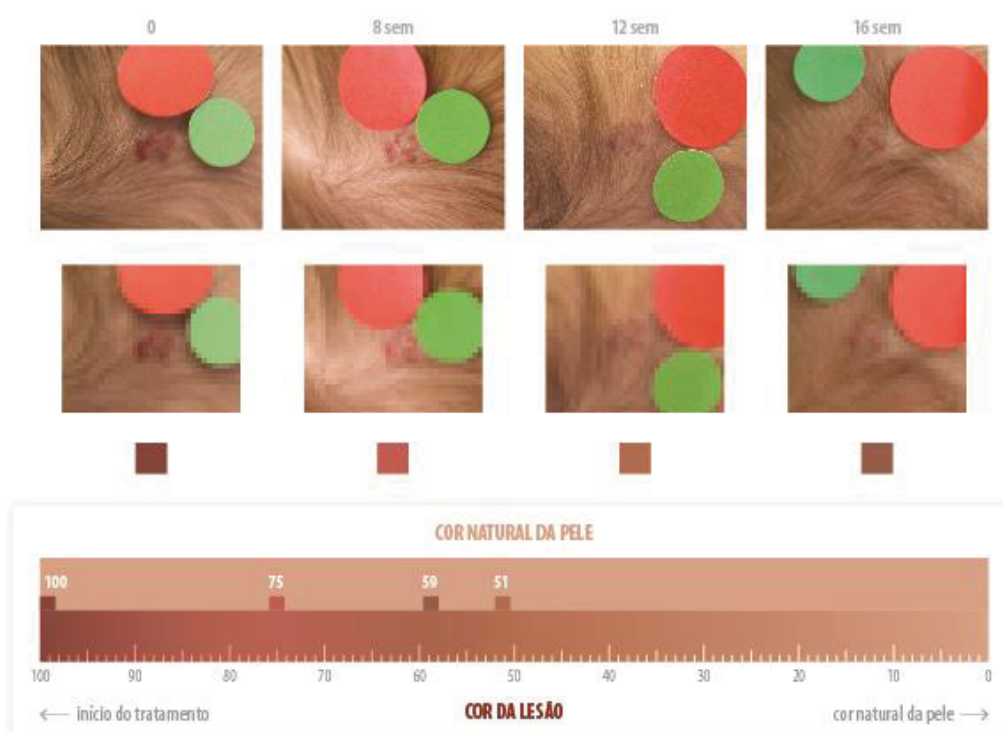
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 44 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 5



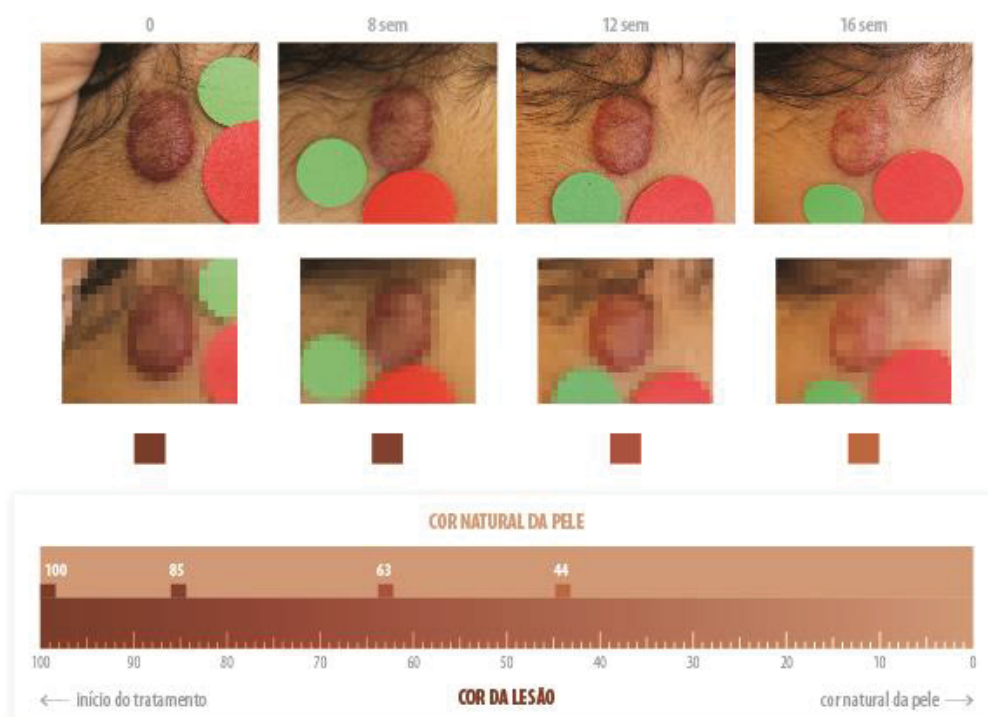
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 45 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 6



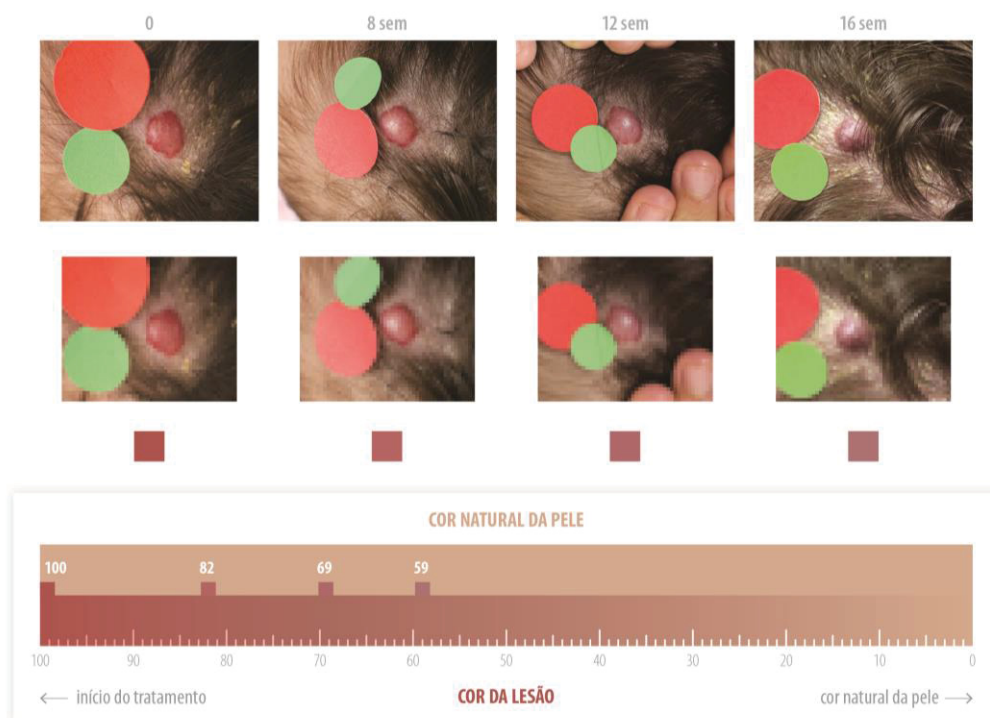
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 46 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 7



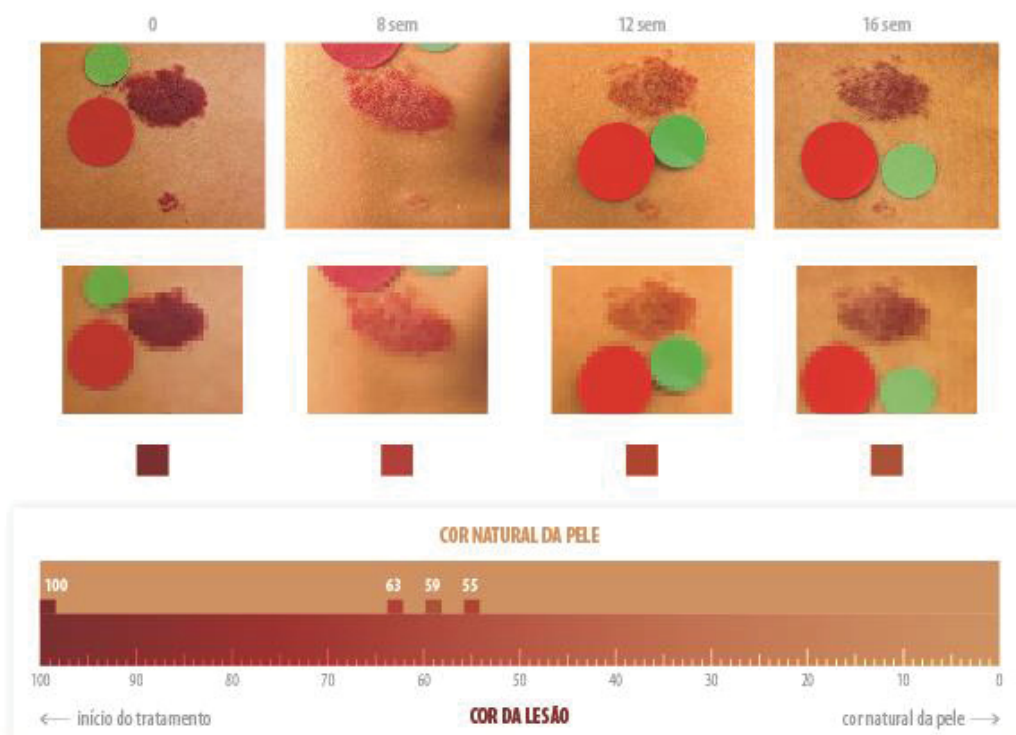
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 47 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 8



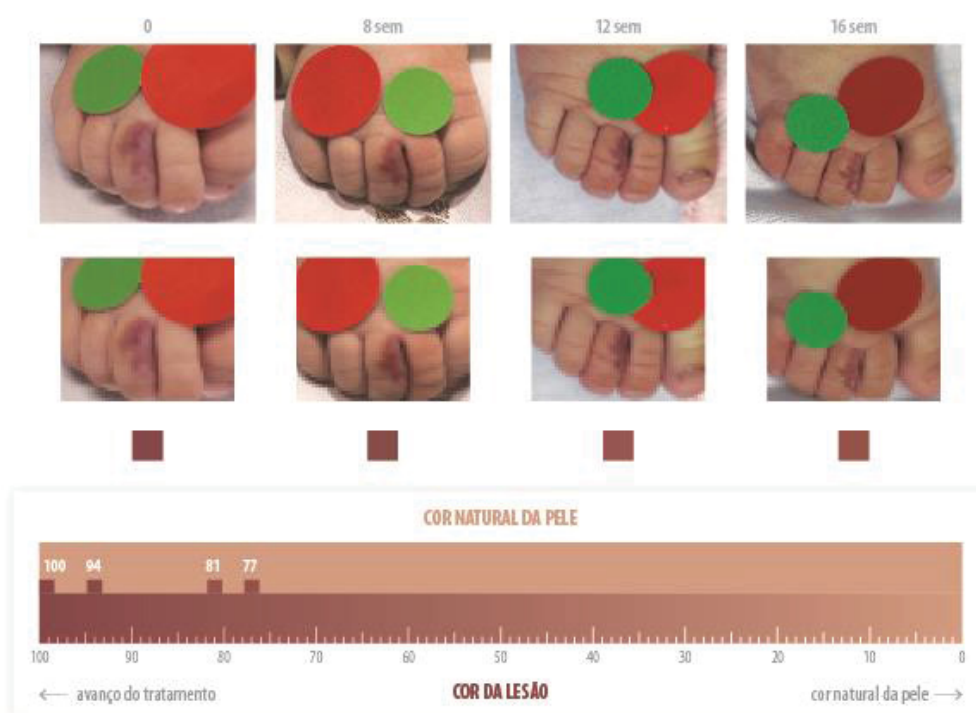
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 48 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 9



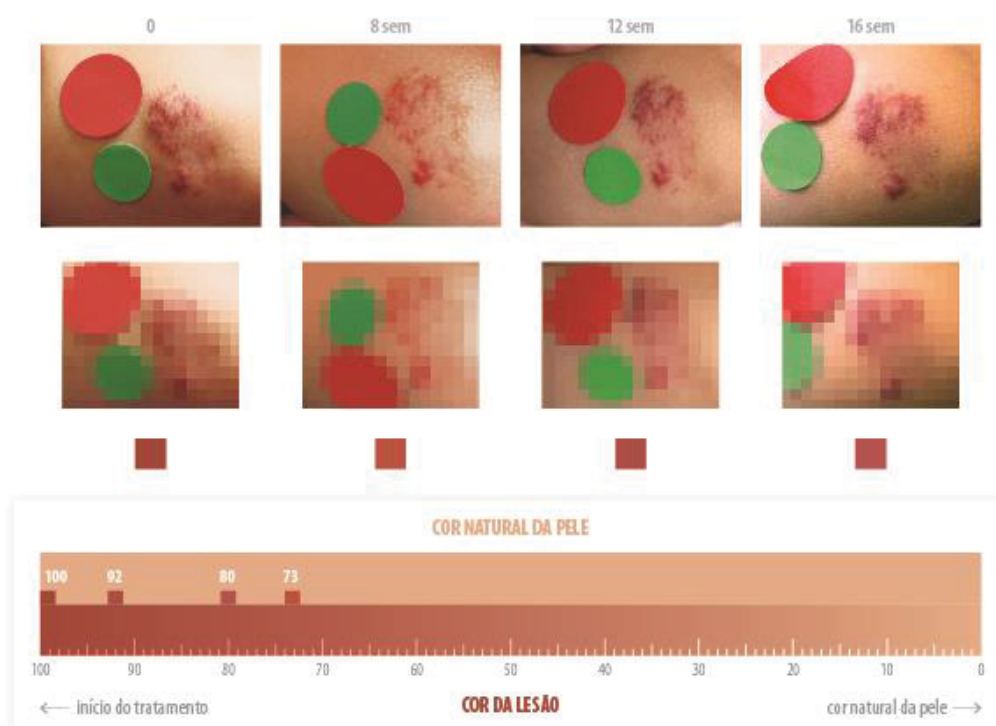
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 49 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 10



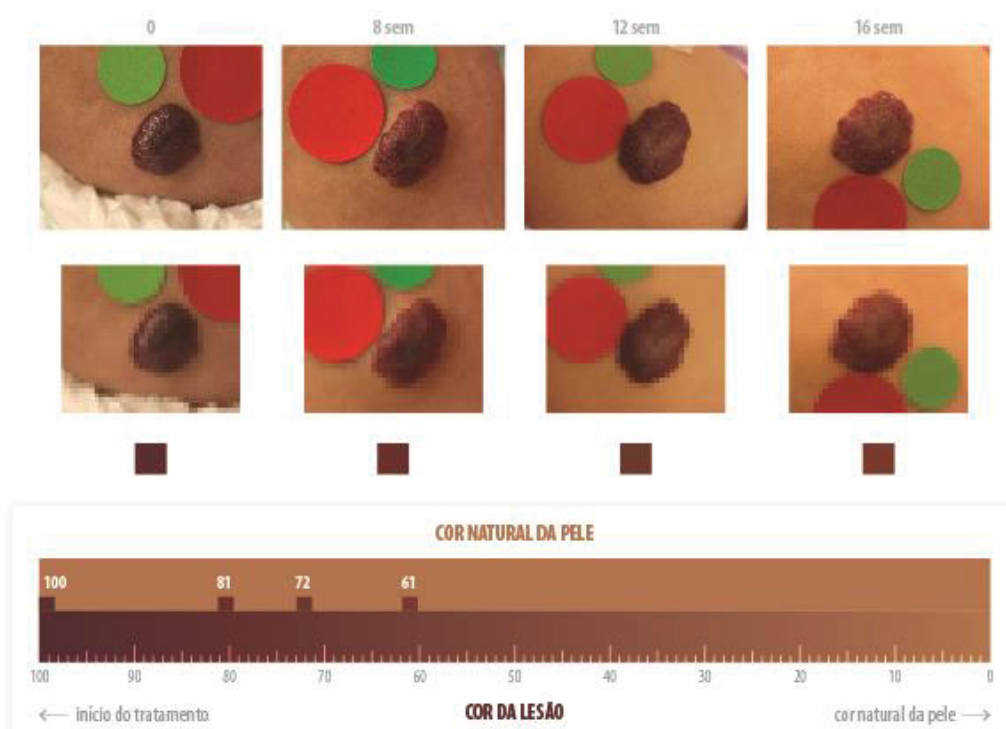
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 50 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 11



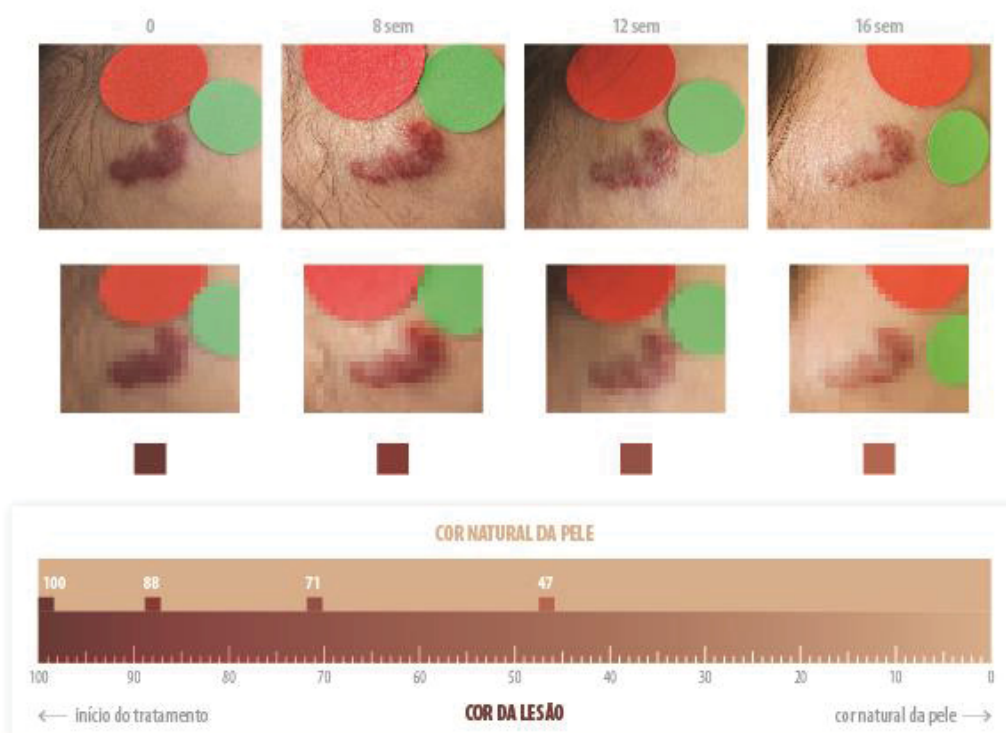
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 51 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 12



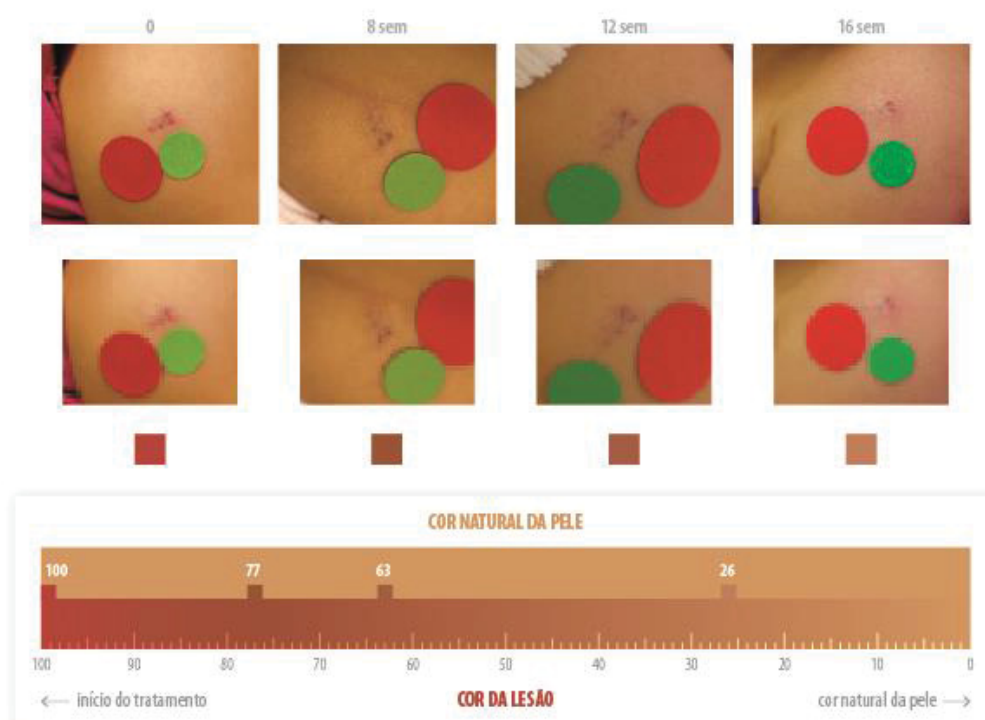
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 52 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 13



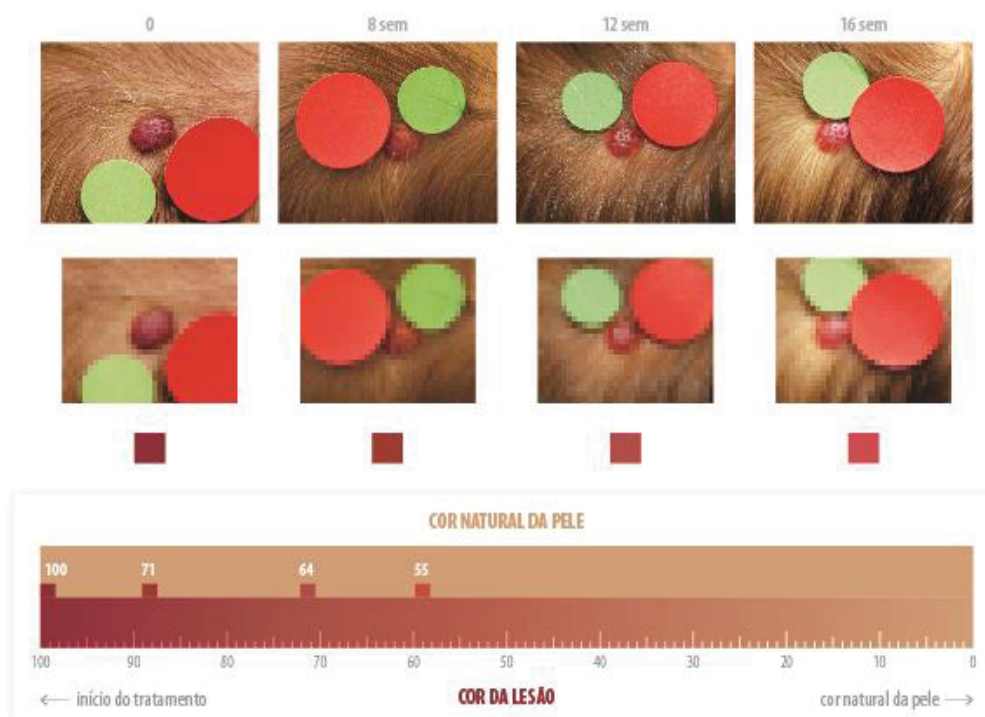
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 53 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 14



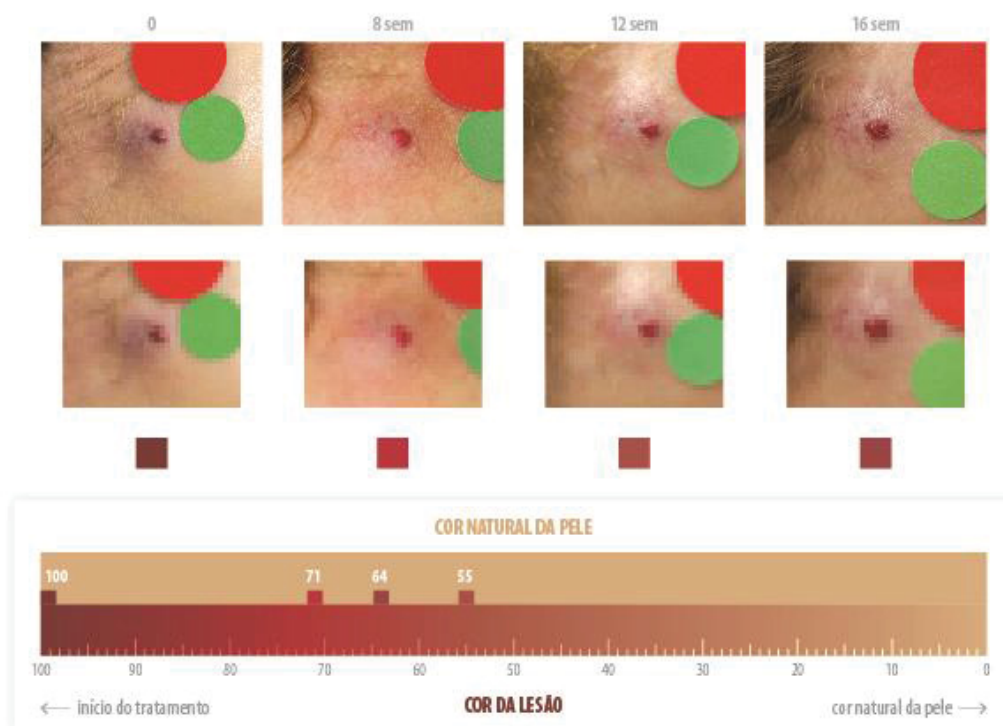
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 54 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 15



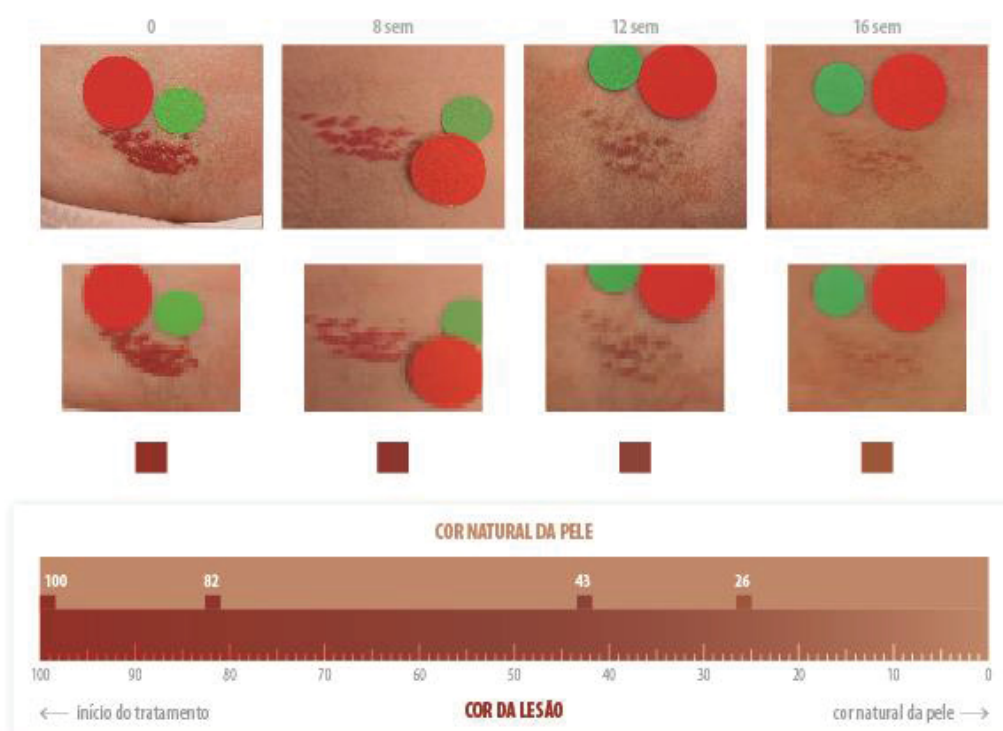
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 55 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 16



FONTE: O autor (2018).

FIGURA 56 – AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DO HEMANGIOMA AO LONGO DAS SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE 17



FONTE: O autor (2018).

Com base nas aferições do percentual de clareamento de cada participante ao final das 16 semanas de acompanhamento, os valores foram tabulados (Tabela 2) e submetidos à análise estatística.

TABELA 2 – PERCENTUAL DE CLAREAMENTO APÓS ANÁLISE COLORIMETRICA (AVALIAÇÃO GLOBAL)

Participante	Clareamento (%)	Medicamento
1	17	Propranolol
2	53	Timolol
3	25	Timolol
4	50	Timolol
5	44	Propranolol
6	49	Propranolol
7	66	Propranolol
8	41	Timolol
9	45	Timolol
10	23	Propranolol
11	27	Propranolol
12	39	Propranolol
13	53	Propranolol
14	74	Propranolol
15	45	Timolol
16	45	Timolol
17	74	Timolol
Média de clareamento	45,27	
Mediana de clareamento	45 (17-74)	

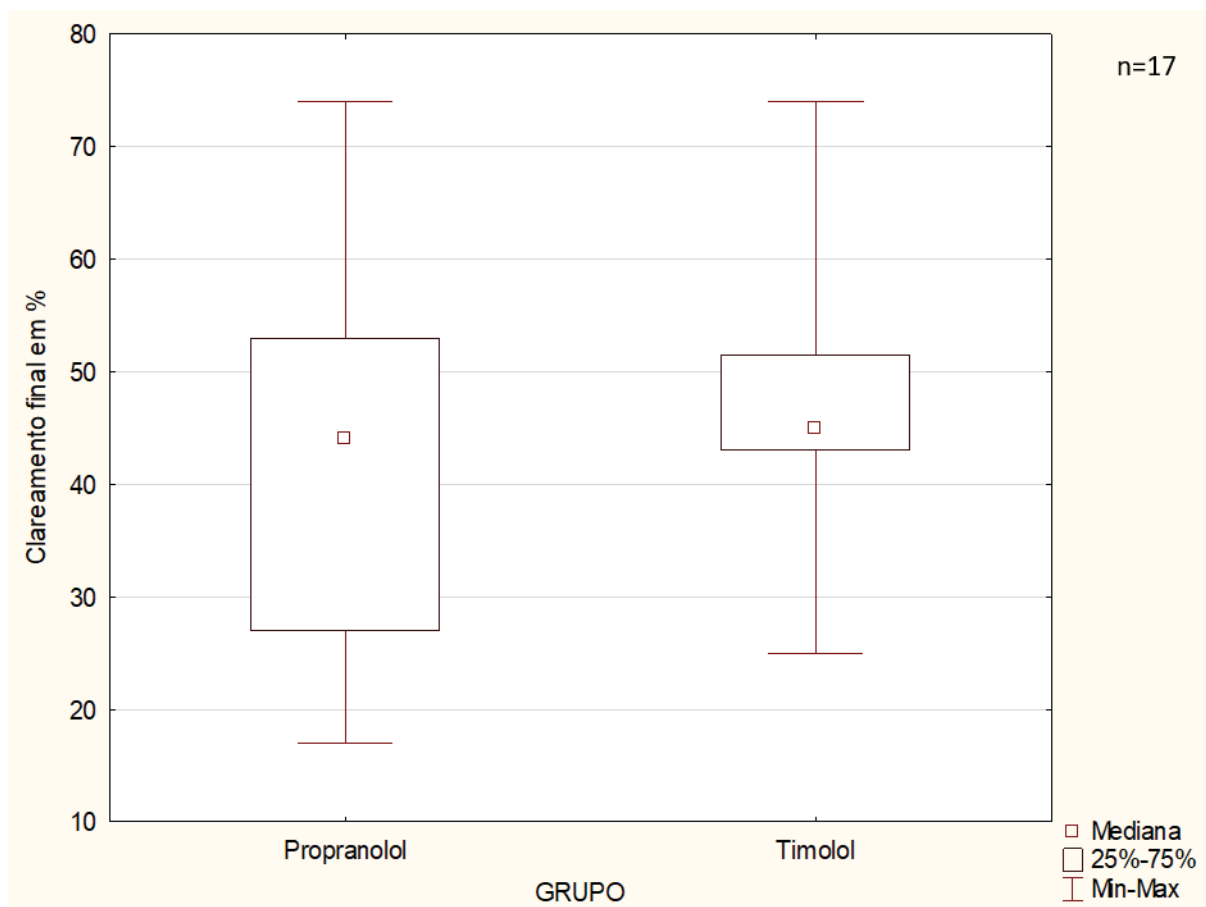
FONTE: O autor (2018).

Foi observado o clareamento das lesões nos dois grupos, com uma mediana de 45% (17-74). No grupo do propranolol a mediana de clareamento foi de 44% (17-



74) e no grupo do timolol, foi de 45% (25-74), não havendo diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações avaliadas ( $p=0,59$ ) (Gráfico 4).

GRÁFICO 4 - COMPARAÇÃO DOS DOIS GRUPOS (PROPRANOLOL E TIMOLOL) QUANTO AO PERCENTUAL DE CLAREAMENTO - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018

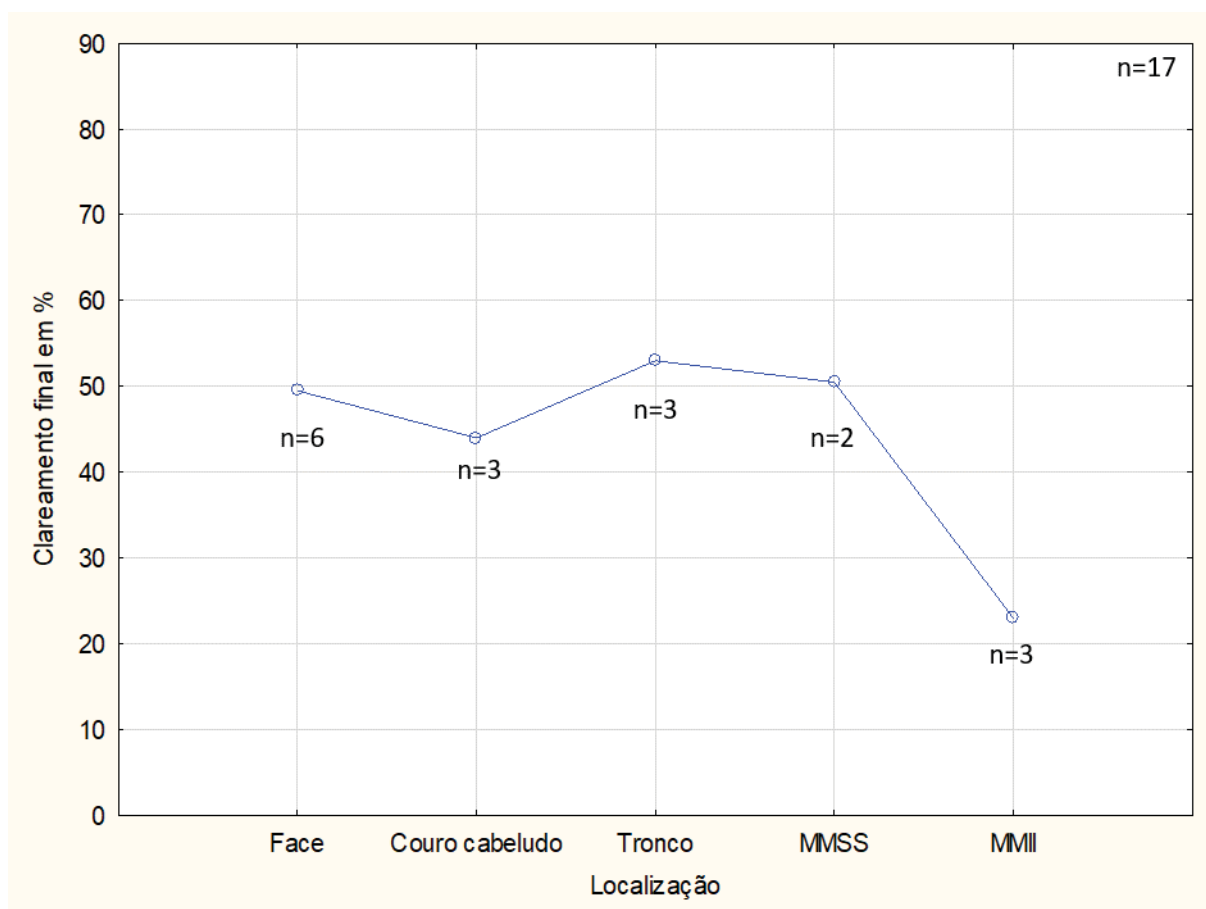


FONTE: O autor (2018).

NOTA: Teste de *Mann-Whitney*:  $p = 0,59$

Quando avaliado o grau de clareamento geral (independentemente do tipo de tratamento utilizado) e sua relação com a localização das lesões, distribuídas em cinco áreas: 1) Face; 2) Couro cabeludo; 3) Tronco; 4) Membros superiores e 5) Membros inferiores, observou-se um menor percentual de clareamento nas lesões localizadas nos membros inferiores, com nível de significância limítrofe ( $p=0,05$ ) (Gráfico 5).

GRÁFICO 5 - PERCENTUAL DE CLAREAMENTO DEPENDENDO DA LOCALIZAÇÃO DO HEMANGIOMA CONSIDERANDO AMBOS OS TRATAMENTOS - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018

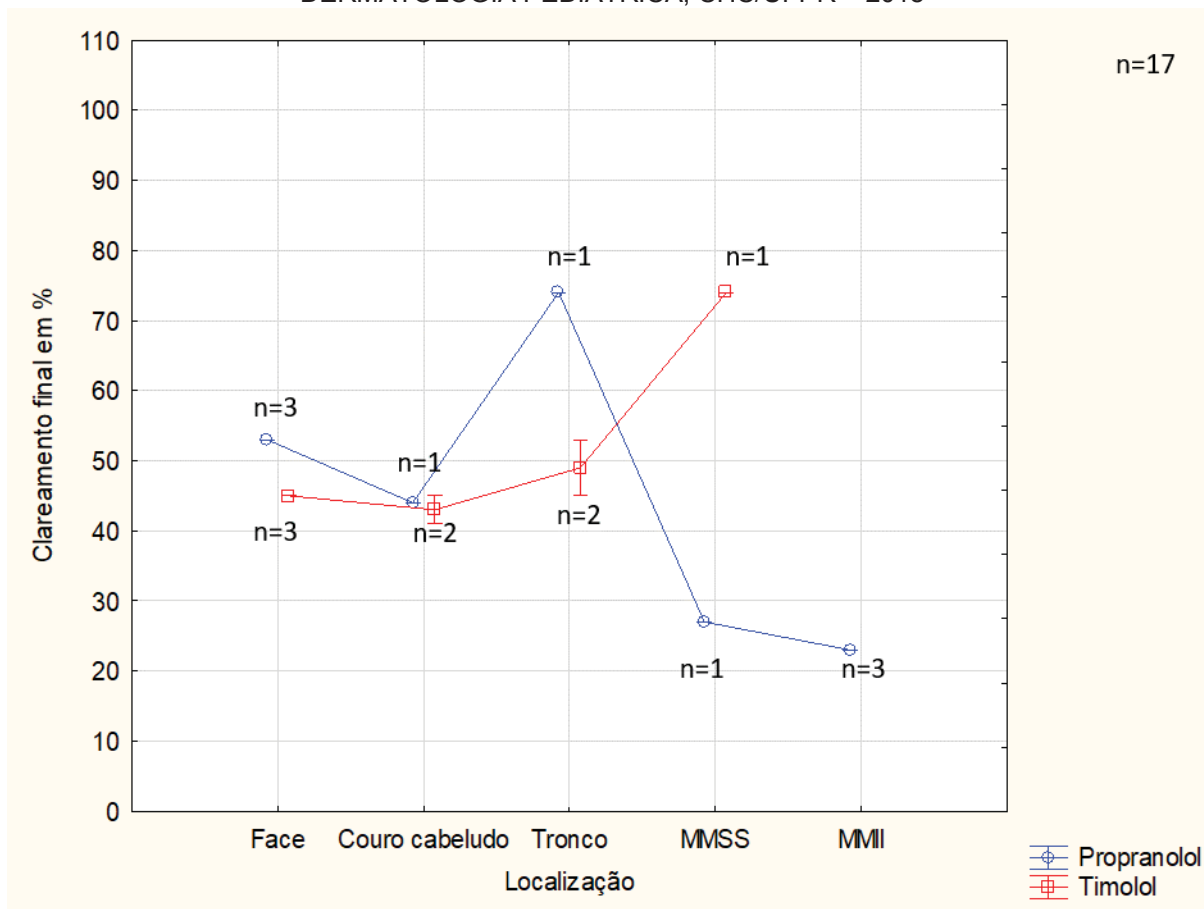


FONTE: O autor (2018).

NOTA:  $p = 0,05$ ; MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores

Ao se comparar os grupos (propranolol e timolol), não houve diferença no percentual de clareamento no grupo timolol independentemente da localização do hemangioma ( $p > 0,05$ ) e houve diferença com nível de significância limítrofe do grupo propranolol para os hemangiomas situados nos membros superiores, os quais tiveram menor percentual de clareamento ( $p = 0,05$ ) (Gráfico 6).

GRÁFICO 6 - PERCENTUAL DE CLAREAMENTO DEPENDENDO DA LOCALIZAÇÃO DO HEMANGIOMA SEPARADOS POR GRUPO (PROPRANOLOL E TIMOLOL) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018



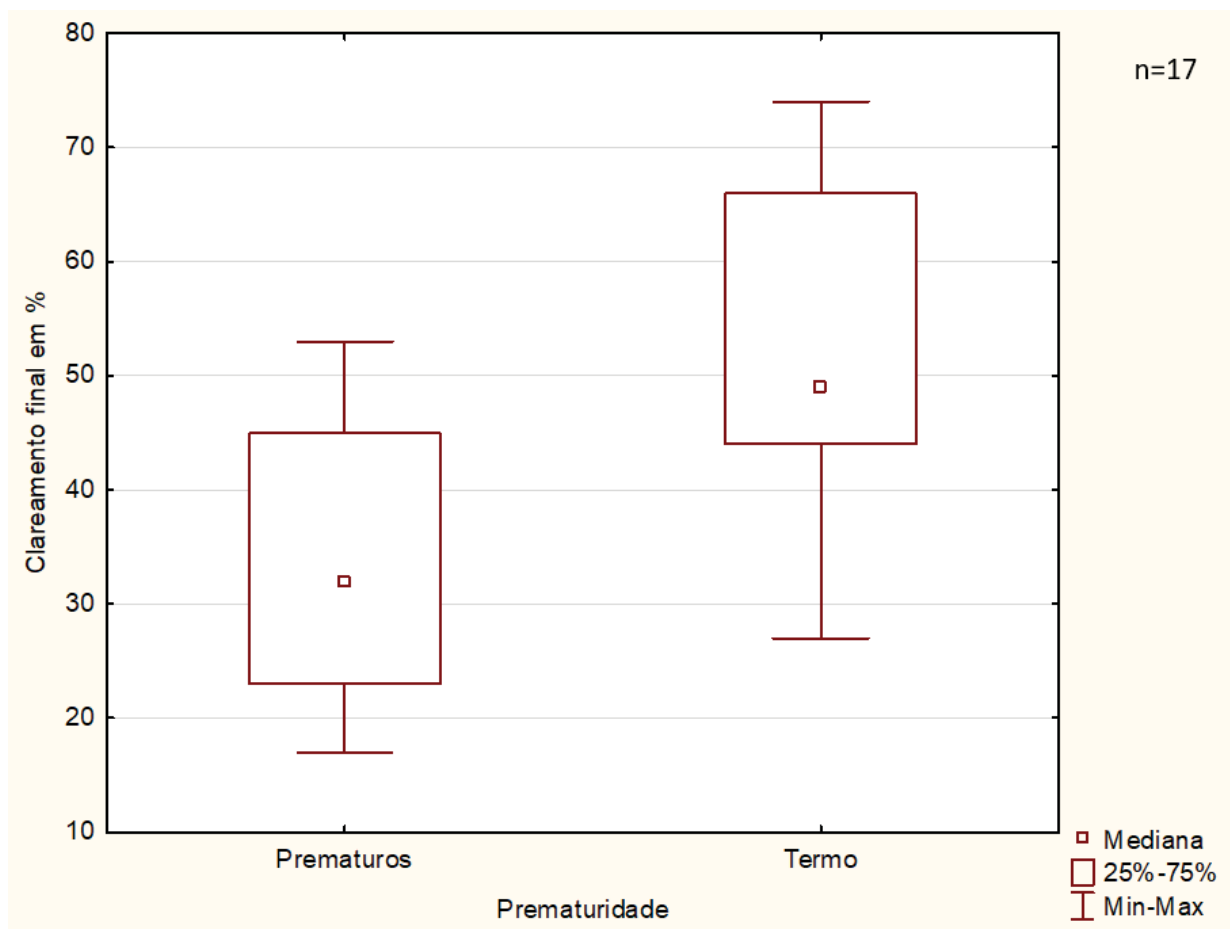
FONTE: O autor (2018).

NOTA: Anova de *Kruskal-Wallis*, teste *post hoc* de *Mann-Whitney*:  $p = 0,05$

MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores

A presença de prematuridade esteve relacionada a um menor percentual de clareamento das lesões ( $p=0,04$ ) (Gráfico 7).

GRÁFICO 7 - PERCENTUAL DE CLAREAMENTO X PREMATURIDADE CONSIDERANDO AMBOS OS TRATAMENTOS - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018

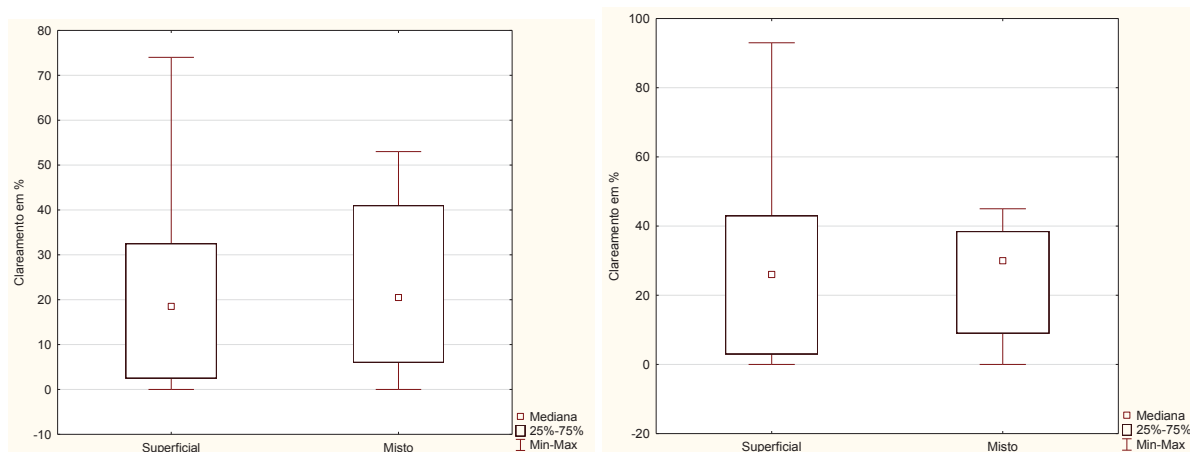


FONTE: O autor (2018).

NOTA: Teste de Mann-Whitney:  $p = 0,04$

Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas de clareamento entre os hemangiomas superficiais ou mistos. O clareamento médio dos HI superficiais no grupo propranolol foi de 21% e dos HI mistos no mesmo grupo foi de 23% ( $p=0,78$ ). No grupo timolol, o clareamento médio foi de 28% nos superficiais e de 25% nos mistos ( $p=0,86$ ) (Gráfico 8). Quando comparados os dois grupos também não se observou diferença estatisticamente significativa do clareamento em relação ao tipo de hemangioma (superficial ou misto) ( $p=0,68$ ).

GRÁFICO 8 - PERCENTUAL DE CLAREAMENTO X TIPO DE HEMANGIOMA CONSIDERANDO AMBOS OS TRATAMENTOS (PROPRANOLOL E TIMOLOL) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018

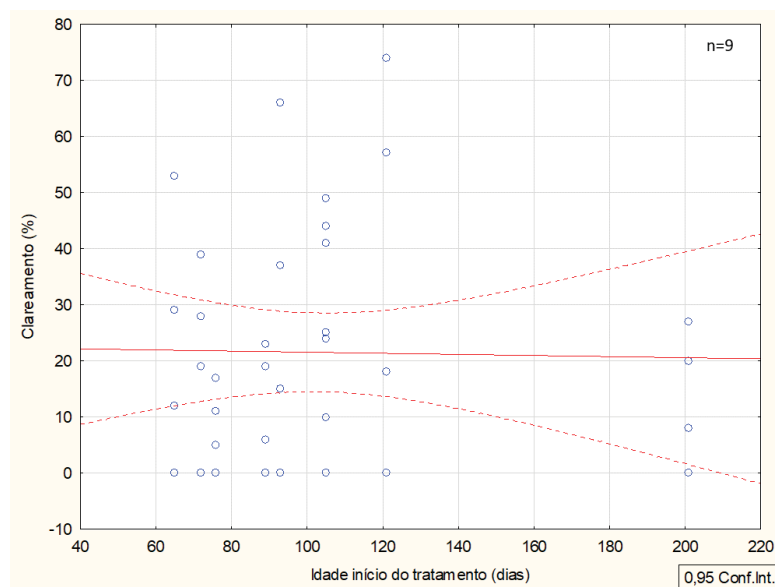


FONTE: O autor (2018).

NOTA: Teste de Mann-Whitney: Grupo Propranolol:  $p = 0,78$ ; Grupo Timolol:  $p = 0,86$

Foi feita a avaliação do índice de clareamento conforme a idade de início do tratamento com ambas as medicações. A idade de início do tratamento para o grupo propranolol variou de 65 a 201 dias (mediana de 93 dias) e não houve diferença no clareamento conforme a idade de início do tratamento ( $p=0,92$ ). No grupo timolol, a idade de início do tratamento variou de 44 a 232 dias (mediana de 144,5) e também não houve diferença no clareamento. Tais achados estão demonstrados nos gráficos 9 e 10.

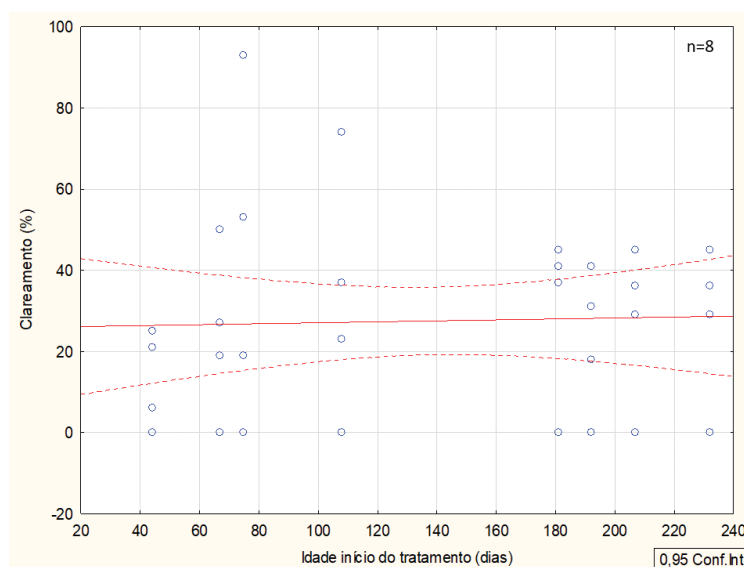
GRÁFICO 9 - AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DEPENDENDO DA IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO (GRUPO PROPRANOLOL) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018



FONTE: O autor (2018).

NOTA: Coeficiente de correlação de Spearman = 0,01

GRÁFICO 10 - AVALIAÇÃO DO CLAREAMENTO DEPENDENDO DA IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO (GRUPO TIMOLOL) - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA, CHC/UFPR – 2018



FONTE: O autor (2018).

NOTA: Coeficiente de correlação de Spearman = 0,03

Para os dois tratamentos, os coeficientes de correlação são baixos, indicando que não há associação entre a idade de início de tratamento e o percentual de clareamento ( $p = 0,92$  e coeficiente de correlação de *Spearman* de  $0,03$ ).

## 5 DISCUSSÃO

Foi possível desenvolver a avaliação colorimétrica das lesões de HI ao longo do tratamento e o método utilizado nesse estudo possibilitou uniformizar as imagens e diminuiu a quantidade de variáveis que interferem na avaliação objetiva das lesões e de sua resposta ao tratamento.

A obtenção de imagens digitais em dermatologia é uma constante, devido à importância da caracterização das lesões de pele por sua morfologia, cor e distribuição, bem como para a avaliação mais objetiva da evolução e resposta terapêutica (WITMER; LEBOVITZ. 2012). Entretanto, está sujeita a dificuldades, tais como a movimentação da criança, a obtenção de imagens com fundo, distância, enquadramento e incidência de luz diferentes a cada momento. Dessa forma, a padronização da documentação fotográfica é recomendada, mas nem sempre passível de realização, uma vez que os serviços contam com diferentes pessoas em sua equipe, com diferentes habilidades e com diferentes ambientes. Assim, a criação de um método colorimétrico computadorizado capaz de diminuir esses vieses, bem como possibilitar a documentação mais confiável da evolução dessas lesões motivou a realização do presente estudo.

Os pigmentos biológicos dominantes são a coloração vermelha da hemoglobina na rede microcapilar vascular da pele e a melanina, que fornece diferentes graus de coloração marrom na sua superfície (SOMMERS et al., 2013). Uma vez que pelo método CIELab, o mais utilizado para a avaliação da cor da pele humana, esta é encontrada nos quadrantes positivos  $a^*$  e positivos  $b^*$ , os quais representam basicamente as alterações vasculares ( $a^*$ ) e pigmentares ( $b^*$ ) e como os hemangiomas são basicamente resultantes da proliferação vascular, considerou-se que se fosse avaliado o eixo vermelho/verde das lesões ao longo do período de acompanhamento, isso seria suficiente para se determinar o grau de clareamento das lesões tratadas.

Assim, discutiu-se qual melhor forma de avaliar a modificação da cor a partir das fotografias digitais ao longo do tempo com uma equipe especializada em imagens (G8 Design) a fim de permitir uma comparação fiel das lesões durante o período de seguimento. A sugestão de se colocar dois círculos coloridos ao lado das lesões de HI permitiu adequar o tamanho das lesões e a coloração para um padrão semelhante



em todas as fotografias, com correção da luminosidade, brilho, tonalidade e ajustamento do tamanho dos círculos para que ficassem iguais em todas as avaliações ao longo do tempo. A escolha das cores verde e vermelha dos círculos apostos à pele dos sujeitos participantes da pesquisa também se baseou no espectro  $a^*$  do método colorimétrico CIELab, com ênfase na avaliação de lesões vasculares.

A análise colorimétrica utilizou vários parâmetros de correção das imagens: ajustes individuais (níveis, curvas, tons médios, matiz/saturação/luminosidade, cores, brilho/contraste) e, posteriormente, foi aplicado um filtro de fotos para padronizar a incidência de luz.

Em seguida, realizou-se a pixelização da imagem e a avaliação da coloração média da pele do paciente. Assim, definiu-se um ponto de partida para a coloração normal da pele (considerada como ponto zero) e a coloração média da lesão inicial do HI (considerada como ponto 100), de maneira a se criar uma escala colorimétrica capaz de fornecer um número específico para cada momento de acompanhamento da lesão, o que permitiu uma avaliação mais objetiva da evolução e do grau de clareamento da mesma ao longo do tempo, possibilitando determinar um percentual de clareamento para cada participante. Como as análises podem ser realizadas a qualquer momento e não no momento da aquisição das imagens, basta o armazenamento das imagens com bom nível de resolução para que o trabalho com as imagens seja realizado posteriormente.

Este método de avaliação objetivo colorimétrico não foi utilizado por outros autores que avaliaram evolutivamente os HI, os quais utilizam as escalas de observação dos pais e pesquisadores, outros meios de mensuração, exames de imagem, com maior custo e nem sempre disponíveis (DIXON *et al.*, 1997; TSANG; GARZON; FRIEDEN, 2006; SANS *et al.*, 2009; SCHIESTL *et al.*, 2011; BERK; BERK; BRUCKNER, 2011; BONIFAZI, 2013; SEMKOVA; KAZANDJIEVA, 2013; HERMANS *et al.*, 2014; MOHAMMED *et al.*, 2014; ANDERSEN; RECHNITZER; CHARABI, 2014; SHI *et al.*, 2014; XU *et al.*, 2015; KUTZ *et al.* 2015; BURKES *et al.*, 2016; PUTTGEN *et al.*, 2016; ROBERTSON *et al.*, 2016; WEBER *et al.*, 2017; GINGUERRA *et al.*, 2018).

O método colorimétrico proposto é facilmente aplicável em qualquer centro que possua uma câmera fotográfica digital e um computador com um software de manipulação de imagens, oferecendo uma técnica eficaz e barata para o acompanhamento dos hemangiomas da infância. O tempo requerido para a realização

da avaliação colorimétrica foi em média de 4 horas por paciente e, após o treinamento da equipe, este pode ser realizado por qualquer pessoa que tenha familiaridade com o *software*, independentemente de formação específica na área. Tal método poderia ser adaptado para outros tipos de lesões vasculares cujo componente principal é a cor vermelha, como por exemplo: a rosácea e as manchas vinho do porto, entre outras.

A avaliação por meio da colorimetria demonstrou de maneira objetiva o clareamento e resposta clínica dos hemangiomas da infância superficiais e mistos não complicados com a utilização de dois betabloqueadores de uso tópico: o propranolol a 1% e o timolol a 0,5%. O presente estudo mostra que tanto o timolol tópico a 0,5% em apresentação colírio quanto o propranolol tópico a 1% em apresentação em creme proporcionaram uma mediana de clareamento de 45% (17-74). No grupo do propranolol a mediana de clareamento foi de 44% (17-74) e no grupo do timolol, foi de 45% (25-74), não havendo diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações avaliadas ( $p=0,59$ ).

Optou-se pelo colírio de timolol porque não havia disponibilidade da matéria-prima bruta maleato de timolol para a confecção de um creme (apenas a medicação comercial em forma de colírio ou gel oftalmológico e cuja diluição ficaria prejudicada em termos de quantificação real da concentração disponibilizada na pele). Segundo o estudo de Dalla Costa *et al.* (2018), cada gota equivaleria a 0,05mL e, se a concentração do maleato de timolol é de 0,5%, uma gota conteria 0,25 mg de timolol. No presente estudo, orientou-se a aplicação de duas gotas (0,5mg) a cada 2cm<sup>2</sup> da lesão de HI. Evidências sugerem que a dose máxima segura de timolol gel a 0,5% seria de 0,25mg/kg/dia (FROMMELT *et al.*, 2016; PUTTGEN *et al.*, 2016). Levando-se em consideração esta dose máxima segura, nenhum dos sujeitos da pesquisa utilizou doses consideradas inseguras.

Já Hill *et al.* (2018) alertam que a biodisponibilidade, farmacocinética e efeitos sistêmicos do timolol tópico derivam de literatura oftalmológica e cardiológica, com limitação de uso ocular de uma a duas gotas ao dia e destacam que a dose segura diária depende da absorção sistêmica da droga, a qual não é conhecida, além de outros fatores como idade, prematuridade, tamanho e localização da lesão, vascularização e espessura. Os autores sugerem que a dose diária de timolol não exceda duas gotas ao dia até que esses fatores sejam melhor compreendidos, mesmo nas crianças pesando mais de dois quilogramas, pois essa é a dose para a qual existe

dados de segurança estabelecidos. Tendo como base esse estudo específico, na presente avaliação houve pacientes que utilizaram mais do que duas gotas ao dia, devido ao tamanho do hemangioma (maiores do que 2cm<sup>2</sup>), porém não foram notados efeitos colaterais em nenhum dos casos.

Apesar desta pesquisa ter incluído bebês prematuros, a mediana de idade dos indivíduos da pesquisa foi de 105 dias (44-232) e todos já haviam atingido a idade corrigida ao termo no início do tratamento. Não há um consenso na literatura acerca do uso de propranolol **oral** em bebês prematuros ou de baixo peso (BASELGA TORRES *et al.*, 2016).

Smithson *et al.* (2017) preconizam que, em crianças com idade de um a quatro semanas de idade corrigida ou pequenos para a idade gestacional ou, ainda, nos bebês que pesam menos de 2,5 kg, a medicação seja iniciada em hospital-dia ou com a criança internada, seja utilizada dose menor, a dose seja dividida em mais tomadas diárias e que ela seja escalonada mais lentamente.

Yang *et al.* (2016) utilizaram o propranolol oral para o tratamento de HI em três neonatos pré-termo (36, 34 e 34 semanas, respectivamente) com diagnóstico prévio de condições que predispunham a hipoglicemia (hiperinsulinismo) e com necessidade de manejo com diazóxido, com sucesso e segurança.

Se considerarmos que o uso sistêmico leva a uma maior absorção da medicação, o uso tópico poderia ser apontado como seguro mesmo nos prematuros e nos recém-nascidos de baixo peso.

Uma limitação do presente estudo foi que os níveis séricos das medicações não foram mensurados. Desta forma, mais avaliações da ação do timolol tópico no manejo dos HI são necessárias para identificar a dose ideal efetiva e considerada segura da medicação.

Neste estudo foi utilizado o cloridrato de propranolol porque já havia pesquisas avaliando o uso tópico de cloridrato de propranolol em várias concentrações (KUNZIRAPP, 2012; WANG *et al.*, 2012; XU; ZHAO; HUO, 2012; BONIFAZI, 2013; MOUHARI-TOURE *et al.*, 2013; NIU *et al.*, 2013; EHSANI *et al.*, 2014; KOVACEVIC *et al.*, 2014; SCHNEIDER, 2014; CIUDAD BLANCO *et al.*, 2015; SHUMING *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2015).

Existem diversos fatores que podem ou não facilitar a administração de fármacos pela via tópica, tais como o conteúdo hidrolipídico, as condições e características fisiológicas da pele, as características físico-químicas da substância

ativa e dos excipientes utilizados, métodos de produção e perfis de liberação dos fármacos em questão (CASIRAGHI *et al.*, 2016; MASHIAH *et al.*, 2017).

A manipulação da medicação se deu após avaliação dos artigos científicos relacionados ao uso do propranolol tópico em várias formas magistrais e foi desenvolvida pela farmacêutica Tânia Valéria P. Assad, a qual forneceu, sem qualquer custo ou conflito de interesse os insumos e as embalagens para a realização desta pesquisa.

Casiraghi *et al.* (2016) demonstram que o veículo interfere na liberação do princípio ativo, com melhores resultados obtidos com o creme e que, pela permeabilidade insignificante, o propranolol não pode atingir as camadas mais profundas da pele. Assim, optou-se pela utilização de um creme como veículo no presente estudo.

O creme de alta penetração utilizado tem como principais componentes: água purificada, etoxidiglicol, lecitina hidrogenada, lecitina C12, manteiga de *butyrospermum parkii* e fenoxietanol.

O etoxidiglicol comprovadamente aumenta a penetração cutânea de fármacos e atua rompendo a organização da parede celular. O mecanismo de permeabilidade cutânea ocorre por difusão através da matriz intercelular lipídica e pela desorganização da pele, permitindo a penetração do veículo e do ativo através do estrato córneo.

A lecitina de soja, que também faz parte da composição do veículo, tem a capacidade de emulsificar ingredientes ativos solúveis em gorduras, sendo efetiva no transporte de substâncias lipofílicas. As lecitinas são usadas para a fabricação de lipossomas, pois possuem uma grande capacidade de “encapsular” ativos e entregá-los diretamente até o seu local de ação (*Delivery Systems*). De forma geral, a encapsulação e a retenção de substâncias ativas incorporadas em lipossomas dependem essencialmente da natureza e da concentração do fosfolipídio, concentração da substância, carga elétrica dos lipídios, força iônica do meio, concentração de colesterol, tamanho da estrutura e condições de obtenção dos lipossomas (PUISIEUX; BENITA, 1984).

A escolha da embalagem do tipo “*pump*” se baseou no fato de que este tipo de embalagem fornece uma dose fixa e mensurável da substância contida na mesma a cada compressão do êmbolo (jato ou *pump*), de maneira a uniformizar a posologia.

Orientou-se a aplicação do propranolol a 1% em creme de alta penetração na posologia de um jato para cada 2cm<sup>2</sup> da lesão, duas vezes ao dia, massageando levemente até a total absorção da medicação.

No presente estudo foi utilizada a concentração de 1% da droga, como em estudos prévios (KUNZI-RAPP, 2012; XU; ZHAO; HUO, 2012; BONIFAZI, 2013; NIU *et al.*, 2013; CASIRAGHI *et al.*, 2016).

A fórmula manipulada de propranolol a 1% corresponde a 10mg/g de creme de alta penetração, sendo que cada jato (*pump*) da embalagem dosadora disponibiliza 0,85g de produto, ou seja, 8,5mg de propranolol, uma quantidade 17 vezes maior do que a utilizada de timolol.

Existe referência da maior potência do timolol quando comparado ao propranolol como betabloqueador de **uso interno** e, dependendo do estudo citado, o primeiro é de quatro a dez vezes mais potente que o segundo (LOHMOLLER; FROHLICH, 1975; ACHONG *et al.*, 1976). Se este número puder ser extrapolado para o uso tópico, supõe-se que fosse encontrada uma eficácia muito menor do produto se o veículo utilizado fosse o mesmo do colírio.

No entanto, um estudo que compara a permeação cutânea de diferentes betabloqueadores em uma membrana epidérmica humana (*in vitro*), evidencia que o propranolol é 10 vezes mais permeável do que o timolol, sugerindo que este possa ser um melhor agente tópico do que o timolol na abordagem terapêutica dos HI (CHANTASART *et al.*, 2013). Essa poderia ser a base teórica possível para a preferência do propranolol sobre o timolol no manejo tópico dos HI na prática clínica (CHIOU *et al.*, 2000).

Levando-se em consideração estes estudos mais recentes acerca da ação mais efetiva do propranolol sob a forma tópica (CHIOU *et al.*, 2000; CHANTASART *et al.*, 2013), seria esperado um clareamento maior com essa medicação, uma vez que foi utilizada uma concentração 17 vezes maior que a do timolol, o que não ocorreu. Assim, mais estudos comparando a farmacodinâmica dessas duas medicações, sua permeação tissular e sua equivalência de ação são necessários para se estipular qual a dose eficaz para o tratamento tópico dos hemangiomas da infância, seus efeitos colaterais e sua absorção sistêmica.

Não é possível extrapolar esta razão timolol/propranolol para uso tópico sem utilizar veículos e áreas do corpo semelhantes. Para isso seria necessário fazer um teste comparativo com os dois fármacos em creme de alta penetração em regiões

semelhantes de pele. Além disso, apesar de existirem estudos de permeação da medicação quando usada sobre a pele sã ou uma membrana epidérmica humana (*in vitro*), o aumento da vascularização das lesões de HI, bem como o tamanho e espessura das mesmas são fatores que podem interferir na absorção e ação da medicação. Essa foi uma limitação deste estudo.

Não foi evidenciada alteração no tamanho das lesões ao longo do período de acompanhamento clínico, o que pode ser demonstrado pela mensuração das linhas um e dois. É descrito que o período de crescimento dos HI vai até próximo dos cinco meses, quando 80% deles já completou seu crescimento e o aumento mais rápido ocorre, em média, entre 5,5 e 7,5 semanas de vida (TOLLEFSON, 2012) e que, independentemente do tipo de HI, praticamente todos dobram de tamanho nos primeiros dois meses de vida. Uma vez que os pacientes incluídos nesse estudo apresentaram uma mediana de idade de 105 dias, na maioria deles já havia ocorrido a fase de crescimento rápido e isso poderia explicar a falta de alteração significativa no tamanho das lesões ao longo do período de acompanhamento.

Assim, em estudos posteriores, o ideal seria iniciar o tratamento tópico de maneira mais precoce, logo que detectada a lesão precursora ou durante o primeiro mês de vida, de forma a obter resposta de contenção da fase de crescimento rápido e confirmar ou não os resultados do presente estudo. Talvez alguns dos indivíduos incluídos neste estudo, com idade de início do uso da medicação mais precoce, tenham tido uma contenção do crescimento da lesão, mas isso não pôde ser comprovado, por não se poder estimar qual o tamanho final que estas lesões atingiriam caso não tivessem sido tratadas.

Mais uma vez salienta-se a importância da detecção precoce das lesões precursoras e facilitação da referência aos centros especializados em tempo hábil para o início do tratamento antes da fase de crescimento rápido (DROLET *et al.*, 2013; TOLLEFSON, 2012). Neste estudo não se comprovou que o início mais precoce do tratamento tenha trazido melhores índices de clareamento ( $p=0,92$ ), porém o número de pacientes foi pequeno e tal resultado poderia ser diferente com a avaliação de uma população maior e início do tratamento antes da fase de crescimento rápido dos HI.

Observou-se que 41% dos sujeitos estudados tinham idade gestacional abaixo de 37 semanas. Os resultados demonstraram um menor índice de clareamento dos hemangiomas neste grupo de pacientes, com um valor de  $p$  de 0,04. Quando avaliados isoladamente estes pacientes, observou-se que a mediana de início de

tratamento foi de 105 dias (média de 128,5). Assim, uma possível explicação para um menor clareamento neste grupo seria a idade tardia ao início do tratamento. Além disso, três deles possuíam hemangiomas localizados nos membros inferiores. Com base nos resultados demonstrados no gráfico 6, que compara o percentual de clareamento em relação à localização dos HI, uma segunda explicação seria o menor percentual de clareamento dos HI localizados nos membros inferiores, cujo  $p$  foi limítrofe (0,05).

Uma das limitações deste estudo inclui a amostra pequena, o que não permitiu descrever de maneira pormenorizada a influência de cada um dos fatores na resposta ao tratamento, tais como a localização das lesões, o tipo do hemangioma, a presença de prematuridade ou baixo peso ao nascimento e a idade de início do tratamento. Dentro dessa perspectiva, não há como determinar se os menores índices de clareamento nos prematuros ( $p=0,04$ ) e nos hemangiomas localizados nos membros superiores com propranolol ( $p=0,05$ ) observados neste estudo poderiam ser extrapolados para a população geral dos portadores de HI, até porque alguns desses parâmetros demonstraram um nível de significância limítrofe.

Ambos os tratamentos cursaram com o clareamento das lesões ao longo das 16 semanas de observação e não houve diferença estatisticamente significativa entre elas, demonstrando que tanto o timolol quanto o propranolol tópico proporcionam um clareamento médio de 45%.

Não houve efeitos colaterais referidos pelos pais ou percebidos pelos examinadores com nenhuma das medicações utilizadas topicamente, o que coincide com vários dos estudos acerca do uso tópico do timolol e propranolol para o tratamento dos HI, mostrando-os como medicações seguras para tal fim (CANTE et al., 2012; CHAMBERS et al., 2012; WANG et al., 2012; WEISSENSTEIN et al., 2012; CALVO et al., 2013; CHAN et al., 2013; POPE et al., 2013; QIU et al., 2013; SEMKOVA; KAZANDJIEVA, 2013; 2014; JHA et al., 2015; SARKAR et al., 2015; WU et al., 2017; WU et al., 2017; BOROK et al., 2018; GUMMI et al., 2018 KUNZI-RAPP, 2012; WANG et al., 2012; XU; ZHAO; HUO, 2012; BONIFAZI, 2013; MOUHARI-TOURE et al., 2013; NIU et al., 2013; EHSANI et al., 2014; KOVACEVIC et al., 2014; SCHNEIDER, 2014; CIUDAD BLANCO et al., 2015; SHUMING et al., 2015; ZHOU et al., 2015).

O fato de existir disponível comercialmente o timolol sob a forma de colírio a custo baixo pode facilitar o tratamento precoce dos HI não complicados pelo pediatra

geral, desde que comprovada a sua eficácia e segurança, uma vez que o *timing* para o início do tratamento é um fator primordial para o sucesso terapêutico.



## 6 CONCLUSÕES

- 1) Foi desenvolvido e aplicado um método colorimétrico para a avaliação da evolução da coloração dos hemangiomas da infância não complicados, tratados com betabloqueadores tópicos.
- 2) O método colorimétrico computadorizado permitiu a avaliação objetiva do percentual de clareamento dos hemangiomas da infância não complicados ao longo das 16 semanas de tratamento com betabloqueadores tópicos.
- 3) Os hemangiomas da infância tratados com propranolol e timolol tópicos não apresentaram diminuição de tamanho ao longo das 16 semanas de acompanhamento.
- 4) Ambas as medicações tópicas foram eficazes em proporcionar o clareamento das lesões em 45%, em média, sem diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações utilizadas.

## **7 CONSIDERAÇÃO FINAL**

O desenvolvimento e padronização de métodos de aplicação mais objetivos e práticos na dermatologia é essencial para que os resultados dos tratamentos possam ser avaliados de maneira comparável. Não se sabe ainda quais as doses equivalentes de propranolol e timolol tópicos no tratamento dos hemangiomas da infância, de maneira que mais estudos são necessários para a avaliação da permeação cutânea dessas medicações, seus efeitos locais e sistêmicos e qual a melhor dose e o melhor veículo a serem utilizados para este fim.

## REFERÊNCIAS

ABAGGE, K. T. Lesões Vasculares em Pediatria In: BURNS, D. A. R. (Ed.). **Tratado de Pediatria** 4ª ed. São Paulo: Manole, 2017.

ABARZUA-ARAYA, A.; NAVARRETE-DECHENT, C. P.; HEUSSER, F.; RETAMAL, J.; ZEGPI-TRUEBA, M. S. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 6, p. 1045-9, 2014.

ABBOTT, J.; PARULEKAR, M.; SHAHIDULLAH, H.; TAIBJEE, S.; MOSS, C. Diarrhea associated with propranolol treatment for hemangioma of infancy (HOI). **Pediatric Dermatology**, v. 27, n. 5, p. 558, 2010.

ACHONG, M. R.; PIAFSKY, K. M.; OGILVIE, R. I. Duration of cardiac effects of timolol and propranolol. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 19, n. 2, p. 148-52, 1976.

AGHASSI, D.; ANDERSON, R. R.; GONZALEZ, S. Confocal laser microscopic imaging of actinic keratoses in vivo: a preliminary report. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 43, n. 1 Pt 1, p. 42-8, 2000a.

\_\_\_\_\_. Time-sequence histologic imaging of laser-treated cherry angiomas with in vivo confocal microscopy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 43, n. 1 Pt 1, p. 37-41, Jul 2000b.

AGHASSI, D.; GONZALEZ, E.; ANDERSON, R. R.; RAJADHYAKSHA, M.; GONZALEZ, S. Elucidating the pulsed-dye laser treatment of sebaceous hyperplasia in vivo with real-time confocal scanning laser microscopy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 43, n. 1 Pt 1, p. 49-53, 2000.

AHN, H. H.; KIM, S. N.; KYE, Y. C. Digital camera images obtained using a light-emitting diode illuminator and their dermatological applications. **Skin Research and Technology**, v. 12, n. 1, p. 11-7, 2006.

AHOGO, C. K.; EZZEDINE, K.; PREY, S.; COLONA, V.; DIALLO, A.; BORALEVI, F.; ALBUQUERQUE, J. C.; MAGALHAES, R. A.; FELIX, J. A.; BASTOS, M. V.;

FONTENELE, J. B.; TROMPIERI, N. M.; FELIX, F. H. Treatment of children and adolescents with hemangioma using propranolol: preliminary results from a retrospective study. **São Paulo Medical Journal**, v. 132, n. 1, p. 48-54, 2014.

ALGHAMDI, K. M.; KUMAR, A.; TAIEB, A.; EZZEDINE, K. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 26, n. 12, p. 1463-71, 2012.

ANDERSEN, I. G.; RECHNITZER, C.; CHARABI, B. Effectiveness of propranolol for treatment of infantile haemangioma. **Danish Medical Journal**, v. 61, n. 2, p. A4776, 2014.

ANDERSON, R. R. Polarized light examination and photography of the skin. **Archives of Dermatology**, v. 127, n. 7, p. 1000-5, 1991.

ANDREASSI, L.; CASINI, L.; SIMONI, S.; BARTALINI, P.; FIMIANI, M. Measurement of cutaneous colour and assessment of skin type. **Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine**, v. 7, n. 1, p. 20-4, 1990.

ANDREASSI, L.; FLORI, L. Practical applications of cutaneous colorimetry. **Clinics in Dermatology**, v. 13, n. 4, p. 369-73, 1995.

ANDREASSI, L.; PEROTTI, R.; RUBEGNI, P.; BURRONI, M.; CEVENINI, G.; BIAGIOLI, M.; TADDEUCCI, P.; DELL'EVA, G.; BARBINI, P. Digital dermoscopy analysis for the differentiation of atypical nevi and early melanoma: a new quantitative semiology. **Archives of Dermatology**, v. 135, n. 12, p. 1459-65, 1999.

ARRASMITH, C. L.; DICKENSHEETS, D. L.; MAHADEVAN-JANSEN, A. MEMS-based handheld confocal microscope for in-vivo skin imaging. **Optics Express**, v. 18, n. 4, p. 3805-19, 2010.

ASTNER, S.; DIETTERLE, S.; OTBERG, N.; ROWERT-HUBER, H. J.; STOCKFLETH, E.; LADEMANN, J. Clinical applicability of in vivo fluorescence confocal microscopy for noninvasive diagnosis and therapeutic monitoring of nonmelanoma skin cancer. **Journal of Biomedical Optics**, v. 13, n. 1, p. 014003, 2008.

BABIAK-CHOROSZCZAK, L.; GIZEWSKA-KACPRZAK, K.; GAWRYCH, E.; FISCHER, K.; WALECKA, A.; PUCHALSKA-NIEDBAL, L.; RAJEWSKA-MAJCHRZAK, J.; BAGLAJ, M. Serum concentrations of VEGF and bFGF in the course of propranolol therapy of infantile hemangioma in children: Are we closer to understand the mechanism of action of propranolol on hemangiomas? **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 27, n. 5, p. 703-710, 2018.

BAE, Y.; JUNG, B. Digital photographic imaging system for the evaluation of various facial skin lesions. **Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, v. 2008, p. 4032-4, 2008.

BAE, Y.; NELSON, J. S.; JUNG, B. Multimodal facial color imaging modality for objective analysis of skin lesions. **Journal of Biomedical Optics**, v. 13, n. 6, p. 064007, 2008.

BAE, E. J.; SEO, S. H.; KYE, Y. C.; AHN, H. H. A quantitative assessment of the human skin surface using polarized light digital photography and its dermatologic significance. **Skin Research and Technology**, v. 16, n. 3, p. 270-4, 2010.

BAE, Y.; SON, T.; STUART NELSON, J.; KIM, J. H.; CHOI, E. H.; JUNG, B. Dermatological feasibility of multimodal facial color imaging modality for cross-evaluation of facial actinic keratosis. **Skin Research and Technology**, v. 17, n. 1, p. 4-10, 2011.

BAFOUNTA, M. L.; BEAUCHET, A.; AEGERTER, P.; SAIAG, P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. **Archives of Dermatology**, v. 137, n. 10, p. 1343-50, 2001.

BAHMER, F. A.; ROHRER, C. Rapid and simple macrophotography of the skin. **British Journal of Dermatology**, v. 114, n. 1, p. 135-6, 1986.

BAHMER, F. A.; FRITSCH, P.; KREUSCH, J.; PEHAMBERGER, H.; ROHRER, C.; SCHINDERA, I.; SMOLLE, J.; SOYER, H. P.; STOLZ, W. Terminology in surface microscopy. Consensus meeting of the Committee on Analytical Morphology of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Hamburg, Federal Republic of

Germany, Nov. 17, 1989. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 23, n. 6 Pt 1, p. 1159-62, 1990.

BALAS, C. An imaging colorimeter for noncontact tissue color mapping. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 44, n. 6, p. 468-74, 1997.

BARLOW, C. F.; PRIEBE, C. J.; MULLIKEN, J. B.; BARNES, P. D.; MAC DONALD, D.; FOLKMAN, J.; EZEKOWITZ, R. A. Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. **The Journal of Pediatrics**, v. 132, n. 3 Pt 1, p. 527-30, 1998.

BARTOCHESKY, L. E.; BULL, M.; FEINGOLD, M. Corticosteroid treatment of cutaneous hemangiomas: how effective? A report on 24 children. **Clinical Pediatrics (Phila)**, v. 17, n. 8, p. 625, 629-38, 1978.

BASELGA, E.; BERNABEU WITTEL, J.; VAN ESSO ARBOLAVE, D. L.; FEBRER BOSCH, M. I.; CARRASCO SANZ, A.; DE LUCAS LAGUNA, R.; DEL POZO LOSADA, J.; HERNANDEZ MARTIN, A.; JIMENEZ MONTANES, L.; LOPEZ GUTIERREZ, J. C.; MARTIN-SANTIAGO, A.; REDONDO BELLON, P.; RUIZ-CANELA CACERES, J.; TORRELO FERNANDEZ, A.; VERA CASANO, A.; VICENTE VILLA, M. A. [Spanish consensus on infantile haemangioma]. **Anales de Pediatría**, v. 85, n. 5, p. 256-265, 2016.

BASELGA, E.; ROE, E.; COULIE, J.; MUNOZ, F. Z.; BOON, L. M.; MCCUAIG, C.; HERNANDEZ-MARTIN, A.; GICH, I.; PUIG, L. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy. **JAMA Dermatology**, v. 152, n. 11, p. 1239-1243, 2016.

BASELGA, E.; DEMBOWSKA-BAGINSKA, B.; PRZEWRATIL, P.; GONZALEZ-ENSENAT, M. A.; WYRZYKOWSKI, D.; TORRELO, A.; LOPEZ GUTIERREZ, J. C.; RYCHLOWSKA-PRUSZYNSKA, M.; DE LUCAS-LAGUNA, R.; ESTEVE-MARTINEZ, A.; ROE, E.; ZAIM, M.; MENON, Y.; GAUTIER, S.; LEBBE, G.; BOUROUBI, A.; DELARUE, A.; VOISARD, J. J. Efficacy of Propranolol Between 6 and 12 Months of Age in High-Risk Infantile Hemangioma. **Pediatrics**, v. 142, n. 3, 2018.

BAULAND, C. G.; SMIT, J. M.; BARTELINK, L. R.; ZONDERVAN, H. A.; SPAUWEN, P. H. Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling. **Prenatal Diagnosis**, v. 30, n. 10, p. 913-7, 2010.

BAULAND, C. G.; LUNING, T. H.; SMIT, J. M.; ZEEBREGTS, C. J.; SPAUWEN, P. H. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 127, n. 4, p. 1643-8, 2011.

BAYART, C. B.; TAMBURRO, J. E.; VIDIMOS, A. T.; WANG, L.; GOLDEN, A. B. Atenolol versus propranolol for treatment of infantile hemangiomas during the proliferative phase: a retrospective noninferiority study. **Pediatric Dermatology**, v. 34, n. 4, p. 413-421, 2017.

BENVENUTO-ANDRADE, C.; DUSZA, S.W.; AGERO, A.L.C.; SCOPE, A.; RAJADHYAKSHA, M.; HALPERN, A.C.; MARGHOOB, A.A. Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions. **Archives of Dermatology**, v. 143, n. 3, p.329-38, 2007.

BERK, D. R.; BERK, E. J.; BRUCKNER, A. L. A novel method for calculating the volume of hemangiomas. **Pediatric Dermatology**, v. 28, n. 4, p. 478-82, 2011.

BERNABEU-WITTEL, J.; NARVAEZ-MORENO, B.; DE LA TORRE-GARCIA, J. M.; FERNANDEZ-PINEDA, I.; DOMINGUEZ-CRUZ, J. J.; COSERRIA-SANCHEZ, F.; ALVAREZ-DEL-VAYO, C.; CONEJO-MIR, J. Oral nadolol for children with infantile hemangiomas and sleep disturbances with oral propranolol. **Pediatric Dermatology**, v. 32, n. 6, p. 853-7, 2015.

BERTRAND, J.; SAMMOUR, R.; MCCUAIG, C.; DUBOIS, J.; HATAMI, A.; ONDREJCHAK, S.; BOUTIN, C.; BORTOLUZZI, P.; LABERGE, L. C.; POWELL, J. Propranolol in the treatment of problematic infantile hemangioma: review of 35 consecutive patients from a vascular anomalies clinic. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 16, n. 2, p. 115-21, 2012.

BIESBROECK, L.; BRANDLING-BENNETT, H. A. Propranolol for infantile haemangiomas: review of report of a consensus conference. **Archives of Disease in Childhood Education & Practice Edition**, v. 99, n. 3, p. 95-7, 2014.

BINGHAM, M. M.; SALTZMAN, B.; VO, N. J.; PERKINS, J. A. Propranolol reduces infantile hemangioma volume and vessel density. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 147, n. 2, p. 338-44, 2012.

BISCHOFF, J. Progenitor cells in infantile hemangioma. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 20 Suppl 1, p. 695-7, 2009.

BLEI, F.; GUARINI, A. Current workup and therapy of infantile hemangiomas. **Clinics in Dermatology**, v. 32, n. 4, p. 459-70, 2014.

BONANNO, C.; PACCANARO, M.; FONTANELLEA, A. Propranolol for severe hemangioma of infancy. **Journal of Cardiovascular**, v. 12, n. 1, p. 73, 2011.

BONIFAZI, E. C., V.; MAZZOTTA, F.; BALDUCCI, G.; LAFORGIA, N. Propranolol in rapidly growing hemangiomas. **European Journal of Pediatric Dermatology**, v. 18, n. 3, p. 185, 2008.

BONIFAZI, E. M., A.; COLLONA, 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**, v. 23, n. 2, p. 93, 2013.

BONIFAZI, E.; MILANO, A.; FOTI, C. Allergic contact dermatitis caused by topical propranolol in a 5-month-old baby. **Contact Dermatitis**, v. 71, n. 4, p. 250-1, 2014.

BONINI, F. K.; BELLODI, F. S.; SOUZA, E. M. Propranolol treatment for hemangioma of infancy. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 4, p. 763-6, 2011.

BOROK, J.; GANGAR, P.; ADMANI, S.; PROUDFOOT, J.; FRIEDLANDER, S. F. Safety and efficacy of topical timolol treatment of infantile haemangioma: a prospective trial. **British Journal of Dermatology**, v. 178, n. 1, p. e51-e52, 2018.

BOWERS, R. E. G., E.A.; TOMLINSON, K.M. The Natural History of the Strawberry Nevus. **Archives of Dermatology**, v. 82, n. 5, p. 667, 1960.

BRANDLING-BENNETT, H. A.; METRY, D. W.; BASELGA, E.; LUCKY, A. W.; ADAMS, D. M.; CORDISCO, M. R.; FRIEDEN, I. J. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. **Archives of Dermatology**, v. 144, n. 12, p. 1632-7, 2008.



BRANZAN, A. L.; LANDTHALER, M.; SZEIMIES, R. M. In vivo confocal scanning laser microscopy in dermatology. **Lasers in Medical Science**, v. 22, n. 2, p. 73-82, 2007.

BUCKMILLER, L. M. Propranolol treatment for infantile hemangiomas. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v. 17, n. 6, p. 458-9, 2009.

BURKES, S. A.; PATEL, M.; ADAMS, D. M.; HAMMILL, A. M.; EATON, K. P.; RANDALL WICKETT, R.; VISSCHER, M. Infantile hemangioma status by dynamic infrared thermography: A preliminary study. **International Journal of Dermatology**, v. 55, n. 10, p. e522-32, 2016.

BURNE, R.; TAYLOR, R.; MEDSCAPE. Monitoring propranolol treatment in periocular infantile haemangioma. **Eye**, v. 28, n. 11, p. 1281-4; quiz 1285, 2014.

CALVO, M.; GARCIA-MILLAN, C.; VILLEGAS, C.; FUEYO-CASADO, A.; BURON, I. Topical timolol for infantile hemangioma of the eyelid. **International Journal of Dermatology**, v. 52, n. 5, p. 603-4, 2013.

CANTE, V.; PHAM-LEDARD, A.; IMBERT, E.; EZZEDINE, K.; LEAUTE-LABREZE, C. First report of topical timolol treatment in primarily ulcerated perineal haemangioma. **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**, v. 97, n. 2, p. F155-6, 2012.

CASIRAGHI, A.; MUSAZZI, U. M.; ROCCO, P.; FRANZE, S.; MINGHETTI, P. Topical Treatment of Infantile Haemangiomas: A Comparative Study on the Selection of a Semi-Solid Vehicle. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 29, n. 4, p. 210-9, 2016.

CASTANEDA, S.; GARCIA, E.; DE LA CRUZ, H.; RAMIREZ, O.; MELENDEZ, S.; SANCHEZ-PALACIO, J. Therapeutic Effect of Propranolol in Mexican Patients with Infantile Hemangioma. **Drugs Real World Outcomes**, v. 3, n. 1, p. 25-31, 2016.

CAUSSE, S.; AUBERT, H.; SAINT-JEAN, M.; PUZENAT, E.; BURSZTEJN, A. C.; ESCHARD, C.; MAHE, E.; MARUANI, A.; MAZEREEUW-HAUTIER, J.; DREYFUS, I.; MIQUEL, J.; CHIAVERINI, C.; BOCCARA, O.; HADJ-RABIA, S.; STALDER, J. F.; BARBAROT, S.; GROUPE DE RECHERCHE CLINIQUE EN DERMATOLOGIE, P. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. **British Journal of Dermatology**, v. 169, n. 1, p. 125-9, 2013.

CHAI, Q.; CHEN, W. L.; HUANG, Z. Q.; ZHANG, D. M.; FAN, S.; WANG, L. Preliminary experiences in treating infantile hemangioma with propranolol. **Annals of Plastic Surgery**, v. 72, n. 2, p. 169-72, 2014.

CHAKKITTAKANDIYIL, A.; PHILLIPS, R.; FRIEDEN, I. J.; SIEGFRIED, E.; LARA-CORRALES, I.; LAM, J.; BERGMANN, J.; BEKHOR, P.; POORSATTAR, S.; POPE, E. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. **Pediatric Dermatology**, v. 29, n. 1, p. 28-31, 2012.

CHAMBERS, C. B.; KATOWITZ, W. R.; 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**, v. 28, n. 2, p. 103-6, 2012.

CHAMLIN, S. L.; HAGGSTROM, A. N.; DROLET, B. A.; BASELGA, E.; FRIEDEN, I. J.; GARZON, M. C.; HORII, K. A.; LUCKY, A. W.; METRY, D. W.; NEWELL, B.; NOPPER, A. J.; MANCINI, A. J. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. **The Journal of Pediatrics**, v. 151, n. 6, p. 684-9, 689 e1, 2007.

CHAN, H.; MCKAY, C.; ADAMS, S.; WARGON, O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. **Pediatrics**, v. 131, n. 6, p. e1739-47, 2013.

CHANG, L. C.; HAGGSTROM, A. N.; DROLET, B. A.; BASELGA, E.; CHAMLIN, S. L.; GARZON, M. C.; HORII, K. A.; LUCKY, A. W.; MANCINI, A. J.; METRY, D. W.; NOPPER, A. J.; FRIEDEN, I. J.; HEMANGIOMA INVESTIGATOR, G. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. **Pediatrics**, v. 122, n. 2, p. 360-7, 2008.

CHANG, L.; MA, G.; JIN, Y.; YE, X.; QIU, Y.; CHEN, H.; YU, W.; YANG, X.; HU, X.; LIN, X. *et al.* Recurrence of infantile hemangioma after termination of propranolol treatment. **Annals of Plastic Surgery**, v. 72, n. 2, p. 173-5, 2014.

CHANG, L.; YE, X.; QIU, Y.; MA, G.; JIN, Y.; CHEN, H.; LV, D.; YU, W.; YANG, X.; WANG, T.; LIN, X. Is propranolol safe and effective for outpatient use for infantile

hemangioma? A prospective study of 679 cases from one center in China. **Annals of Plastic Surgery**, v. 76, n. 5, p. 559-63, 2016.

CHANG, L.; LV, D.; YU, Z.; MA, G.; YING, H.; QIU, Y.; GU, Y.; JIN, Y.; CHEN, H.; LIN, X. Infantile hemangioma: factors causing recurrence after propranolol treatment. **Pediatric Research**, v. 83, n. 1-1, p. 175-182, 2018.

CHANTASART, D.; HAO, J.; LI, S. K. Evaluation of skin permeation of beta-blockers for topical drug delivery. **Pharmaceutical Research**, v. 30, n. 3, p. 866-77, 2013.

CHARLES, C. A.; MARGHOOB, A. A.; BUSAM, K. J.; CLARK-LOESER, L.; HALPERN, A. C. Melanoma or pigmented basal cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation with dermoscopy, in vivo confocal scanning laser microscopy, and routine histology. **Skin Research and Technology**, v. 8, n. 4, p. 282-7, 2002.

CHEN, H.; LIN, X.; JIN, Y.; FAN, X.; LI, W.; MA, G.; HU, X. Deep infantile hemangiomas and early venous malformations: differential diagnosis by 3D CT angiography. **Annals of Plastic Surgery**, v. 64, n. 6, p. 755-8, 2010.

CHEN, X. D.; MA, G.; CHEN, H.; YE, X. X.; JIN, Y. B.; LIN, X. X. Maternal and perinatal risk factors for infantile hemangioma: a case-control study. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 4, p. 457-61, 2013.

CHEN, X. D.; MA, G.; HUANG, J. L.; CHEN, H.; JIN, Y. B.; YE, X. X.; HU, X. J.; LIN, X. X. Serum-level changes of vascular endothelial growth factor in children with infantile hemangioma after oral propranolol therapy. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 5, p. 549-53, 2013.

CHEN, Z. G.; ZHENG, J. W.; YUAN, M. L.; ZHANG, L.; YUAN, W. E. A novel topical nano-propranolol for treatment of infantile hemangiomas. **Nanomedicine**, v. 11, n. 5, p. 1109-15, 2015.

CHIAVERINI, C.; KANG, H. Y.; SILLARD, L.; BERARD, E.; NIAUDET, P.; GUEST, G.; CAILLIEZ, M.; BAHADORAN, P.; LACOUR, J. P.; BALLOTTI, R.; ORTONNE, J. P. In vivo reflectance confocal microscopy of the skin: a noninvasive means of assessing body cystine accumulation in infantile cystinosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 68, n. 4, p. e111-e116, 2013.

CHINNADURAI, S.; FONNESBECK, C.; SNYDER, K. M.; SATHE, N. A.; MORAD, A.; LIKIS, F. E.; MCPHEETERS, M. L. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. **Pediatrics**, v. 137, n. 2, p. e20153896, 2016.

CHIOU, S. H.; HSU, W. M.; LIU, J. H.; LIU, J. L.; CHEN, M. R.; TSAI, D. C.; CHOU, C. K. Comparative study of timolol gel versus timolol solution for patients with glaucoma. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)**, v. 63, n. 10, p. 737-43, 2000.

CHRISTISON-LAGAY, E. R.; BURROWS, P. E.; ALOMARI, A.; DUBOIS, J.; KOZAKEWICH, H. P.; LANE, T. S.; PALTIEL, H. J.; KLEMENT, G.; MULLIKEN, J. B.; FISHMAN, S. J. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 42, n. 1, p. 62-7; discussion 67-8, 2007.

CIUDAD BLANCO, C.; CAMPOS DOMINGUEZ, M.; MORENO GARCIA, B.; VILLANUEVA ALVAREZ-SANTULLANO, C. A.; BERENQUER FROHNER, B.; SUAREZ FERNANDEZ, R. Episcleral infantile hemangioma successfully treated with topical timolol. **Dermatologic Therapy**, v. 28, n. 1, p. 22-4, 2015.

COPPENS, G.; STALMANS, I.; ZEYEN, T.; CASTEELS, I. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. **The Journal of Pediatrics Ophthalmology and Strabismus**, v. 46, n. 1, p. 12-8, 2009.

COUTO, R. A.; MACLELLAN, R. A.; ZURAKOWSKI, D.; GREENE, A. K. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 130, n. 3, p. 619-24, 2012.

CULLANDER, C. Light microscopy of living tissue: the state and future of the art. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 3, n. 2, p. 166-71, 1998.

CUNLIFFE, W. J.; FORSTER, R. A.; WILLIAMS, M. A surface microscope for clinical and laboratory use. **British Journal of Dermatology**, v. 90, n. 6, p. 619-22, 1974.

CZAIKA, V.; ALBOROVA, A.; RICHTER, H.; STERRY, W.; VERGOU, T.; ANTONIOU, C.; LADEMANN, J.; KOCH, S. Comparison of transepidermal water loss and laser scanning microscopy measurements to assess their value in the characterization of

cutaneous barrier defects. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 25, n. 1, p. 39-46, 2012.

DALLA COSTA, R.; PRINDAVILLE, B.; WISS, K. Doing the math: A simple approach to topical timolol dosing for infantile hemangiomas. **Pediatric Dermatology**, v. 35, n. 2, p. 276-277, 2018.

DANARTI, R.; ARIWIBOWO, L.; RADIONO, S.; BUDIYANTO, A. Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids - A Single-Center Experience of 278 Cases. **Dermatology**, v. 232, n. 5, p. 566-571, 2016.

DARROW, D. H.; GREENE, A. K.; MANCINI, A. J.; NOPPER, A. J. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. **Pediatrics**, v. 136, n. 4, p. e1060-104, 2015.

DE CORTI, F.; CRIVELLARO, C.; ZANON, G. F.; LUZZATTO, C. Consumptive hypothyroidism associated with parotid infantile hemangioma. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 28, n. 3-4, p. 467-9, 2015.

DE GRAAF, M.; RAPHAEL, M. F.; BREUGEM, C. C.; KNOL, M. J.; BRUIJNZEEL-KOOMEN, C. A.; KON, M.; BREUR, J. M.; PASMANS, S. G. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison with a historical propranolol group. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 66, n. 12, p. 1732-40, 2013.

DIFFEY, B. L.; OLIVER, R. J.; FARR, P. M. A portable instrument for quantifying erythema induced by ultraviolet radiation. **British Journal of Dermatology**, v. 111, n. 6, p. 663-72, 1984.

DIXON, J. J.; JAMES, D.; FLEMING, P. J.; KENNEDY, C. T. A novel method for estimating the volume of capillary haemangioma to determine response to treatment. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 22, n. 1, p. 20-2, 1997.

DROITCOURT, C.; KERBRAT, S.; RAULT, C.; BOTREL, M. A.; HAPPE, A.; GARLANTEZEC, R.; GUILLOT, B.; SCHLEICH, J. M.; OGER, E.; DUPUY, A. Safety of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma. **Pediatrics**, v. 141, n. 6, 2018.

DROLET, B. A. *et al.* Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 153, n. 5, p. 712-5, 715 e1, 2008.

DROLET, B. A.; POPE, E.; JUERN, A. M.; SATO, T.; HOWELL, B.; PUTTGEN, K. B.; LARA-CORRALES, I.; GILLIAM, A.; MANCINI, A.; POWELL, J.; SIEGEL, D.; METRY, D.; STEVENSON, D. A.; GRIMMER, J. F.; FRIEDEN, I. J. Gastrointestinal bleeding in infantile hemangioma: a complication of segmental, rather than multifocal, infantile hemangiomas. **The Journal of Pediatrics**, v. 160, n. 6, p. 1021-6 e3, 2012.

DROLET, B. A.; FROMMELT, P. C.; CHAMLIN, S. L.; HAGGSTROM, A.; BAUMAN, N. M.; CHIU, Y. E.; CHUN, R. H.; GARZON, M. C.; HOLLAND, K. E.; LIBERMAN, L. MACLELLAN-TOBERT, S.; MANCINI, A. J.; METRY, D.; PUTTGEN, K. B.; SEEFELDT, M.; SIDBURY, R.; WARD, K. M.; BLEI, F.; BASELGA, E.; CASSIDY, L.; DARROW, D. H.; JOACHIM, S.; KWON, E. K.; MARTIN, K.; PERKINS, J.; SIEGEL, D. H.; BOUCEK, R. J.; FRIEDEN, I. J. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. **Pediatrics**, v. 131, n. 1, p. 128-40, 2013.

DROLET, B. A. D., S.; HAGGSTROM, A. Pharmacokinetics of topical timolol for treatment of infantile hemangioma. In: INTERNATIONAL SOCIETY FOR VASCULAR ANOMALIES ANNUAL MEETING, 2016, Buenos Aires, Argentina.

DUBOIS, J.; GAREL, L.; GRIGNON, A.; DAVID, M.; LABERGE, L.; FILIATRAULT, D.; POWELL, J. Imaging of hemangiomas and vascular malformations in children. **Academic Radiology**, v. 5, n. 5, p. 390-400, 1998.

DUBOIS, J.; PATRIQUIN, H. B.; GAREL, L.; POWELL, J.; FILIATRAULT, D.; DAVID, M.; GRIGNON, A. Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using Doppler sonography. **American Journal of Roentgenology**, v. 171, n. 1, p. 247-52, 1998.

EHSANI, A. H.; NOORMOHAMMADPOOR, P.; ABDOLREZA, M.; BALIGHI, K.; ARIANIAN, Z.; DAKLAN, S. Combination therapy of infantile hemangioma with pulsed

dye laser with topical propranolol: a randomized clinical trial. **Archives of Iranian Medicine**, v. 17, n. 10, p. 657-60, 2014.

EICHERT, S.; MOHRLE, M.; BREUNINGER, H.; ROCKEN, M.; GARBE, C.; BAUER, J. Diagnosis of cutaneous tumors with in vivo confocal laser scanning microscopy. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 8, n. 6, p. 400-10, 2010.

ENGBERG DAMSGAARD, T.; VANDBORG BJERRE, J. Haemangioma and propranolol. **Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery**, v. 48, n. 1, p. 86-8, 2014.

ENJOLRAS, O.; RICHE, M. C.; MERLAND, J. J.; ESCANDE, J. P. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. **Pediatrics**, v. 85, n. 4, p. 491-8, 1990.

FAIRCHILD, M. D. **Color Appearance Models**. 3rd. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd., 2013.

FDA. **Adams Guidance: topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence**. DIVISION OF BIOEQUIVALENCE, O. O. G. D. Silver Springs MD: FDA 1995.

FERNANDO, S. J.; LEITENBERGER, S.; MAJERUS, M.; KROL, A.; MACARTHUR, C. J. Use of intravenous propranolol for control of a large cervicofacial hemangioma in a critically ill neonate. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 84, p. 52-4, 2016.

FILIPPI, L.; CAVALLARO, G.; BAGNOLI, P.; DAL MONTE, M.; FIORINI, P.; DONZELLI, G.; TINELLI, F.; ARAIMO, G.; CRISTOFORI, G.; LA MARCA, G.; DELLA BONA, M. L.; LA TORRE, A.; FORTUNATO, P.; FURLANETTO, S.; OSNAGHI, S.; MOSCA, F. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 6, p. 1570-1577 e6, 2013.

FINK-PUCHES, R.; HOFMANN-WELLENHOF, R.; SMOLLE, J.; KERL, H. Confocal laser scanning microscopy: a new optical microscopic technique for applications in pathology and dermatology. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 22, n. 3, p. 252-9, 1995.

FRIEDEN, I. J. Infantile hemangioma research: looking backward and forward. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 131, n. 12, p. 2345-8, 2011.

FROMMELT, P.; JUERN, A.; SIEGEL, D.; HOLLAND, K.; SEEFELDT, M.; YU, J.; UHING, M.; WADE, K.; DROLET, B. Adverse events in young and preterm infants receiving topical timolol for infantile hemangioma. **Pediatric Dermatology**, v. 33, n. 4, p. 405-14, 2016.

GARCIA-URIBE, A.; ZOU, J.; DUVIC, M.; CHO-VEGA, J. H.; PRIETO, V. G.; WANG, L. V. In vivo diagnosis of melanoma and nonmelanoma skin cancer using oblique incidence diffuse reflectance spectrometry. **Cancer Research**, v. 72, n. 11, p. 2738-45, 2012.

GE, J.; ZHENG, J.; ZHANG, L.; YUAN, W.; ZHAO, H. Oral propranolol combined with topical timolol for compound infantile hemangiomas: a retrospective study. **Scientific Reports**, v. 6, p. 19765, 2016.

GERGER, A.; HOFMANN-WELLENHOF, R.; SAMONIGG, H.; SMOLLE, J. In vivo confocal laser scanning microscopy in the diagnosis of melanocytic skin tumours. **British Journal of Dermatology**, v. 160, n. 3, p. 475-81, 2009.

GINGUERRA, M. A.; SAITO, O.; FERNANDES, J.; CASTRO, D. S.; MATAYOSHI, S. Clinical and radiological evaluation of periocular infantile hemangioma treated with oral propranolol: a case series. **American Journal of Ophthalmology**, v. 185, p. 48-55, 2018.

GONG, H.; XU, D. P.; LI, Y. X.; CHENG, C.; LI, G.; WANG, X. K. Evaluation of the efficacy and safety of propranolol, timolol maleate, and the combination of the two, in the treatment of superficial infantile haemangiomas. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 53, n. 9, p. 836-40, 2015.

GONTIJO, B. S. C. M. R. P. L. B. Hemangioma of infancy. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 6, 2003.

GONZALEZ-LLORENTE, N.; DEL OLMO-BENITO, I.; MUNOZ-OLLERO, N.; DESCALZO, M. A.; GARCIA-DOVAL, I.; TORRELO, A. Study of cognitive function in



children treated with propranolol for infantile hemangioma. **Pediatric Dermatology**, v. 34, n. 5, p. 554-558, 2017.

GRIMAL, I.; DUVEAU, E.; ENJOLRAS, O.; VERRET, J. L.; GINIES, J. L. [Effectiveness and dangers of interferon-alpha in the treatment of severe hemangiomas in infants]. **Archives de Pédiatrie**, v. 7, n. 2, p. 163-7, 2000.

GRIMMER, J. F.; WILLIAMS, M. S.; PIMENTEL, R.; MINEAU, G.; WOOD, G. M.; BAYRAK-TOYDEMIR, P.; STEVENSON, D. A. Familial clustering of hemangiomas. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 137, n. 8, p. 757-60, 2011.

GUMMI, R.; STAHL, E. D.; MARSH, J. D. Topical timolol for an iris hemangioma. **Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus** v. 22, n. 2, p. 156-158, 2018.

GUNTURI, N.; RAMGOPAL, S.; BALAGOPAL, S.; SCOTT, J. X. Propranolol therapy for infantile hemangioma. **Indian Pediatrics**, v. 50, n. 3, p. 307-13, 2013.

GUO, S.; NI, N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. **Archives of Ophthalmology**, v. 128, n. 2, p. 255-6, 2010.

GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A. R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. **Drug Target Insights**, v. 2, p. 147-57, 2007.

HADGRAFT, J. Skin, the final frontier. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 224, n. 1-2, p. 1-18, 2001.

HAGGSTROM, A. N.; DROLET, B. A.; BASELGA, E.; CHAMLIN, S. L.; GARZON, M. C.; HORII, K. A.; LUCKY, A. W.; MANCINI, A. J.; METRY, D. W.; NEWELL, B.; NOPPER, A. J.; FRIEDEN, I. J. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. **Pediatrics**, v. 118, n. 3, p. 882-7, 2006.

HAGGSTROM, A. N.; BEAUMONT, J. L.; LAI, J. S.; ADAMS, D. M.; DROLET, B. A.; FRIEDEN, I. J.; GARZON, M. C.; HOLLAND, K. E.; HORII, K. A.; LUCKY, A. W.; MANCINI, A. J.; METRY, D. W.; MOREL, K. D.; NEWELL, B. D.; NOPPER, A. J.;

SIEGEL, D.; SWIGONSKI, N. L.; CELLA, D.; CHAMLIN, S. L. Measuring the severity of infantile hemangiomas: instrument development and reliability. **Archives of Dermatology**, v. 148, n. 2, p. 197-202, 2012.

HALIASOS, E. C.; KERNER, M.; JAIMES-LOPEZ, N.; RUDNICKA, L.; ZALAUDEK, I.; MALVEHY, J.; HOFMANN-WELLENHOF, R.; BRAUN, R. P.; MARGHOOB, A. A. Dermoscopy for the pediatric dermatologist part I: dermoscopy of pediatric infectious and inflammatory skin lesions and hair disorders. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 2, p. 163-71, 2013.

HAN, J. Y.; KIM, E. J.; LEE, H. K.; KIM, M. J.; NAM, G. W. Analysis of yellowish skin color from an optical image and the development of 3D Skin Chroma Diagram. **Skin Research and Technology**, v. 21, n. 3, p. 313-8, 2015.

HANDGRETINGER, R. How an accidental discovery paved the way for the treatment of complicated infantile haemangiomas. **Acta Paediatrica**, v. 103, n. 9, p. 896-7, 2014.

HAO, J.; YANG, M. B.; LIU, H.; LI, S. K. Distribution of propranolol in periocular tissues: a comparison of topical and systemic administration. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 5, p. 453-9, 2011.

HASSANEIN, A. H.; MULLIKEN, J. B.; FISHMAN, S. J.; GREENE, A. K. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 127, n. 1, p. 347-51, 2011.

HE, L.; HUANG, G. Spectral Doppler ultrasound for predicting long-term response to topical timolol in children with infantile hemangioma. **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 45, n. 8, p. 480-487, 2017.

HENGST, M.; OELERT, M.; HOEGER, P. H. Blood Pressure Monitoring During the Induction and Maintenance Period of Propranolol Therapy for Complicated Infantile Hemangiomas: A Prospective Study of 109 Infants. **Pediatric Dermatology**, v. 32, n. 6, p. 802-7, 2015.

HERMANS, D. J.; BAULAND, C. G.; ZWEEGERS, J.; VAN BEYNUM, I. M.; VAN DER VLEUTEN, C. J. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a

retrospective study of 465 cases. **European Journal of Dermatology**, v. 19, n. 2, p. 152-6, 2009.

HERMANS, D. J. *et al.* Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. **British Journal of Dermatology**, v. 168, n. 4, p. 837-43, 2013.

HERMANS, D. J.; MAAL, T. J.; BERGE, S. J.; VAN DER VLEUTEN, C. J. Three-dimensional stereophotogrammetry: a novel method in volumetric measurement of infantile hemangioma. **Pediatric Dermatology**, v. 31, n. 1, p. 118-22, 2014.

HILL, I. M.; STEFANKO, N.; DROLET, B. A. Comment on "Doing the math: A simple approach to topical timolol dosing for infantile hemangiomas". **Pediatric Dermatology**, v. 35, n. 5, p. 698-699, 2018.

HOEGER, P. H.; HARPER, J. I.; BASELGA, E.; BONNET, D.; BOON, L. M.; CIOFI DEGLI ATTI, M.; EL HACHEM, M.; ORANJE, A. P.; RUBIN, A. T.; WEIBEL, L.; LEAUTE-LABREZE, C. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 7, p. 855-65, 2015.

HOLLAND, K. E.; FRIEDEN, I. J.; FROMMELT, P. C.; MANCINI, A. J.; WYATT, D.; DROLET, B. A. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. **Archives of Dermatology**, v. 146, n. 7, p. 775-8, 2010.

HORII, K. A.; DROLET, B. A.; FRIEDEN, I. J.; BASELGA, E.; CHAMLIN, S. L.; HAGGSTROM, A. N.; HOLLAND, K. E.; MANCINI, A. J.; MCCUAIG, C. C.; METRY, D. W.; MOREL, K. D.; NEWELL, B. D.; NOPPER, A. J.; POWELL, J.; GARZON, M. C.; HEMANGIOMA INVESTIGATOR, G. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. **Pediatric Dermatology**, v. 28, n. 3, p. 245-53, 2011.

HUANG, S. A.; TU, H. M.; HARNEY, J. W.; VENIHAKI, M.; BUTTE, A. J.; KOZAKEWICH, H. P.; FISHMAN, S. J.; LARSEN, P. R. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 3, p. 185-9, 2000.

HUMING, C.; SHAOQUAN, C.; ZAIZHONG, Z.; CHENGJIN, L.; YIN, X.; CHEN, L.; QINGJIN, H.; LIE, W. [Effects of topical propranolol hydrochloride gel for treatment of infantile hemangioma in nude mice]. **Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi**, v. 31, n. 6, p. 446-50, 2015.

HURLEY, M. E.; GUEVARA, I. L.; GONZALES, R. M.; PANDYA, A. G. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. **Archives of Dermatology**, v. 138, n. 12, p. 1578-82, 2002.

IANHEZ, M.; CESTARI SDA, C.; ENOKIHARA, M. Y.; SEIZE, M. B. Dermoscopic patterns of molluscum contagiosum: a study of 211 lesions confirmed by histopathology. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 1, p. 74-9, 2011.

JACQUES, S. L.; RAMELLA-ROMAN, J. C.; LEE, K. Imaging skin pathology with polarized light. **Journal of Biomedical Optics**, v. 7, n. 3, p. 329-40, 2002.

JAPPE, U.; UTER, W.; MENEZES DE PADUA, C. A.; HERBST, R. A.; SCHNUCH, A. Allergic contact dermatitis due to beta-blockers in eye drops: a retrospective analysis of multicentre surveillance data 1993-2004. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 86, n. 6, p. 509-14, 2006.

JHA, A. K.; KUMAR, P.; ANAND, V. Topical Timolol: A Novel Approach in Infantile Hemangioma. **Skinmed**, v. 13, n. 6, p. 429-31, 2015.

KANADA, K. N.; MERIN, M. R.; MUNDEN, A.; FRIEDLANDER, S. F. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. **The Journal of Pediatrics**, v. 161, n. 2, p. 240-5, 2012.

KANG, H.; JUNG, B.; NELSON, J. S. Polarization color imaging system for on-line quantitative evaluation of facial skin lesions. **Dermatologic Surgery**, v. 33, n. 11, p. 1350-6, 2007.

KAWANA, S.; OCHIAI, H.; TACHIHARA, R. Objective evaluation of the effect of intense pulsed light on rosacea and solar lentigines by spectrophotometric analysis of skin color. **Dermatologic Surgery**, v. 33, n. 4, p. 449-54, 2007.

KELLER, R. G.; PATEL, K. G. Evidence-Based Medicine in the Treatment of Infantile Hemangiomas. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 23, n. 3, p. 373-92, 2015.

KIKUCHI, K.; MASUDA, Y.; HIRAO, T. Imaging of hemoglobin oxygen saturation ratio in the face by spectral camera and its application to evaluate dark circles. **Skin Research and Technology**, v. 19, n. 4, p. 499-507, 2013.

KILCLINE, C.; FRIEDEN, I. J. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. **Pediatric Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 168-73, 2008.

KIM, D. H.; CHOI, J. E.; RYU, H. J.; SEO, S. H.; KYE, Y. C.; AHN, H. H. Analytic parallel-polarized light imaging technique using various light-emitting diodes: a comparison with skin conductance values. **Skin Research and Technology**, v. 21, n. 2, p. 158-63, 2015.

KIM, L. H. C.; HOGELING, M.; WARGON, O.; JIWANE, A.; ADAMS, S. Propranolol: useful therapeutic agent for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 46, n. 4, p. 759-763, 2011.

KITTLER, H.; PEHAMBERGER, H.; WOLFF, K.; BINDER, M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. **The Lancet Oncology**, v. 3, n. 3, p. 159-65, 2002.

KLEIMAN, A.; KEATS, E. C.; CHAN, N. G.; KHAN, Z. A. Evolution of hemangioma endothelium. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 93, n. 2, p. 264-72, 2012.

KONICA MINOLTA. Controle de cor da indústria de cuidados pessoais: medição e análise de cor da pele. Disponível em <http://sensing.konicaminolta.com.br/2016/06/controle-de-cor-da-industria-de-cuidados-pessoais-medicao-e-analise-de-cor-da-pele/>. Acesso em: 08 de novembro de 2018.

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**, v. 23, n. 4, p. 75-8, 2014.

KULUNGOWSKI, A. M.; ALOMARI, A. I.; CHAWLA, A.; CHRISTISON-LAGAY, E. R.; FISHMAN, S. J. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 47, n. 1, p. 165-70, 2012.

KUMAR, M. G. C., C.; BAYLISS, S.J. Outpatient use of oral propranolol and topical timolol for infantile hemangiomas: survey results and comparison with propranolol consensus statement guidelines. **Pediatric Dermatology**, v. 32, n. 2, p.171, 2015.

KUNZI-RAPP, K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. **Pediatric Dermatology**, v. 29, n. 2, p. 154-9, 2012.

KUTZ, A. M.; ARANIBAR, L.; LOBOS, N.; WORTSMAN, X. Color Doppler ultrasound follow-up of infantile hemangiomas and peripheral vascularity in patients treated with propranolol. **Pediatric Dermatology**, v. 32, n. 4, p. 468-75, 2015.

LACARRUBBA, F.; VERZI, A. E.; DINOTTA, F.; SCAVO, S.; MICALI, G. Dermoscopy in inflammatory and infectious skin disorders. **Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia**, v. 150, n. 5, p. 521-31, 2015.

LANGLEY, A.; POPE, E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. **British Journal of Dermatology**, v. 172, n. 1, p. 13-23, 2015.

LANGLEY, R. G.; RAJADHYAKSHA, M.; DWYER, P. J.; SOBER, A. J.; FLOTTE, T. J.; ANDERSON, R. R. Confocal scanning laser microscopy of benign and malignant melanocytic skin lesions in vivo. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 45, n. 3, p. 365-76, 2001.

LANGLEY, R. G.; WALSH, N.; SUTHERLAND, A. E.; PROPPEROVA, I.; DELANEY, L.; MORRIS, S. F.; GALLANT, C. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. **Dermatology**, v. 215, n. 4, p. 365-72, 2007.

LARANJO, S.; COSTA, G.; PARAMES, F.; FREITAS, I.; MARTINS, J. D.; TRIGO, C.; PINTO, F. F. The role of propranolol in the treatment of infantile hemangioma. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 33, n. 5, p. 289-95, 2014.

LAWLEY, L. P.; SIEGFRIED, E.; TODD, J. L. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. **Pediatric Dermatology**, v. 26, n. 5, p. 610-4, 2009.

LEAUTE-LABREZE, C.; DUMAS DE LA ROQUE, E.; HUBICHE, T.; BORALEVI, F.; THAMBO, J. B.; TAIEB, A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 24, p. 2649-51, 2008.

LEAUTE-LABREZE, C.; TAIEB, A. [Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences]. **Annales de Dermatologie et de Vénéréologie**, v. 135, n. 12, p. 860-2, 2008.

LEAUTE-LABREZE, C.; PREY, S.; EZZEDINE, K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 25, n. 11, p. 1245-53, 2011a.

\_\_\_\_\_. Infantile haemangioma: part II. Risks, complications and treatment. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 25, n. 11, p. 1254-60, 2011b.

LEAUTE-LABREZE, C. [Infantile hemangioma: update and treatment]. **Archives de Pédiatrie**, v. 20, n. 5, p. 517-22, 2013.

LEAUTE-LABREZE, C.; VOISARD, J. J.; MOORE, N. Oral Propranolol for Infantile Hemangioma. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 3, p. 284-5, 2015.

LEAUTE-LABREZE, C.; HOEGER, P.; MAZEREEUW-HAUTIER, J.; GUIBAUD, L.; BASELGA, E.; POSIUNAS, G.; PHILLIPS, R. J.; CACERES, H.; LOPEZ GUTIERREZ, J. C.; BALLONA, R.; FRIEDLANDER, S. F.; POWELL, J.; PEREK, D.; METZ, B.; BARBAROT, S.; MARUANI, A.; SZALAI, Z. Z.; KROL, A.; BOCCARA, O.; FOELSTER-HOLST, R.; FEBRER BOSCH, M. I.; SU, J.; BUCKOVA, H.; TORRELO, A.; CAMBAZARD, F.; GRANTZOW, R.; WARGON, O.; WYRZYKOWSKI, D.; ROESSLER, J.; BERNABEU-WITTEL, J.; VALENCIA, A. M.; PRZEWRATIL, P.; GLICK, S.; POPE, E.; BIRCHALL, N.; BENJAMIN, L.; MANCINI, A. J.; VABRES, P.; SOUTEYRAND, P.; FRIEDEN, I. J.; BERUL, C. I.; MEHTA, C. R.; PREY, S.; BORALEVI, F.; MORGAN, C. C.; HERITIER, S.; DELARUE, A.; VOISARD, J. J. A

randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 8, p. 735-46, 2015.

LEAUTE-LABREZE, C.; BOCCARA, O.; DEGRUGILLIER-CHOPINET, C.; MAZEREEUW-HAUTIER, J.; PREY, S.; LEBBE, G.; GAUTIER, S.; ORTIS, V.; LAFON, M.; MONTAGNE, A.; DELARUE, A.; VOISARD, J. J. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. **Pediatrics**, v. 138, n. 4, 2016.

LEAUTE-LABREZE, C.; HARPER, J. I.; HOEGER, P. H. Infantile haemangioma. **Lancet**, v. 390, n. 10089, p. 85-94, 2017.

LEE, C. S. **Introduction to Color Imaging Science**. New York, NY: Cambridge University Press, 2005.

LEE, K. C.; BERCOVITCH, L. Update on infantile hemangiomas. **Seminars in Perinatology**, v. 37, n. 1, p. 49-58, 2013.

LI, G.; XU, D. P.; TONG, S.; XUE, L.; SUN, N. N.; WANG, X. K. Oral Propranolol With Topical Timolol Maleate Therapy for Mixed Infantile Hemangiomas in Oral and Maxillofacial Regions. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 27, n. 1, p. 56-60, 2016.

LI, J.; CHEN, X.; ZHAO, S.; HU, X.; CHEN, C.; OUYANG, F.; LIU, Q.; DING, R.; SHI, Q.; SU, J.; KUANG, Y.; CHANG, J.; LI, F.; XIE, H. Demographic and clinical characteristics and risk factors for infantile hemangioma: a Chinese case-control study. **Archives of Dermatology**, v. 147, n. 9, p. 1049-56, 2011.

LIANG, M. G.; FRIEDEN, I. J. Infantile and congenital hemangiomas. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 23, n. 4, p. 162-7, 2014.

LOHMOLLER, G.; FROHLICH, E. D. A comparison of timolol and propranolol in essential hypertension. **American Heart Journal**, v. 89, n. 4, p. 437-42, 1975.

LOPES, L.C. **Controle metroológico da cor aplicado à estamperia digital de materiais têxteis**. 142 f. Dissertação (Mestrado em Metrologia para a Qualidade e Inovação) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.



LOU, Y.; PENG, W. J.; CAO, Y.; CAO, D. S.; XIE, J.; LI, H. H. The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 78, n. 1, p. 44-57, 2014.

LYNCH, M.; LENANE, P.; O'DONNELL, B. F. Propranolol for the treatment of infantile haemangiomas: our experience with 44 patients. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 39, n. 2, p. 142-5, 2014.

MA, X.; ZHAO, T.; XIAO, Y.; YU, J.; CHEN, H.; HUANG, Y.; LIU, J.; LIN, J.; OUYANG, T. Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China. **European Journal of Pediatrics**, v. 172, n. 5, p. 653-9, 2013.

MACISAAC, Z. M.; NAYAR, H. S.; GEHRIS, R.; MEHTA, D.; GEISLER, S.; GRUNWALDT, L. J. Treatment for Infantile Hemangiomas: Selection Criteria, Safety, and Outcomes Using Oral Propranolol During the Early Phase of Propranolol Use for Hemangiomas. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 27, n. 1, p. 159-62, 2016.

MACLELLAN-TOBERT, S.; MANCINI, A. J.; METRY, D.; PUTTGEN, K. B.; SEEFELDT, M.; SIDBURY, R.; WARD, K. M.; BLEI, F.; BASELGA, E.; CASSIDY, L.; DARROW, D. H.; JOACHIM, S.; KWON, E. K.; MARTIN, K.; PERKINS, J.; SIEGEL, D. H.; BOUCEK, R. J.; FRIEDEN, I. J. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. **Pediatrics**, v. 131, n. 1, p. 128-40, 2013.

MADOOEI, A.; DREW, M. S.; SADEGHI, M.; ATKINS, M. S. Intrinsic melanin and hemoglobin colour components for skin lesion malignancy detection. **Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention**, v. 15, n. Pt 1, p. 315-22, 2012.

MALIK, M. A.; MENON, P.; RAO, K. L.; SAMUJH, R. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 48, n. 12, p. 2453-9, 2013.

MANELA-AZULAY, M.; CUZZI, T.; PINHEIRO, J. C.; AZULAY, D. R.; RANGEL, G. B. [Objective methods for analyzing outcomes in research studies on cosmetic dermatology]. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 1, p. 65-71, 2010.

MARCHESINI, R.; BRAMBILLA, M.; CLEMENTE, C.; MANIEZZO, M.; SICHIROLLO, A. E.; TESTORI, A.; VENTUROLI, D. R.; CASCINELLI, N. In vivo spectrophotometric evaluation of neoplastic and non-neoplastic skin pigmented lesions--I. Reflectance measurements. **Photochemistry and Photobiology**, v. 53, n. 1, p. 77-84, 1991.

MAREY, H. M.; ELMAZAR, H. F.; MANDOUR, S. S.; KHAIRY, H. A. Combined Oral and Topical Beta Blockers for the Treatment of Early Proliferative Superficial Periocular Infantile Capillary Hemangioma. **The Journal of Pediatrics Ophthalmol Strabismus**, v. 55, n. 1, p. 37-42, 2018.

MARQUELING, A. L.; OZA, V.; FRIEDEN, I. J.; PUTTGEN, K. B. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 2, p. 182-91, 2013.

MASHIAH, J.; KUTZ, A.; RABIA, S. H.; ILAN, E. B.; GOLDBERG, I.; SPRECHER, E.; HAREL, A. Assessment of the effectiveness of topical propranolol 4% gel for infantile hemangiomas. **International Journal of Dermatology**, v. 56, n. 2, p. 148-153, 2017.

MATIAS, A. R.; FERREIRA, M.; COSTA, P.; NETO, P. Skin colour, skin redness and melanin biometric measurements: comparison study between Antera((R)) 3D, Mexameter((R)) and Colorimeter((R)). **Skin Research and Technology**, v. 21, n. 3, p. 346-62, 2015.

MAZEREEUW-HAUTIER, J.; HOEGER, P. H.; BENLAHRECH, S.; AMMOUR, A.; BROUE, P.; VIAL, J.; OHANESSIAN, G.; LEAUTE-LABREZE, C.; LABENNE, M.; VABRES, P.; ROSSLER, J.; BODEMER, C. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 157, n. 2, p. 340-2, 2010.

MCMAHON, P.; OZA, V.; FRIEDEN, I. J. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in "cautiously optimistic". **Pediatric Dermatology**, v. 29, n. 1, p. 127-30, 2012.

MICALI, G.; LACARRUBBA, F.; MASSIMINO, D.; SCHWARTZ, R. A. Dermatoscopy: alternative uses in daily clinical practice. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 6, p. 1135-46, 2011.

MOEHRLE, M.; LEAUTE-LABREZE, C.; SCHMIDT, V.; ROCKEN, M.; POETS, C. F.; GOELZ, R. Topical timolol for small hemangiomas of infancy. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 2, p. 245-9, 2013.

MOHAMMED, J. A.; BALMA-MENA, A.; CHAKKITTAKANDIYIL, A.; MATEA, F.; POPE, E. Infrared thermography to assess proliferation and involution of infantile hemangiomas: a prospective cohort study. **JAMA Dermatology**, v. 150, n. 9, p. 964-9, 2014.

MOUHARI-TOURE, A.; AZOUMAH, K. D.; TCHAMDJA, K.; SAKA, B.; KOMBATE, K.; TCHANGAI-WALLA, K.; PITCHE, P. [Rapid regression of infantile haemangioma with 2% propranolol ointment]. **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**, v. 140, n. 6-7, p. 462-4, 2013.

MOYAKINE, A. V.; HERMANS, D. J.; FUIJKSCHOT, J.; VAN DER VLEUTEN, C. J. Propranolol treatment of infantile hemangiomas does not negatively affect psychomotor development. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 73, n. 2, p. 341-2, 2015.

MOYAKINE, A. V.; KERSTJENS, J. M.; SPILLEKOM-VAN KOULIL, S.; VAN DER VLEUTEN, C. J. Propranolol treatment of infantile hemangioma (IH) is not associated with developmental risk or growth impairment at age 4 years. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 75, n. 1, p. 59-63 e1, 2016.

MOYAKINE, A. V.; SPILLEKOM-VAN KOULIL, S.; VAN DER VLEUTEN, C. J. M. Propranolol treatment of infantile hemangioma is not associated with psychological problems at 7 years of age. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 77, n. 1, p. 105-108, 2017.

MULL, J. L.; CHAMLIN, S. L.; LAI, J. S.; BEAUMONT, J. L.; CELLA, D.; RANCOUR, E. A.; BASELGA, E.; HAGGSTROM, A. N. Utility of the Hemangioma Severity Scale as a Triage Tool and Predictor of Need for Treatment. **Pediatric Dermatology**, v. 34, n. 1, p. 78-83, 2017.

MULLIKEN, J. B.; GLOWACKI, J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 69, n. 3, p. 412-22, 1982.

MULLIKEN, J. B.; ENJOLRAS, O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50, n. 6, p. 875-82, 2004.

MUNDEN, A.; BUTSCHEK, R.; TOM, W. L.; MARSHALL, J. S.; POELTLER, D. M.; KROHNE, S. E.; ALIO, A. B.; RITTER, M.; FRIEDLANDER, D. F.; CATANZARITE, V.; MENDOZA, A.; SMITH, L.; FRIEDLANDER, M.; FRIEDLANDER, S. F. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. **British Journal of Dermatology**, v. 170, n. 4, p. 907-13, 2014.

NI, N.; LANGER, P.; WAGNER, R.; GUO, S. Topical timolol for periorcular hemangioma: report of further study. **Archives of Ophthalmology**, v. 129, n. 3, p. 377-9, 2011.

NIEMINEN, T.; LEHTIMAKI, T.; MAENPAA, J.; ROPO, A.; UUSITALO, H.; KAHONEN, M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 67, n. 2, p. 237-45, 2007.

NIU, J. N.; XU, G. Q.; LU, R. R.; HUO, R. [Treatment of superficial infantile hemangiomas with topical propranolol]. **Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi**, v. 29, n. 2, p. 100-3, 2013.

NORTH, P. E.; WANER, M.; MIZERACKI, A.; MIHM, M. C., JR. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. **Human Pathology**, v. 31, n. 1, p. 11-22, 2000.

NOVOA, M.; BASELGA, E.; BELTRAN, S.; GIRALDO, L.; SHAHBAZ, A.; PARDO-HERNANDEZ, H.; AREVALO-RODRIGUEZ, I. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, p. CD006545, 2018.

O'GOSHI, K.; SUIHKO, C.; SERUP, J. In vivo imaging of intradermal tattoos by confocal scanning laser microscopy. **Skin Research and Technology**, v. 12, n. 2, p. 94-8, 2006.

ORANJE, A. P.; JANMOHAMED, S. R.; MADERN, G. C.; DE LAAT, P. C. Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases. **Dermatology**, v. 223, n. 4, p. 330-4, 2011.

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. **The Journal of Pediatrics**, v. 131, n. 4, p. 643-6, 1997.

PAINTER, S. H., G.D. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. **Survey of Ophthalmology**, v. 61, p. 51, 2016.

PANASITI, V.; DEVIRGILIIS, V.; ROBERTI, V.; CURZIO, M.; CALVIERI, S. Molluscum contagiosum on a tattoo: usefulness of dermoscopy. **International Journal of Dermatology**, v. 47, n. 12, p. 1318-9, 2008.

PASTAR, Z.; LIPOZENCIC, J. Significance of dermoscopy in genital dermatoses. **Clinics in Dermatology**, v. 32, n. 2, p. 315-8, 2014.

PAUL, S. P.; BOYD, G. M. Efficacy and Safety of 2% Topical Propranolol Cream for the Treatment of Proliferating Infantile Strawberry Hemangiomas: Correspondence. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 84, n. 11, p. 889-890, 2017.

PELLACANI, G.; CESINARO, A. M.; GRANA, C.; SEIDENARI, S. vivo confocal scanning laser microscopy of pigmented Spitz nevi: comparison of in vivo confocal images with dermoscopy and routine histopathology. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 51, n. 3, p. 371-6, 2004.

PHILLIPS, R. J.; PENINGTON, A. J.; BEKHOR, P. S.; CROCK, C. M. Polarized light photography enhances visualization of inflammatory lesions of acne vulgaris. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 37, n. 6, p. 948-52, 1997.

PHILLIPS, R. J. *et al.* Use of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an outpatient setting. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 48, n. 10, p. 902-6, 2012.

PHUNG, S. L.; BOUZERDOUM, A.; CHAI, D. Skin segmentation using color pixel classification: analysis and comparison. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, v. 27, n. 1, p. 148-54, 2005.

PITTMAN, K. M.; LOSKEN, H. W.; KLEINMAN, M. E.; MARCUS, J. R.; BLEI, F.; GURTNER, G. C.; MARCHUK, D. A. No evidence for maternal-fetal microchimerism in infantile hemangioma: a molecular genetic investigation. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 126, n. 11, p. 2533-8, 2006.

POPE, E.; CHAKKITTAKANDIYIL, A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. **Archives of Dermatology**, v. 146, n. 5, p. 564-5, 2010.

POPE, E.; CHAKKITTAKANDIYIL, A.; LARA-CORRALES, I.; MAKI, E.; WEINSTEIN, M. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. **British Journal of Dermatology**, v. 168, n. 1, p. 222-4, 2013.

PRICE, C. J.; LATTOUF, C.; BAUM, B.; MCLEOD, M.; SCHACHNER, L. A.; DUARTE, A. M.; CONNELLY, E. A. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. **Archives of Dermatology**, v. 147, n. 12, p. 1371-6, 2011.

PUISIEUX, F.; BENITA, S. Les liposomes: problèmes technologiques. **Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux.**, v.123, p.111-126, 1984.

PULIGADDA, R. K.; VIJAYALAKSHMI, B. Large orbital hemangioma: managed with systemic propranolol. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 81, n. 8, p. 814-6, 2014.

PUTTGEN, K. B.; PEARL, M.; TEKES, A.; MITCHELL, S. E. Update on pediatric extracranial vascular anomalies of the head and neck. **Child's Nervous System**, v. 26, n. 10, p. 1417-33, 2010.

PUTTGEN, K. B. Diagnosis and management of infantile hemangiomas. **Pediatric Clinics of North America**, v. 61, n. 2, p. 383-402, 2014.

PUTTGEN, K.; LUCKY, A.; ADAMS, D.; POPE, E.; MCCUAIG, C.; POWELL, J.; FEIGENBAUM, D.; SAVVA, Y.; BASELGA, E.; HOLLAND, K.; DROLET, B.; SIEGEL,

D.; MOREL, K. D.; GARZON, M. C.; MATHES, E.; LAUREN, C.; NOPPER, A.; HORII, K.; NEWELL, B.; SONG, W.; FRIEDEN, I.; HEMANGIOMA INVESTIGATOR, G. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. **Pediatrics**, v. 138, n. 3, 2016.

QIU, Y.; MA, G.; YANG, J.; HU, X.; CHEN, H.; JIN, Y.; LIN, X. Imiquimod 5% cream versus timolol 0.5% ophthalmic solution for treating superficial proliferating infantile haemangiomas: a retrospective study. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 38, n. 8, p. 845-50, 2013.

RAJADHYAKSHA, M.; GROSSMAN, M.; ESTEROWITZ, D.; WEBB, R. H.; ANDERSON, R. R. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 104, n. 6, p. 946-52, 1995.

RAJADHYAKSHA, M.; GONZALEZ, S.; ZAVISLAN, J. M.; ANDERSON, R. R.; WEBB, R. H. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 113, n. 3, p. 293-303, 1999.

RAPHAEL, M. F.; DE GRAAF, M.; BREUGEM, C. C.; PASMANS, S.; BREUR, J. Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 2, p. 420-421, 2011.

RAZON, M. J.; KRALING, B. M.; MULLIKEN, J. B.; BISCHOFF, J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. **Microcirculation**, v. 5, n. 2-3, p. 189-95, 1998.

REINHARD, E. K., E.A.; AKYUZ, A.O.; JOHNSON, G. **Color Imaging: Fundamentals and Applications**. Florida, USA: Taylor & Francis Group, 2008.

RITO, C.; PINEIRO-MACEIRA, J. Reflectance confocal microscopy in the diagnosis of cutaneous melanoma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 6, p. 636-42, 2009.

RIZOVA, E.; KLIGMAN, A. New photographic techniques for clinical evaluation of acne. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 15 Suppl 3, p. 13-8, 2001.

ROBERTSON, S. A.; KIMBLE, R. M.; STOREY, K. J.; GEE KEE, E. L.; STOCKTON, K. A. 3D photography is a reliable method of measuring infantile haemangioma volume over time. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 51, n. 9, p. 1552-6, 2016.

ROSBE, K. W.; SUH, K. Y.; MEYER, A. K.; MAGUINESS, S. M.; FRIEDEN, I. J. Propranolol in the management of airway infantile hemangiomas. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 136, n. 7, p. 658-65, 2010.

RUBEGNI, P.; CEVENINI, G.; BURRONI, M.; DELL'EVA, G.; SBANO, P.; CUCCIA, A.; ANDREASSI, L. Digital dermoscopy analysis of atypical pigmented skin lesions: a stepwise logistic discriminant analysis approach. **Skin Research and Technology**, v. 8, n. 4, p. 276-81, 2002.

RUBEGNI, P.; CEVENINI, G.; STANGHELLINI, E.; ANDREASSI, M.; SBANO, P.; FABIANI, P.; ANDREASSI, L. A new device for objective assessment of skin type in Caucasians by violet light reflectance. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 24, n. 4, p. 187-93, 2002.

SAGI, L.; ZVULUNOV, A.; LAPIDOTH, M.; BEN AMITAI, D. Efficacy and safety of propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a presentation of ninety-nine cases. **Dermatology**, v. 228, n. 2, p. 136-44, 2014.

SANS, V.; DE LA ROQUE, E. D.; BERGE, J.; GRENIER, N.; BORALEVI, F.; MAZEREEUW-HAUTIER, J.; LIPSKER, D.; DUPUIS, E.; EZZEDINE, K.; VERGNES, P.; TAIEB, A.; LEAUTE-LABREZE, C. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. **Pediatrics**, v. 124, n. 3, p. e423-31, 2009.

SARKAR, R.; SETHI, S.; GARG, V. K. Topical timolol in nasal tip hemangioma: a viable alternative to systemic therapy. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 6, p. e239-41, 2015.



SCHAEFER, G.; RAJAB, M. I.; CELEBI, M. E.; IYATOMI, H. Colour and contrast enhancement for improved skin lesion segmentation. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 35, n. 2, p. 99-104, 2011.

SCHIESTL, C.; NEUHAUS, K.; ZOLLER, S.; SUBOTIC, U.; FORSTER-KUEBLER, I.; MICHELS, R.; BALMER, C.; WEIBEL, L. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. **European Journal of Pediatrics**, v. 170, n. 4, p. 493-501, 2011.

SCHNEIDER, M. R. C., H.; RUEF, P. Topical treatment with propranolol gel as a supplement to the existing treatment of hemangiomas. **World Journal of Pediatrics** v. 10, n. 4, p. 313, 2014.

SCHUPP, C. J.; KLEBER, J. B.; GUNTHER, P.; HOLLAND-CUNZ, S. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. **Pediatric Dermatology**, v. 28, n. 6, p. 640-4, 2011.

SCOLA, N.; GOULIOUMIS, A.; GAMBICHLER, T. Non-invasive imaging of mid-dermal elastolysis. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 36, n. 2, p. 155-60, 2011.

SEMKOVA, K.; KAZANDJIEVA, J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 38, n. 2, p. 143-6, 2013.

\_\_\_\_\_. Rapid complete regression of an early infantile hemangioma with topical timolol gel. **International Journal of Dermatology**, v. 53, n. 2, p. 241-2, 2014.

SEMKOVA, K.; KAZANDJIEVA, J.; KADURINA, M.; TSANKOV, N. Hemangioma Activity and Severity Index (HASI), an instrument for evaluating infantile hemangioma: development and preliminary validation. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 4, p. 494-8, 2015.

SEO, S. H.; KIM, J. H.; KIM, J. W.; KYE, Y. C.; AHN, H. H. Better understanding of digital photography for skin color measurement: With a special emphasis on light characteristics. **Skin Research and Technology**, v. 17, n. 1, p. 20-5, 2011.

SHAH, S.; FRIEDEN, I. J. Treatment of infantile hemangiomas with beta-blockers: a review. **Skin Therapy Letter**, v. 18, n. 6, p. 5-7, 2013.

SHAH, S. D.; BASELGA, E.; MCCUAIG, C.; POPE, E.; COULIE, J.; BOON, L. M.; GARZON, M. C.; HAGGSTROM, A. N.; ADAMS, D.; DROLET, B. A.; NEWELL, B. D.; POWELL, J.; GARCIA-ROMERO, M. T.; CHUTE, C.; ROE, E.; SIEGEL, D. H.; GRIMES, B.; FRIEDEN, I. J. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. **Pediatrics**, v. 137, n. 4, 2016.

SHEDDEN, A. H.; LAURENCE, J.; BARRISH, A.; OLAH, T. V. Plasma timolol concentrations of timolol maleate: timolol gel-forming solution (TIMOPTIC-XE) once daily versus timolol maleate ophthalmic solution twice daily. **Documenta Ophthalmologica**, v. 103, n. 1, p. 73-9, 2001.

SHEHATA, N.; POWELL, J.; DUBOIS, J.; HATAMI, A.; ROUSSEAU, E.; ONDREJCHAK, S.; MCCUAIG, C. Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 5, p. 587-91, 2013.

SHI, H.; SONG, H.; WANG, J.; XIA, L.; YANG, J.; SHANG, Y.; ZHOU, H. Ultrasound in assessing the efficacy of propranolol therapy for infantile hemangiomas. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 40, n. 11, p. 2622-9, 2014.

SHRIVER, M. D.; PARRA, E. J. Comparison of narrow-band reflectance spectroscopy and tristimulus colorimetry for measurements of skin and hair color in persons of different biological ancestry. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 112, n. 1, p. 17-27, 2000.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8th. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SIMPSON, M. L.; JANSEN, J. F. Imaging colorimetry: a new approach. **Applied Optics**, v. 30, n. 32, p. 4666-71, 1991.

SINGH, B. N.; WILLIAMS, F. M.; WHITLOCK, R. M.; COLLETT, J.; CHEW, C. Plasma timolol levels and systolic time intervals. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 28, n. 2, p. 159-66, 1980.

SOLOMON, T.; NINNIS, J.; DEMING, D.; MERRITT, T. A.; HOPPER, A. Use of propranolol for treatment of hemangiomas in PHACE syndrome. **Journal of Perinatology**, v. 31, n. 11, p. 739-41, 2011.

SOMMERS, M.; BEACHAM, B.; BAKER, R.; FARGO, J. *et al.* Intra- and inter-rater reliability of digital image analysis for skin color measurement. **Skin Research and Technology**, v. 19, n. 4, p. 484-91, 2013.

SPENCE-SHISHIDO, A. A.; GOOD, W. V.; BASELGA, E.; FRIEDEN, I. J. Hemangiomas and the eye. **Clinics in Dermatology**, v. 33, n. 2, p. 170-82, 2015.

STOLZ, W.; BILEK, P.; LANDTHALER, M.; MERKLE, T.; BRAUN-FALCO, O. Skin surface microscopy. **Lancet**, v. 2, n. 8667, p. 864-5, 1989.

STORCH, C. H.; HOEGER, P. H. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. **British Journal of Dermatology**, v. 163, n. 2, p. 269-74, 2010.

STRINGARI, G.; BARBATO, G.; ZANZUCCHI, M.; MARCHESI, M.; CERASOLI, G.; TCHANA, B.; GRITTI, A.; BOCCALETTI, V.; LOMBARDI, A. A.; CARANO, N. Propranolol treatment for infantile hemangioma: a case series of sixty-two patients. **La Pediatria Medica e Chirurgica**, v. 38, n. 2, p. 113, 2016.

STRUMILA, A.; KAZLAUSKAS, V.; POSIUNAS, G.; VERKAUSKAS, G.; BEISA, V. Infantile hemangioma: Predicting proliferation by infrared thermography. **Medicina (Kaunas)**, v. 53, n. 2, p. 85-89, 2017.

SUH, K. Y.; FRIEDEN, I. J. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: a retrospective case series. **Archives of Dermatology**, v. 146, n. 9, p. 971-6, 2010.

TAIEB, A.; LEAUTE-LABREZE, C. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. **British Journal of Dermatology**, v. 169, n. 6, p. 1252-6, 2013.

TAKIWAKI, H.; SERUP, J. Measurement of color parameters of psoriatic plaques by narrow-band reflectance spectrophotometry and tristimulus colorimetry. **Skin Pharmacology**, v. 7, n. 3, p. 145-50, 1994.

TAKIWAKI, H.; SHIRAI, S.; WATANABE, Y.; NAKAGAWA, K.; ARASE, S. A rudimentary system for automatic discrimination among basic skin lesions on the basis of color analysis of video images. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 32, n. 4, p. 600-4, 1995.

TAKIWAKI, H.; MIYAOKA, Y.; SKREBOVA, N.; KOHNO, H.; ARASE, S. Skin reflectance-spectra and colour-value dependency on measuring-head aperture area in ordinary reflectance spectrophotometry and tristimulus colourimetry. **Skin Research and Technology**, v. 8, n. 2, p. 94-7, 2002.

TALAAT, A. A.; ELBASIOUNY, M. S.; ELGENDY, D. S.; ELWAKIL, T. F. Propranolol treatment of infantile hemangioma: clinical and radiologic evaluations. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 47, n. 4, p. 707-14, 2012.

TAN, S. T.; ITINTEANG, T.; LEADBITTER, P. Low-dose propranolol for infantile haemangioma. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 64, n. 3, p. 292-9, 2011.

TAYLOR, S.; WESTERHOF, W.; IM, S.; LIM, J. Noninvasive techniques for the evaluation of skin color. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 54, n. 5 Suppl 2, p. S282-90, 2006.

THEUNISSEN, C. I.; SMITT, J. H.; VAN DER HORST, C. M. Propranolol versus corticosteroids: what should be the treatment of choice in infantile hemangiomas? **Annals of Plastic Surgery**, v. 74, n. 2, p. 237-41, 2015.

THOUMAZET, F.; LEAUTE-LABREZE, C.; COLIN, J.; MORTEMOSQUE, B. Efficacy of systemic propranolol for severe infantile haemangioma of the orbit and eyelid: a case study of eight patients. **British Journal of Ophthalmology**, v. 96, n. 3, p. 370-4, 2012.

TOLLEFSON, M. M.; FRIEDEN, I. J. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. **Pediatrics**, v. 130, n. 2, p. e314-20, 2012.

TOMODA, K.; TERASHIMA, H.; SUZUKI, K.; INAGI, T.; TERADA, H.; MAKINO, K. Enhanced transdermal delivery of indomethacin using combination of PLGA

nanoparticles and iontophoresis in vivo. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 92, p. 50-4, 2012.

TOMODA, K.; WATANABE, A.; SUZUKI, K.; INAGI, T.; TERADA, H.; MAKINO, K. Enhanced transdermal permeability of estradiol using combination of PLGA nanoparticles system and iontophoresis. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 97, p. 84-9, 2012.

TSANG, M. W.; GARZON, M. C.; FRIEDEN, I. J. How to measure a growing hemangioma and assess response to therapy. **Pediatric Dermatology**, v. 23, n. 2, p. 187-90, 2006.

TU, J. B.; MA, R. Z.; DONG, Q.; JIANG, F.; HU, X. Y.; LI, Q. Y.; PATTAR, P.; ZHANG, H. Induction of apoptosis in infantile hemangioma endothelial cells by propranolol. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 6, n. 2, p. 574-578, 2013.

UIHLEIN, L. C.; LIANG, M. G.; MULLIKEN, J. B. Pathogenesis of infantile hemangiomas. **Pediatric Annals**, v. 41, n. 8, p. 1-6, 2012.

VALSECCHI, R.; LEIGHISSA, P.; PIAZZOLLA, S.; NALDI, L.; CAINELLI, T. Occupational contact dermatitis from propranolol. **Contact Dermatitis**, v. 30, n. 3, p. 177, 1994.

VAN DEN KERCKHOVE, E.; STAES, F.; FLOUR, M.; STAPPAERTS, K.; BOECKX, W. Reproducibility of repeated measurements on healthy skin with Minolta Chromameter CR-300. **Skin Research and Technology**, v. 7, n. 1, p. 56-9, 2001.

VEREDAS, F. J.; MESA, H.; MORENTE, L. Efficient detection of wound-bed and peripheral skin with statistical colour models. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 53, n. 4, p. 345-59, 2015.

VERGOU, T.; SCHANZER, S.; RICHTER, H.; PELS, R.; THIEDE, G.; PATZELT, A.; MEINKE, M. C.; STERRY, W.; FLUHR, J. W.; LADEMANN, J. Comparison between TEWL and laser scanning microscopy measurements for the in vivo characterization of the human epidermal barrier. **Journal of Biophotonics**, v. 5, n. 2, p. 152-8, 2012.

VIGONE, M. C.; CORTINOVIS, F.; RABBIOSI, S.; DI FRENNA, M.; PASSONI, A.; PERSANI, L.; CHIUMELLO, G.; GELMETTI, C.; WEBER, G. Difficult treatment of consumptive hypothyroidism in a child with massive parotid hemangioma. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 25, n. 1-2, p. 153-5, 2012.

VREDENBORG, A. D.; JANMOHAMED, S. R.; DE LAAT, P. C.; MADERN, G. C.; ORANJE, A. P. Multiple cutaneous infantile haemangiomas and the risk of internal haemangioma. **British Journal of Dermatology**, v. 169, n. 1, p. 188-91, 2013.

WAIBEL, J. S.; HOLMES, J.; RUDNICK, A.; WOODS, D.; KELLY, K. M. Angiographic optical coherence tomography imaging of hemangiomas and port wine birthmarks. **Lasers in Surgery and Medicine**, 2018.

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**, v. 32, n. 6, p. 923-926, 2012.

WANG, S. Q.; HASHEMI, P. Noninvasive imaging technologies in the diagnosis of melanoma. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 29, n. 3, p. 174-84, 2010.

WANG, Y. G., F.; ZHA, Z.; CHENG, R; ZHANG, Z.; WEIJIE, S.U. Effectiveness of 0.5% solution of topical timolol maleate for infantile hemangiomas. **Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery**, v. 8, n. 4, p. 208, 2012.

WEBER, F. C.; GREENE, A. K.; ADAMS, D. M.; LIANG, M. G.; ALOMARI, M. H.; VOSS, S. D.; CHAUDRY, G. Role of imaging in the diagnosis of parotid infantile hemangiomas. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 102, p. 61-66, 2017.

WEDGEWORTH, E.; GLOVER, M.; IRVINE, A. D.; NERI, I.; BASELGA, E.; CLAYTON, T. H.; BEATTIE, P. E.; BJERRE, J. V.; BURROWS, N. P.; FOELSTER-HOLST, R.; HEDELUND, L.; HERNANDEZ-MARTIN, A.; AUDRAIN, H.; BHATE, K.; BROWN, S. J.; BARYSCHPOLEC, S.; DARNE, S.; DURACK, A.; DVORAKOVA, V.; GACH, J.; GOLDSTRAW, N.; GOODYEAR, H.; GRABCZYNSKA, S.; GREENBLATT, D.; HALPERN, J.; HEARN, R. M.; HOEY, S.; HUGHES, B.; JAYARAJ, R.; JOHANSSON, E. K.; LAM, M.; LEECH, S.; O'REGAN, G. M.; MORRISON, D.; PORTER, W.;

RAMESH, R.; SCHILL, T.; SHAW, L.; TAYLOR, A. E.; TAYLOR, R.; THOMSON, J.; TIFFIN, P.; TSAKOK, M.; JANMOHAMED, S. R.; LAGUDA, B.; MCPHERSON, T.; ORANJE, A. P.; PATRIZI, A.; RAVENSCROFT, J. C.; SHAHIDULLAH, H.; SOLMAN, L.; SVENSSON, A.; WAHLGREN, C. F.; HOEGER, P. H.; FLOHR, C. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European Propranolol In the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey. **British Journal of Dermatology**, v. 174, n. 3, p. 594-601, 2016.

WEISSENSTEIN, A.; STRAETER, A.; VILLALON, G.; BITTMANN, S. Topical timolol for small infantile hemangioma: a new therapy option. **Turk Journal of Pediatrics**, v. 54, n. 2, p. 156-8, 2012.

WERNER, J. A.; DUNNE, A. A.; LIPPERT, B. M.; FOLZ, B. J. Optimal treatment of vascular birthmarks. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 4, n. 11, p. 745-56, 2003.

WESTERHOF, W.; VAN HASSELT, B. A.; KAMMEIJER, A. Quantification of UV-induced erythema with a portable computer controlled chromameter. **Photodermatology**, v. 3, n. 5, p. 310-4, 1986.

WESTERHOF, W.; ESTEVEZ-USCANGA, O.; MEENS, J.; KAMMEYER, A.; DUROCQ, M.; CARIO, I. The relation between constitutional skin color and photosensitivity estimated from UV-induced erythema and pigmentation dose-response curves. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 94, n. 6, p. 812-6, 1990.

WILLIAMS, S. K.; ELLIS, L. A.; WILLIAMS, G. A 3D digital medical photography system in paediatric medicine. **Journal of Visual Communication in Medicine**, v. 31, n. 3, p. 91-8, 2008.

WILLIAMS, T.; GINTHER, W. H. Hazard of ophthalmic timolol. **New England Journal of Medicine**, v. 306, n. 24, p. 1485-6, 1982.

WITMER, W. K.; LEOVITZ, P. J. Clinical Photography in the Dermatology Practice. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 31, p. 191-9, 2012.

WONG, A.; HARDY, K. L.; KITAJEWSKI, A. M.; SHAWBER, C. J.; KITAJEWSKI, J. K.; WU, J. K. Propranolol accelerates adipogenesis in hemangioma stem cells and

causes apoptosis of hemangioma endothelial cells. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 130, n. 5, p. 1012-21, 2012.

WU, H. W.; LIU, C.; WANG, X.; ZHANG, L.; YUAN, W.; ZHENG, J. W.; SU, L. X.; FAN, X. D. Topical Application of 0.5% Timolol Maleate Hydrogel for the Treatment of Superficial Infantile Hemangioma. **Frontiers in Oncology**, v. 7, p. 137, 2017.

WU, J. K.; KITAJEWSKI, J. K. A potential role for notch signaling in the pathogenesis and regulation of hemangiomas. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 20 Suppl 1, p. 698-702, 2009.

WU, J. K.; ADEPOJU, O.; DE SILVA, D.; BARIBAULT, K.; BOSCOLO, E.; BISCHOFF, J.; KITAJEWSKI, J. A switch in Notch gene expression parallels stem cell to endothelial transition in infantile hemangioma. **Angiogenesis**, v. 13, n. 1, p. 15-23, 2010.

WU, Q.; SHI, Q.; LONG, J.; LI, J.; GUO, Y.; LEI, S. [Usage and efficacy of timolol maleate eye drops in treatment of superficial infantile hemangioma]. **Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban**, v. 42, n. 6, p. 657-661, 28 2017.

XIANG, W.; XU, A.; XU, J.; BI, Z.; SHANG, Y.; REN, Q. In vivo confocal laser scanning microscopy of hypopigmented macules: a preliminary comparison of confocal images in vitiligo, nevus depigmentosus and postinflammatory hypopigmentation. **Lasers in Medical Science**, v. 25, n. 4, p. 551-8, 2010.

XIAO, Q.; LI, Q.; ZHANG, B.; YU, W. Propranolol therapy of infantile hemangiomas: efficacy, adverse effects, and recurrence. **Pediatric Surgery International**, v. 29, n. 6, p. 575-81, 2013.

XU, D. P.; CAO, R. Y.; TONG, S.; XUE, L.; SUN, N. N.; WANG, X. K. Topical timolol maleate for superficial infantile hemangiomas: an observational study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 73, n. 6, p. 1089-94, 2015.

XU, D. P.; CAO, R. Y.; XUE, L.; SUN, N. N.; TONG, S.; WANG, X. K. Treatment of severe infantile hemangiomas with propranolol: an evaluation of the efficacy and effects of cardiovascular parameters in 25 consecutive patients. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 73, n. 3, p. 430-6, 2015.



XU, G.; LV, R.; ZHAO, Z.; HUO, R. Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 67, n. 6, p. 1210-3, 2012.

XUE, K.; HILDEBRAND, G. D. Topical timolol maleate 0.5% for infantile capillary haemangioma of the eyelid. **British Journal of Ophthalmology**, v. 96, n. 12, p. 1536-7, 2012.

YOSHIMURA, K.; HARII, K.; MASUDA, Y.; TAKAHASHI, M.; AOYAMA, T. IGA, T. Usefulness of a narrow-band reflectance spectrophotometer in evaluating effects of depigmenting treatment. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 25, n. 2, p. 129-33, 2001.

YU, L.; LI, S.; SU, B.; LIU, Z.; FANG, J.; ZHU, L.; HUANG, M.; SHAN, W.; SONG, D.; YE, B.; LUO, C. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 6, n. 2, p. 388-390, 2013.

YUN, Y. J.; GYON, Y. H.; YANG, S.; LEE, Y. K.; PARK, J.; PARK, M. A prospective study to assess the efficacy and safety of oral propranolol as first-line treatment for infantile superficial hemangioma. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 58, n. 12, p. 484-90, 2015.

ZEGPI-TRUEBA, M. S. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 6, p. 1045-9, 2014.

ZHAI, H.; CHAN, H. P.; FARAHMAND, S.; NILSSON, G. E.; MAIBACH, H. I. Comparison of tissue viability imaging and colorimetry: skin blanching. **Skin Research and Technology**, v. 15, n. 1, p. 20-3, 2009.

ZHAI, Y. N.; SONG, H. T.; CHEN, S. Q.; ZHANG, M. X.; LI, C. J.; XIA, Y.; WANG, L. [Effect of propranolol gel on infantile hemangiomas]. **Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi**, v. 29, n. 1, p. 25-8, 2013.

ZHANG, L.; WU, H. W.; YUAN, W.; ZHENG, J. W. Propranolol therapy for infantile hemangioma: our experience. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 1401-1408, 2017.

ZHANG, Q.; CHANTASART, D.; LI, S. K. Evaluation of beta-blocker gel and effect of dosing volume for topical delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 5, p. 1721-31, 2015.

ZHAO, Y.; TAO, J.; TU, P. Quantitative evaluation of efficacy of photodynamic therapy for port-wine stains using erythema index image analysis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 10, n. 2, p. 96-102, 2013.

ZHENG, L.; LI, Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. **Archives of Dermatological Research**, v. 310, n. 4, p. 261-269, 2018.

ZHOU, W.; HE, S.; YANG, Y.; JIAN, D.; CHEN, X.; DING, J. Formulation, characterization and clinical evaluation of propranolol hydrochloride gel for transdermal treatment of superficial infantile hemangioma. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 41, n. 7, p. 1109-19, 2015.

ZHU, Y.; TUERXUN, A.; HUI, Y.; ABLIZ, P. Effects of propranolol and isoproterenol on infantile hemangioma endothelial cells in vitro. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 8, n. 2, p. 647-651, 2014.

ZIMMERMAN, T. J.; KOONER, K. S.; MORGAN, K. S. Safety and efficacy of timolol in pediatric glaucoma. **Survey of Ophthalmology**, v. 28 Suppl, p. 262-4, 1983.

ZOU, H. X.; JIA, J.; ZHANG, W. F.; SUN, Z. J.; ZHAO, Y. F. Propranolol inhibits endothelial progenitor cell homing: a possible treatment mechanism of infantile hemangioma. **Cardiovascular Pathology**, v. 22, n. 3, p. 203-10, 2013.

ZVULUNOV, A.; MCCUAIG, C.; FRIEDEN, I. J.; MANCINI, A. J.; PUTTGEN, K. B.; DOHIL, M.; FISCHER, G.; POWELL, J.; COHEN, B.; BEN AMITAI, D. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. **Pediatric Dermatology**, v. 28, n. 2, p. 94-8, 2011.

## APÊNDICES

## APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: **Avaliação da resposta ao uso de timolol tópico x propranolol tópico nos hemangiomas superficiais da infância não complicados**

Pesquisador Responsável: Kerstin T. ABAGGE e Camila de Oliveira Sandri.

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Hospital de Clínicas de Curitiba - UFPR

Telefones para contato: (41) 3360-2800 ramal 6351 (41) 8804-0086

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ meses R.G. \_\_\_\_\_

Responsável legal (quando for o caso): \_\_\_\_\_

R.G. Responsável legal: \_\_\_\_\_

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de um estudo intitulado “**Avaliação da resposta ao uso de timolol tópico x propranolol tópico hemangiomas da infância não complicados**”. É através das pesquisas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância. Leve o tempo que necessitar, leia o consentimento cuidadosamente, e se tiver qualquer dúvida, pergunte ao médico do estudo.

1. O estudo está sendo realizado pelas médicas Kerstin Taniguchi Abagge e Camila de Oliveira Sandri que atenderão seu(a) filho(a) no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR.
2. O objetivo desta pesquisa é comparar a eficácia do colírio de timolol com pomada de propranolol no tratamento dos hemangiomas da infância não complicados.
3. O timolol a 0,5% é um colírio de uso comercial liberado para o tratamento de glaucoma (aumento da pressão do olho), sendo a medicação utilizada em crianças com o mesmo propósito. Em recentes estudos a medicação foi usada de maneira local (tópica) em hemangiomas da infância com excelente resultado sem demonstrar efeitos colaterais importantes até o presente momento. Desta forma, a medicação apresenta boa eficácia e pouca absorção, o que minimiza a chance de eventuais efeitos colaterais.
4. O propranolol a 1% em pomada foi manipulado com base em estudos recentes que demonstram sua eficácia no tratamento dos hemangiomas superficiais.
5. Caso seu filho (a) ou a criança pela qual o Sr. é responsável participe da pesquisa, você responderá a uma entrevista e a criança será submetida a um exame dermatológico completo e serão realizadas fotografias digitais do hemangioma com a colocação de adesivos com as cores verde e vermelha para melhor avaliação da variação da cor por meio de um programa de computador.
6. Este estudo poderá auxiliar na avaliação dos efeitos do timolol e propranolol no tratamento dos hemangiomas da infância e assim, no futuro, outros pacientes poderão se beneficiar deste novo tratamento.

7. Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
8. A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento.
9. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
10. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro.
11. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.
12. Pode ser necessária a coleta de amostras de pele ou realização de outros exames a fim de confirmar o diagnóstico, caso este seja duvidoso.
13. O resultado final da pesquisa poderá ser utilizado para publicação em revista médica científica e apresentado em congresso.
14. Autorizo a fotografar as áreas com lesões e de pele sã.
15. Caso haja dúvida sobre este projeto, contate seu médico – Dra. Camila de Oliveira Sandri – fone: (41) 9609405 e Kerstin Taniguchi ABAGGE – fone: (41) 3360-1800 ramal 6351 ou 7898 ou celular (41) 88040086. Pode também contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da UFPR no endereço Rua General Carneiro. 181 - Centro - Curitiba. PR/ CEP 80060-900 ou no telefone (41) 3360-1800 ramal 1896.

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar e tive a oportunidade de discuti-lo com meu médico e minhas dúvidas foram respondidas. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e não sofrerei qualquer penalização. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Receberei uma cópia assinada deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, responsável legal por \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Curitiba, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nome e assinatura do paciente/responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Testemunha

Testemunha

**APÊNDICE 2 – 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 1% ( )**  
**DATA DE INICIO DE USO DA MEDICAÇÃO TÓPICA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

<b>LESÃO 1</b>	<b>Sem 0</b>	<b>Sem 2</b>	<b>Sem 4</b>	<b>Sem 8</b>	<b>Sem 12</b>	<b>Sem 16</b>
<b>Data</b>						
<b>Linha 1</b>						
<b>Linha 2</b>						
<b>Espessura</b>						
<b>Cor</b>						
<b>Ulceração</b>						
<b>Dor</b>						
<b>Infecção</b>						
<b>Prurido</b>						
<b>Outro</b>						

**ANEXOS**

## ANEXO 1 – CONCORDÂNCIA DAS UNIDADES E SERVIÇOS ENVOLVIDOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

---

### CONCORDÂNCIA DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Declaro, para os devidos fins, que o projeto de pesquisa intitulado “Avaliação da resposta ao uso de timolol tópico x propranolol tópico hemangiomas da infância não complicados” será realizado no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFPR sob minha aprovação e supervisão.

Curitiba, 03 de julho de 2015.

Profa. Kerstin Taniguchi Abagge

Serviço de Dermatologia Pediátrica – Departamento de Pediatria



## IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA  
DISCIPLINA DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA****DEPARTAMENTO:***Pediatria***APROVADO EM REUNIÃO DE:***Projeto foi aprovado em Ad Referendum.**Projeto sob número de Registro no BANPESQ:***“Avaliação da resposta ao uso de timolol tópico x propranolol tópico hemangiomas da infância não complicados”****LOCAL A SER REALIZADO:****Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.****PERÍODO:****6 meses a partir da aprovação pelo Comitê de Ética.****NOME DOS PESQUISADORES:****Kerstin Taniguchi Abagge****Camila de Oliveira Sandri****Luan Seiji Minuk Sakai****Lucas Pereira Mussato****CPF:**

755.293.609-63

054.028.099-25

034.174.521-98

695.211.401-78

**ENDEREÇO:****Rua General Carneiro, 181 – 14º andar – Alto da Glória – 80060-900 – Curitiba, PR.****FONE/FAX:**

55-41-3360-1800

**E-MAIL:**[kerstinabagge@gmail.com](mailto:kerstinabagge@gmail.com)

Curitiba, 03 de julho de 2015.



Kerstin Taniguchi Abagge.

**ANEXO 2 – REGISTRO DA PESQUISA NO BANPESQ**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA  
Hospital de Clínicas - Rua General Carneiro, 181 - 14º andar  
55(41) 3360-1800 rnm

---

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

**“Avaliação da resposta ao uso de timolol tópico x propranolol tópico hemangiomas da infância não complicados”**

Nome do pesquisador: Kerstin Taniguchi Abagge.

CPF: 755.293.609-63

Endereço: Rua General Carneiro, 181 – 14º andar - Alto da Glória –  
CEP 80060-900 Curitiba, PR

Fone: 55 41 3360-1800

2012025885

Curitiba, 03 de julho de 2015

## ANEXO 3 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR

### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** Avaliação da resposta ao uso de timolol tópico comparado com placebo nos hemangiomas da infância não complicados com a utilização de método colorimétrico computadorizado

**Pesquisador:** KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE

**Versão:** 1

**Instituição:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**CAAE:** 01180912.5.0000.0096

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 22419

**Data da Relatoria:** 27/03/2012

**Apresentação do Projeto:**

Hemangiomas são os tumores mais frequente da infância, com crescimento no primeiro ano de vida e regressão lenta e gradual até os 5 ou 6 anos de idade. Apesar de benignos, podem resultar em cicatrizes inestéticas, desfiguração ou complicações como ulceração, infecção e comprometimento funcional. A conduta até pouco tempo era expectante nas lesões sem comprometimento funcional. Recentemente, tem-se demonstrado a rápida regressão com a utilização do propranolol sistêmico ou timolol tópico. Este trabalho visa determinar a eficácia do timolol tópico no manejo dos hemangiomas da infância sem comprometimento funcional, quando comparado ao placebo.

**Objetivo da Pesquisa:**

Determinar a eficácia do timolol tópico no manejo dos hemangiomas da infância sem comprometimento funcional, quando comparado ao placebo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: poucos efeitos colaterais são descritos pelo uso do timolol tópico.

Benefícios: redução mais rápida dos hemangiomas com efeito benéfico psicológico e menor risco de sequelas como cicatrizes e infecções locais.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo bem elaborado com grupo controle.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Bem elaborado.

**Recomendações:**

Pode ser aprovado na presente forma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto sem pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

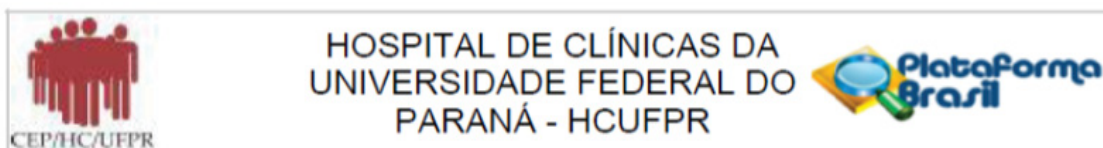
Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

## ANEXO 4 – EMENTA AO PROJETO APROVADA PELO CEPE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da resposta ao uso de timolol tópico comparado com propranolol tópico nos hemangiomas da infância não complicados com a utilização de método colorimétrico computadorizado

**Pesquisador:** KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 01180912.5.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.535.137

#### Apresentação do Projeto:

Ementa ao projeto anterior, já aprovado. Os autores justificaram que, em decorrência da demora para iniciar o estudo, outros artigos foram publicados usando o propranolol sistêmico como tratamento de eleição dos hemangiomas complicados. Assim, o estudo irá substituir o grupo placebo por propranolol tópico, por considerar inadequado manter um grupo sem tratamento. O segundo grupo será mantido com timolol.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliação da resposta ao uso de timolol tópico comparado com propranolol tópico nos hemangiomas da infância não complicados com a utilização de método colorimétrico computadorizado

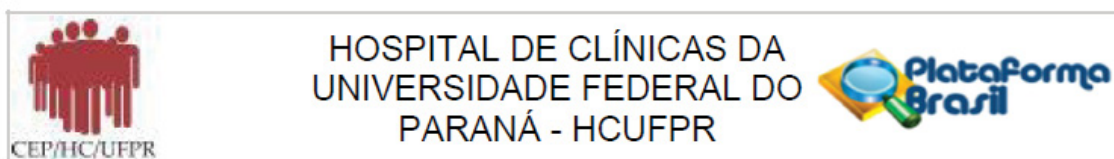
#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já aprovado em análise anterior à ementa.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já aprovado em análise anterior à ementa.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181  
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.535.137

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Já aprovado em análise anterior à ementa.

**Recomendações:**

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Emenda analisada e aprovada.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação da Emenda. Devendo o pesquisador aguardar o parecer final da CONEP sobre o referido documento.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_549186 E1.pdf	23/03/2016 12:02:38		Aceito
Outros	JustificativaCEPEassinada.pdf	23/03/2016 12:02:20	KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA DE ROSTO 001.jpg	13/08/2015 07:38:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Comite de Ética Propranolol x Timolol projeto.doc	07/07/2015 12:08:28		Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

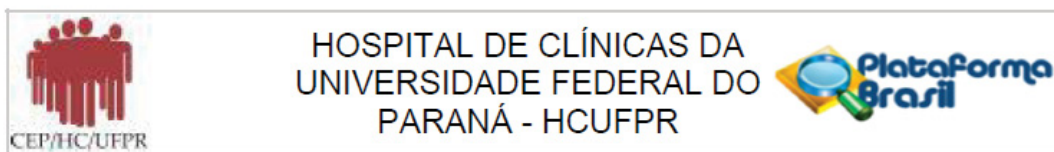
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.535.137

Investigador	Comite de Ética Propranolol x Timolol projeto.doc	07/07/2015 12:08:28		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 2015.docx	07/07/2015 12:07:52		Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA CEPE TRABALHO PROPANOLOL.doc	07/07/2015 11:59:20		Aceito
Outros	banpesq 001.jpg	26/02/2012 21:47:28		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

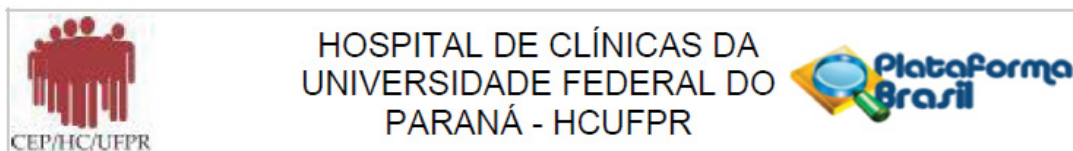
Não

CURITIBA, 09 de Maio de 2016

---

**Assinado por:**  
**Renato Tambara Filho**  
**(Coordenador)**

## ANEXO 5 – RELATORIO PARCIAL ENVIADO AO CEPE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da resposta ao uso de timolol tópico comparado com propranolol tópico nos hemangiomas da infância não complicados com a utilização de método colorimétrico computadorizado

**Pesquisador:** KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 01180912.5.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DA NOTIFICAÇÃO

**Tipo de Notificação:** Envio de Relatório Parcial

**Detalhe:**

**Justificativa:** O projeto foi iniciado logo da sua aprovação pelo CEPE, com seleção dos pacientes e

**Data do Envio:** 14/10/2016

**Situação da Notificação:** Parecer Consubstanciado Emitido

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.826.172

#### Apresentação da Notificação:

Pesquisador envia relatório parcial, comunicando a conclusão da coleta de dados.

#### Objetivo da Notificação:

Relatório parcial.

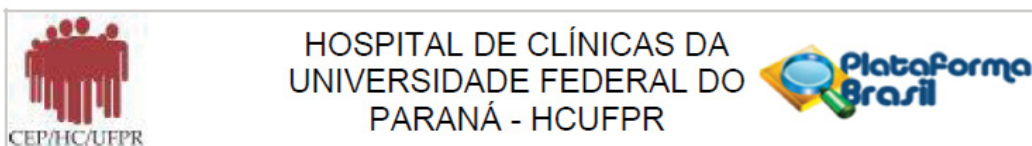
#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

#### Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Relatório parcial com conclusão da coleta de dados, aguardando análise estatística.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181  
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.826.172

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Adequado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Notificação. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	relatorio_parcial.pdf	14/10/2016 21:29:44	KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 19 de Novembro de 2016

---

**Assinado por:**  
**maria cristina sartor**  
**(Coordenador)**



**ANEXO 6 – NOTIFICAÇÃO DE TÉRMINO DO PROJETO AO CEPE**

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

**Notificação de Comunicação de Término do Projeto****PROJETO DE PESQUISA****Título:** Avaliação da resposta ao uso de timolol tópico comparado com**Nome do Pesquisador:** KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE**Versão:** 3                    **CAAE:** 01180912.5.0000.0096**Submetido em:** 23/03/2016**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal**Em situação de:** Aprovado**CRONOGRAMA**

---

**Data de Início:** 20/04/2016**Data de Término:** 19/05/2017

CURITIBA, 08 de Outubro de 2018.

---

**Assinado por:****KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE**

## ANEXO 7 – RELATÓRIO DE CONCLUSÃO DE ESTUDO

---

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO SCS/UFPR

### RELATÓRIO DE CONCLUSÃO DO ESTUDO

Nº Parecer Consubstânciado: 1.535.137

Título do Projeto: AVALIAÇÃO COLORIMÉTRICA COMPUTADORIZADA DA EVOLUÇÃO DE HEMANGIOMAS DA INFÂNCIA NÃO COMPLICADOS TRATADOS COM TIMOLOL OU PROPRANOLOL TÓPICO

Local onde foi realizado: HC- UFPR

Autor: KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE

Colaboradores: CAMILA DE OLIVEIRA SANDRI, LUCAS MUSSATO E LUAN SEIJI SAKAI

DATA DA APROVAÇÃO: 16/10/2012

DATA DO INÍCIO DA PESQUISA: 09/05/2016

DATA DA CONCLUSÃO DA PESQUISA: 08/10/2018

---

**Obs: este documento deverá ser enviado ao CEP preenchido e assinado no máximo 30 dias após a conclusão da pesquisa.**

#### RELATÓRIO DE CONCLUSÃO:

Citar o nome do projeto, a metodologia (objetivos, local, quando, nº de sujeitos) e resultados encontrados.

Obs.: Qualquer alteração no projeto apresentado ao CEP deve constar no relatório final.

Avaliação colorimétrica computadorizada da evolução de hemangiomas da infância tratados com timolol ou propranolol tópicos. Objetivo: avaliar o clareamento do HI por meio de uma escala colorimétrica computadorizada idealizada especificamente para esse fim e comparar a resposta dos HI não complicados tratados topicamente com timolol colírio a 0,5% e propranolol creme a 1%.

Método: ensaio clínico não randomizado realizado em um hospital terciário. Foram incluídos 17 participantes com idade entre 1 e 10 meses, presença de HI superficial ou misto sem indicação de uso de medicação sistêmica e ausência de contraindicação ao uso de betabloqueadores. Os pacientes foram tratados com colírio de timolol a 0,5% ou propranolol a 1% em creme. Ao longo de 16 semanas foram realizadas seis avaliações. Foi realizada a avaliação colorimétrica das imagens das lesões a fim demonstrar o clareamento do tumor. As fotografias foram tratadas de modo a equalizar o tamanho, cor e brilho entre elas, com base na colocação de dois círculos coloridos (verde e vermelho) sobre a pele ao lado do HI e uma escala colorimétrica foi criada a partir da cor da pele do paciente (0) e da coloração inicial do HI (100) por meio de uma análise da pixelização pelo software Adobe Photoshop®. Toda análise dos dados foi feita no software R versão 3.4.0 com auxílio dos pacotes lattice e . Resultados: foram incluídos 17 pacientes com mediana de idade de 105 dias (44 a 232 dias), facilmente reproduzível em estudos futuros.

16 meninas (94%). Sete pacientes (41%) eram prematuros e em 15 (88%) havia uma lesão precursora identificável ao nascimento. Oito pacientes utilizaram o timolol (47%) e 9 o propranolol (53%). Catorze (82%) lesões foram classificadas como superficiais e três (18%) eram hemangiomas mistos.

As localizações mais frequentemente encontradas foram a face e o couro cabeludo, em 6 (35%) e 3 pacientes (17%), respectivamente. As análises comparativas das medidas das lesões (linhas 1 e 2) não mostraram diferença significativa no tamanho das lesões ao longo do período de acompanhamento (p=0,27 e p=0,54, respectivamente). Na análise colorimétrica foi observado o clareamento das lesões nos dois grupos sem diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações avaliadas (p=0,88). Conclusões: A análise colorimétrica do material fotográfico permitiu a avaliação mais objetiva e acurada do clareamento e pode facilmente reproduzível em estudos futuros.

---

Relatório entregue ao CEP : Em 15 de out 2018

---

## ANEXO 8 – PARECER DO CEP RELATIVO À CONCLUSÃO DO ESTUDO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da resposta ao uso de timolol tópico comparado com propranolol tópico nos hemangiomas da infância não complicados com a utilização de método colorimétrico computadorizado

**Pesquisador:** KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 01180912.5.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DA NOTIFICAÇÃO

**Tipo de Notificação:** Envio de Relatório Final

**Detalhe:**

**Justificativa:**

**Data do Envio:** 14/10/2018

**Situação da Notificação:** Parecer Consubstanciado Emitido

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.985.600

#### Apresentação da Notificação:

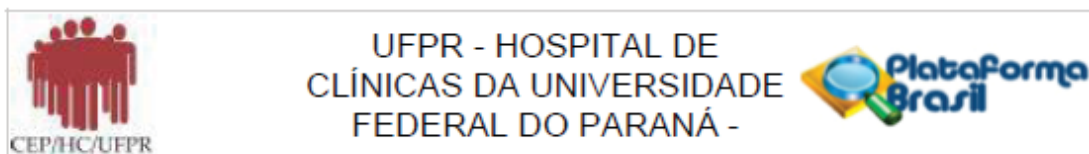
Relatório final.

Avaliação colorimétrica computadorizada da evolução de hemangiomas da infância tratados com timolol ou propranolol tópico.

**Método:** ensaio clínico não randomizado realizado em um hospital terciário. Foram incluídos 17 participantes com idade entre 1 e 10 meses, presença de HI superficial ou misto sem indicação de uso de medicação sistêmica e ausência de contraindicação ao uso de betabloqueadores. Os pacientes foram tratados com colírio de timolol a 0,5% ou propranolol a 1% em creme. Ao longo de 16 semanas foram realizadas seis avaliações.

Foi realizada a avaliação colorimétrica das imagens das lesões a fim demonstrar o clareamento do tumor.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181  
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.985.600

As fotografias foram tratadas de modo a equalizar o tamanho, cor e brilho entre elas, com base na colocação de dois círculos coloridos (verde e vermelho) sobre a pele ao lado do HI e uma escala colorimétrica foi criada a partir da cor da pele do paciente (0) e da coloração inicial do HI (100) por meio de uma análise da pixelização pelo software Adobe Photoshop®.

**Objetivo da Notificação:**

Relatório final do estudo que teve como objetivo:

Avaliar o clareamento do HI por meio de uma escala colorimétrica computadorizada idealizada especificamente para esse fim e comparar a resposta dos HI não complicados tratados topicamente com timolol colírio a 0,5% e propranolol creme a 1%.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Sem intercorrências

**Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

DATA DA APROVAÇÃO: 16/10/12

DATA DO INÍCIO DA PESQUISA: 09/05/16

DATA DA CONCLUSÃO DA PESQUISA: 08/10/18

Resultados: foram incluídos 17 pacientes com mediana de idade de 105 dias (44 a 232 dias), facilmente reproduzível em estudos futuros, sendo 16 meninas (94%). Sete pacientes (41%) eram prematuros e em 15 (88%) havia uma lesão precursora identificável ao nascimento. Oito pacientes utilizaram o timolol (47%) e 9 o propranolol (53%). Catorze (82%) lesões foram classificadas como superficiais e três (18%) eram hemangiomas mistos.

As localizações mais frequentemente encontradas foram a face e o couro cabeludo, em 6 (35%) e 3 pacientes (17%), respectivamente. As análises comparativas das medidas das lesões (linhas 1 e não mostraram diferença significativa no tamanho das lesões ao longo do período de acompanhamento ( $p=0,27$  e  $p=0,54$ , respectivamente). Na análise colorimétrica foi observado o clareamento das lesões nos dois grupos sem diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações avaliadas ( $p=0,88$ ).

**Conclusões:**

A análise colorimétrica do material fotográfico permitiu a avaliação mais objetiva e acurada do clareamento e pode facilmente reproduzível em estudos futuros.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

De 23 pacientes recrutados foram retirados 6 por não comparecimento aos retornos programados apesar do contato ( 3x)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181  
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.080-900  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.985.600

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação da Notificação.

Projeto finalizado. O pesquisador deve enviar ao CEP uma copia do artigo aceito para publicação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Final	Relatorio_conclusao.pdf	14/10/2018 16:44:58	KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE	Postado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 27 de Outubro de 2018

---

**Assinado por:**  
maria cristina sartor  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181  
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.080-900  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3380-1041 Fax: (41)3380-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br

## ANEXO 9 – CERTIFICADO DE ANÁLISE TÉCNICA DA MATÉRIA PRIMA PROPRANOLOL UTILIZADA NO ESTUDO



### CERTIFICADO DE ANÁLISE

Nome:	Propranolol Hid	Data de Análise:	16-10-2017
Lote Interno:	17J05-B011-024574	Lote Fabricante:	GP07-170601
Data de Fabricação:	22-05-2017	Data de Validade:	01-05-2020
Origem:	China	Procedência:	China
Condições de Armazenamento:	Temperatura Ambiente	Ordem de Fracionamento:	024574
DCB:	07482	DCI:	-
CAS:	319-88-9	Peso Molecular:	255,6076
Fórmula Molecular:	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> .OH		

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Descrição *	Pó branco ou quase branco	Conforme		EP - 9
Identificação *	A - Ponto de Fusão 163 - 168	163,7	°C	EP - 9
Identificação *	B - IR - O espectro da amostra está de acordo com o do padrão	Conforme		EP - 9
Identificação *	C-CCD: A principal mancha obtida com o cromatograma da solução teste é similar em posição, cor e tamanho a mancha obtida com o cromatograma da solução referência	Conforme		EP - 9
Identificação *	D - Positivo para cloreto	Conforme		EP - 9
Solubilidade *	Solúvel em água e álcool 95%	Conforme		EP - 9
Perda por Dessecação *	≤ 0,5 ( 105°C/ Peso constante)	0,18	%	EP - 9
Cinzas Sulfatadas *	≤ 0,1	0,03	%	EP - 9
Aparência de Solução *	A solução é clara e não mostra transparência colorida que a solução referência é da escala de soluções referência de cor mais apropriada	Conforme		EP - 9
Ácidos ou Alcalinidade *	0,2 mL de HCl 0,01 N, a solução é incolora, 0,4 mL de NaOH 0,01 M a solução é amarela	Conforme		EP - 9
Substâncias Relacionadas(HPLC) *	Impureza individual ≤ 0,1	Não detectado	%	EP - 9
Substâncias Relacionadas(HPLC) *	Impureza total ≤ 0,4	Não detectado	%	EP - 9
Solvente Residual (OD) *	Etolol ≤ 5000	Não detectado	ppm	EP - 9
Solvente Residual (U19) *	Xileno ≤ 2170	Não detectado	ppm	EP - 9
Tor (base seca) *	99,0 - 101,0	100,05	%	EP - 9
Teste Adicional				
Densidade Aparente *	Informativo (sem compactação)	0,44	g/mL	MGFB - V

LAUDO  
ANALISADO  
TÉCNICA

Merina Charneski  
CRF-PR 13135

## ANEXO 11 – PERMISSÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGEM DE ARTIGO, POR CORRESPONDÊNCIA ELETRÔNICA

28/10/2018

RightsLink Printable License

### ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Oct 28, 2018

This Agreement between R DES VIEIRA CAVALCANTI. 630 ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4457840566560
License date	Oct 28, 2018
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Lancet
Licensed Content Title	Infantile haemangioma
Licensed Content Author	Christine Léauté-Labrèze, John I Harper, Peter H Hoeger
Licensed Content Date	1–7 July 2017
Licensed Content Volume	390
Licensed Content Issue	10089
Licensed Content Pages	10
Start Page	85
End Page	94
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Languages	Portuguese
Original figure numbers	Figure 1
Title of your thesis/dissertation	COMPUTERIZED COLORIMETRIC EVALUATION OF NONCOMPLICATED CHILDHOOD HEMANGIOMAS TREATED WITH TOPICAL TIMOLOL OR PROPRANOLOL
Expected completion date	Oct 2018
Estimated size (number of pages)	202
Requestor Location	R DES VIEIRA CAVALCANTI. 630 R DES VIEIRA CAVALCANTI. 630 570  CURITIBA, PARANA 80510090 Brazil Attn: R DES VIEIRA CAVALCANTI. 630
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

## PRODUÇÃO ACADÊMICA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ****Setor de Ciências da Saúde  
Coordenação do Curso de Medicina**

*VII - Anais dos Trabalhos do Curso de Medicina  
Turma 2013/1 - 2018*

**2016**



## AVALIAÇÃO DOS HEMANGIOMAS DA INFÂNCIA NÃO COMPLICADOS EM MENORES DE 3 ANOS E COMPARAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO COM USO DE TIMOLOL TÓPICO OU PROPRANOLOL TÓPICO

Luan Seiji Minuk Sakai e Lucas Pereira Mussato

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Kerstin Taniguichi Abagge

**Introdução:** O Hemangioma Infantil (HI) é o tumor vascular mais comum da infância, sendo mais frequente no gênero feminino e em prematuros. É um tumor benigno, que apresenta uma fase de crescimento e outra de involução espontânea. É classificado em superficial, profundo ou misto. O diagnóstico dos HI geralmente é clínico. Atualmente, o propranolol oral é o tratamento de primeira escolha para os hemangiomas que requerem intervenção. Entretanto, os betabloqueadores sistêmicos apresentam efeitos adversos como hipotensão, bradicardia e hipoglicemia. Visando diminuir estes efeitos colaterais, iniciaram-se estudos com betabloqueadores tópicos. Hoje, os betabloqueadores tópicos estão indicados para o tratamento dos HI superficiais ou pequenos, sendo o timolol e o propranolol os mais utilizados. Há poucos estudos que comparam a resposta ao tratamento entre estes fármacos. Com isso, este estudo objetiva avaliar e comparar a eficácia do propranolol e do timolol tópicos em HI não complicados, bem como apresentar os dados epidemiológicos dos pacientes participantes do estudo.

**Materiais e métodos:** Incluiu-se neste estudo crianças com idade entre 15 dias e três anos com HI superficial ou misto sem indicação clínica de uso de medicação sistêmica e sem contraindicação ao uso de betabloqueadores. Os pacientes foram randomizados para tratamento com timolol colírio 0,5% ou propranolol 1% em pomada hidrofílica. Avaliações periódicas foram feitas no dia do diagnóstico, na 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 8<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semanas de tratamento. Para avaliar a resposta ao tratamento foram mensuradas, por meio de um paquímetro, duas medidas do HI: o maior eixo da lesão (linha 1) e a maior extensão perpendicular à linha 1 (linha 2). Foram feitas análises descritivas em relação às frequências relativas e absolutas e análises comparativas inferenciais, com nível mínimo de significância de 5%.

**Resultados:** Dos 18 pacientes estudados, 17 eram meninas (94,5%) e 7 eram prematuros (38,9%). Lesão presente ao nascimento ocorreu em 7 casos (38,9%) e em 16 (88,9%) havia lesão precursora identificável. Quinze (83,3%) lesões foram classificadas como superficiais e três (16,7%) como mistas. Dez crianças (55,5%) utilizaram timolol e oito (44,5%) utilizaram propranolol. As análises comparativas entre o tratamento com propranolol (1) e timolol (2) não apresentaram diferenças significativas nas medidas da linha 1 ( $p=0,6193$ ) e da linha 2 ( $p=0,7149$ ) ao longo do acompanhamento.

**Conclusão:** Ainda que não tenha sido demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os resultados obtidos com o timolol tópico e o propranolol em pomada no que diz respeito ao tamanho da lesão, o fato das lesões não terem aumentado de tamanho já indica alguma resposta ao tratamento, visto que quase todas encontravam-se no período de crescimento. O propranolol tópico em pomada pode ser utilizado no tratamento dos HI superficiais e mistos não complicados, principalmente nas lesões cuja aplicação do colírio é difícil ou cuja dosificação é imprecisa.

**LUAN SEIJI MINUK SAKAI E LUCAS PEREIRA MUSSATO**

**AVALIAÇÃO DOS HEMANGIOMAS DA INFÂNCIA NÃO COMPLICADOS EM  
MENORES DE 3 ANOS E COMPARAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO  
COM USO DE TIMOLOL TÓPICO OU PROPRANOLOL TÓPICO**

Trabalho de Curso (TC) apresentado à  
Coordenação do Curso de Medicina, Setor de  
Ciências da Saúde, Universidade Federal do  
Paraná, como requisito parcial à obtenção do título  
de Médico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Kerstin Taniguchi Abagge

**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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Kerstin Taniguchi  
Abagge

**CURITIBA**

**2016**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
Departamento de Pediatria

Programa dos Cursos de Pós-Graduação

## ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MONOGRAFIA PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE ESPECIALISTA EM DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA

No dia nove de dezembro de dois mil e dezesseis às 10:30 horas, na sala sala 1 , Rua General Carneiro, 181 – 14º andar, do Setor de Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, foram instalados os trabalhos de arguição da especializando **CAMILA DE OLIVEIRA SANDRI** para a Defesa Pública de sua Monografia intitulada: "É o propranolol creme tão eficaz quanto o timolol colírio para o tratamento do hemangioma da infância não complicado?". A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Professores Doutores: KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE (UFPR), SUSANA GIRALDI (UFPR) e TONY TANNOUS TAHAN. Dando início à sessão, a presidência passou a palavra a discente, para que a mesma expusesse seu trabalho aos presentes. Em seguida, a presidência passou a palavra a cada um dos Examinadores, para suas respectivas arguições. A aluna respondeu a cada um dos arguidores. A presidência retomou a palavra para suas considerações finais e, depois, solicitou que os presentes e a especializando deixassem a sala. A Banca Examinadora, então, reuniu-se sigilosamente e, após a discussão de suas avaliações, decidiu-se pela aprovação da aluna. A especializando foi convidada a ingressar novamente na sala, bem como os demais assistentes, após o que a presidência fez a leitura do Parecer da Banca Examinadora. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, VANIA OLIVEIRA DE CARVALHO, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim.

Prof VANIA OLIVEIRA DE CARVALHO (UFPR)

(Vice-coordenadora do Curso de Especialização em Dermatologia Pediátrica)

Curitiba, 09 de dezembro de 2016.

**PRODUÇÃO CIENTÍFICA – ARTIGO REFERENTE À DISSERTAÇÃO DE  
DOUTORADO SUBMETIDO AO PERIÓDICO PEDIATRIC DERMATOLOGY**

**Title page**

**ORIGINAL ARTICLE - CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATIONS**

**COLORIMETRIC ANALYSIS OF IMAGES IN THE FOLLOW UP OF INFANTILE  
HEMANGIOMAS**

**Colorimetric analysis of Hemangioma photographs**

**Kerstin Taniguchi Abagge<sup>1</sup>, Camilla de Oliveira Sandri<sup>2</sup>, Luan Selji Minuk Sakai<sup>3</sup>, Lucas  
Perreira Mussato<sup>3</sup>, Ricardo Rasmussen Petterle<sup>4</sup>, Vânia Oliveira de Carvalho<sup>5</sup>**

1. Master degree, Pediatric Dermatologist, Professor of the Division of Pediatric Dermatology, Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná – Curitiba – Brasil.

**Corresponding author:** R. Des Vieira Cavalcanti, 630 – Curitiba, Paraná, Brasil. CEP 80.510-090. Phone number: ++55-41-988040086, +55-41-33367775

**E-mail:** [kerstinabagge@gmail.com](mailto:kerstinabagge@gmail.com)

2. M.D., Pediatric Dermatologist. Departament of Pediatric Dermatology, Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná – Curitiba – Brasil.
3. M.D., Universidade Federal do Paraná – Curitiba – Brasil.
4. Statistic analyst - Universidade Federal do Paraná – Curitiba – Brasil.
5. PhD, Pediatric Dermatology, Professor of the Division od Pediatric Dermatology, Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná – Curitiba – Brasil.

**Highest degree of authors:**

**Kerstin Taniguchi Abagge – Professor in Pediatric Dermatology, Master degree**

**Camila de Oliveira Sandri – Medical Doctor**

**Luan Selji Minuk Sakai – Medical Doctor**

**Lucas Pereira Mussato – Medical Doctor**

**Ricardo Rasmussen Peterle – Master degree in statistics**

**Vânia Oliveira de Carvalho – PhD, Professor in Pediatric Dermatology**

**Consent for publication (attached as PFD)**

The authors of the paper: **COLORIMETRIC ANALYSIS OF IMAGES IN THE FOLLOW UP OF INFANTILE HEMANGIOMAS** declare the consentmet for publication in Pediatric Dermatology Journal

**Kerstin Taniguchi Abagge**

---

**Camila Oliveira Sandri**

---

**Luan Selji Minuk Sakai**

---

**Lucas Pereira Mussato**

---

**Ricardo Rasmussen Peterle**

---

**Vania Oliveira de Carvalho**

---

**They also state that ther are no conflicts of interest.**

Kerstin Taniguchi Abagge and Camila de Oliveira Sandri evaluated all patients. Luan Selji Minuk Sakai and Lucas Pereira Mussato did all the analysis of data and formatting. Ricardo Peterle did the statistical analysis and Vania Oliveira de Carvalho reviewed the text

**Word count: 1319**

**ABSTRACT**

**Background/Objectives:** Infantile Hemangiomas (IH) are common vascular tumors that appear early in life, have a rapid proliferative phase and slowly involute. There are no standardized ways to evaluate the regression of these lesions. We propose a colorimetric analysis of photographs to allow a more precise determination of IH treatment and involution.

**Methods:** Patients between 1 and 10 months of age were included with superficial or mixed IH. The lesions were managed with 0.5% topical timolol eye-drops. Patients were followed along 16 weeks with 6 evaluations each. Photographic images were taken putting a red and green circle beside the cutaneous lesions. The photographs were treated as to equalize the size, color and brightness among them based on the two circles and then a grading scale was made based on the color of the patient skin (0) and the color of the hemangioma at the beginning of treatment (100) by pixeling analysis using Adobe Photoshop® software. **Results:** 17 patients between 44 and 232 days of age were included, 16 were girls (94%). Seven of the patients were premature. Fourteen lesions were superficial and three were mixed IH. The median time of beginning of treatment was 105 days (44-232). All lesions presented with some degree of clearing. The mean of clearing observed was of 45% (17-74%) over the period of follow-up. **Conclusions:** Timolol was efficient in providing clearing of all studied IH. The colorimetric analysis of the photographic material allowed an accurate and objective evaluation of clearing and is easily reproducible.

**Key words:** Infantile hemangioma, vascular tumor, timolol, betablockers, colorimetry

## Introduction

Infant Hemangioma (IH) is the most common vascular tumor of childhood. Diagnosis of infantile hemangiomas can be established clinically, through the characteristic history and physical examination showing elevated lesions of bright red color, with or without a deep component <sup>1</sup>. After the work initiated by Léauté-Labrèze et al. in 2008 <sup>2</sup> several studies on the use of oral propranolol in IH were published, and it became the first-choice treatment for hemangiomas requiring intervention regardless of age, location, extent and growth phase <sup>3</sup>. However, beta-blockers also have adverse effects such as hypotension, bradycardia, decreased glomerular filtration, bronchospasm and hypoglycemia <sup>4</sup> and should be used with caution mainly in young children. Aiming to reduce the side effects due to the use of systemic beta-blockers studies with topical beta-blockers were initiated. The off-label use of beta-blocker eye drops indicated for glaucoma such as timolol was effective for the containment of the fast-growing phase and for IH clearing, with little or no side effect <sup>5</sup>. The most commonly used topical beta blockers are timolol and propranolol, although the latter is not commercially available in this pharmacologic presentation.

Clinical evaluation of IH progression or regression is not easily accomplished since photographic documentation lacks standardization and may be influenced by distance, light, position of the patient, among other factors. Some studies have tried to establish more efficient ways of measuring the regression of IH lesions such as 3D stereophotogrammetry <sup>6</sup>, 3D photography <sup>7</sup>, ultrasound <sup>8</sup>, color doppler ultrasound <sup>9</sup> and thermography <sup>10</sup> but none of them are readily available or easy to perform.

This study aims to evaluate the efficacy of topical 0.5% timolol eyedrop in the treatment of non-complicated IH using a simplified computed colorimetric analysis of images to evaluate the clearing response.

## Materials and Methods:

This was a prospective interventional study. Inclusion criteria were children ranging from 1 to 10 months of age with a definite clinical diagnosis of Infantile Hemangioma. Informed consent



was obtained from all participants' parents and the study was submitted to and approved by the ethical committee of our Institution. Twenty five patients were selected for having superficial or mixed non-complicated IH with no indication of systemic propranolol use and eight completed the study due to lack of follow up. The concentrations of timolol were based in previously published data. The parents were oriented to apply two drops of the 0.5% timolol eyedrop solution to each 2cm<sup>2</sup> of the lesion and massage until absorbed twice a day for 16 weeks. The following data were evaluated: sex; date of birth; classification of the IH; age of appearance of the lesion; presence of precursor lesion; number of lesions; size of the lesion (s) at the start of treatment and location. Follow-up of the response to treatment was done pre-treatment (day zero), and on the 2nd, 4th, 8th, 12th and 16th week of treatment, with description of lesion size measured with Digimess® analogue. The iconographic evaluation of the lesions was performed with a Canon EOS Rebel SL1 camera. For purposes of image uniformity, two circles of red and green patches were used on the patient's skin next to the hemangioma (figure 1). Based on the adhesives that were placed on the patient at the time of the photo, the sizes of the circles were analyzed in order to calculate the exact size of the lesions in each picture, removing variables such as the distance and position of the observer. Also based on the colored circles a contrast and color treatment of the image was performed, so that there was no color difference from one photo to another, thus leaving the same hue for all pictures. A pixelization filter was applied to this area obtaining the mean color of the hemangioma (figure 2). A color selection and sampling tool was used to isolate this mean color of the hemangioma which was considered the initial color, identified as 100 (one hundred). The same procedure was performed to obtain the patient's skin color, which was identified as 0 (zero). This process was applied to each photo from all patients. Four of the six photos were chosen over the sixteen weeks of treatment: one at the beginning of treatment (zero), and in the weeks 8, 12 and one at the end of treatment (week 16). The summary of all adjustments is seen in figure 3 (figure 3). With the averages of hemangioma and skin colors identified, a figurative scale was created for each patient. The number 100 represents the color of the hemangioma at the beginning of treatment, and the number 0 represents the

patient's natural skin color. When the scale is visualized, it is possible to observe the evolution of clearing obtained during the whole treatment approaching the color of the skin and distancing itself from the beginning of the treatment (figure 4). Adobe Photoshop CC® software was used for this entire process. Statistical analysis was performed by Software R® versão 3.4.0 with descriptive analysis regarding relative and absolute frequencies and with comparative inferential analysis, with a minimum level of significance of 5% using Mann Whitney and Spearman tests.

#### Results:

The age range varied from 44 to 232 days with a median of 144 (44-232). Of the 17 patients studied, 16 were girls (94%) and 7 were premature (41%). The presence of a precursor lesion was identified in 15 patients (88%) and the mean age of appearance of lesions was 21.4 days. Six lesions were localized over the face, three on the scalp, three over the trunk, two on the superior limbs and three in the inferior limbs. Fourteen (82%) lesions were classified as superficial and three (18%) were mixed hemangiomas. The characteristics of the patients studied are shown in Table 1.

Comparative analysis of the measurements of line 1 and line 2 (measurements of the major axes of the lesions) during the follow-up weeks did not show statistical significance ( $p > 0.05$ ). Regarding coloration, the mean clearing index was of 45%. By linear regression model (multivariate analysis) there wasn't any influence of the age of beginning of treatment in the clearing scale ( $p=0.92$ ). The presence of prematurity was related to less degree of clearing ( $p=0,04$ ). When related to the type of hemangioma, whether superficial or mixed, there was also no statistically significant difference in the variations of the clearing ( $p=0.89$ ). No significant side effects were noted with the medication.

#### Discussion:

Superficial hemangiomas that have no indication of treatment with oral beta-blockers, even being small, also generate great anxiety in parents, even after medical explanations about

their natural history <sup>11</sup>. Several studies proclaim the efficacy of topical timolol, a medication used to treat glaucoma, in the management of IH <sup>5-12-15</sup>. However, this indication is off label and timolol absorption and local and systemic side effects are not easily measured as its potency seems much higher than propranolol. Measurement of efficacy of this topical treatment is not easily established since the visual evaluation of color or comparison of photographic material is not standard and are affected by bias such as light, position of patient and skin colour, as well as subjective analysis between different observers. This study sought to evaluate a simple method of colorimetry, based on the well-established standard color system used by the Commission International d'Eclairage (CIE) L\*a\*b\*, where the a\* (red and green) parameter can evaluate vascular changes of the skin <sup>16</sup>. Despite of the small sample, we could demonstrate that topical timolol was able to provide clearing of all lesions treated. There was no change in IH size. The use of a computed colorimetric analysis after standardization of photographs was an easy way to evaluate the IH color and the percentage of clearing. It is an easy reproducible method of image capture and edition and allows a more objective way of measuring IH involution with or without any topical or systemic treatment. It would be a useful method in further studies using larger samples regarding IH treatment and follow-up.

**References:**

1. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics* 2015;136(4):e1060-104. doi: 10.1542/peds.2015-2485 [published Online First: 2015/09/30]
2. Leaute-Labreze C, Taieb A. [Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences]. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135(12):860-2. doi: 10.1016/j.annder.2008.10.006 [published Online First: 2008/12/17]
3. Gunturi N, Ramgopal S, Balagopal S, et al. Propranolol therapy for infantile hemangioma. *Indian Pediatr* 2013;50(3):307-13. [published Online First: 2013/05/18]
4. Baselga Torres E, Bernabeu Wittel J, van Esso Arbolave DL, et al. [Spanish consensus on infantile haemangioma]. *An Pediatr (Barc)* 2016;85(5):256-65. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.10.004 [published Online First: 2016/10/31]
5. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol* 2010;128(2):255-6. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.370 [published Online First: 2010/02/10]
6. Hermans DJ, Maal TJ, Berge SJ, et al. Three-dimensional stereophotogrammetry: a novel method in volumetric measurement of infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2014;31(1):118-22. doi: 10.1111/pde.12224 [published Online First: 2013/10/11]
7. Robertson SA, Kimble RM, Storey KJ, et al. 3D photography is a reliable method of measuring infantile haemangioma volume over time. *J Pediatr Surg*

- 2016;51(9):1552-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.04.013 [published Online First: 2016/05/18]
8. Shi H, Song H, Wang J, et al. Ultrasound in assessing the efficacy of propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Ultrasound Med Biol* 2014;40(11):2622-9. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.06.021 [published Online First: 2014/09/16]
9. Kutz AM, Aranibar L, Lobos N, et al. Color Doppler Ultrasound Follow-Up of Infantile Hemangiomas and Peripheral Vascularity in Patients Treated with Propranolol. *Pediatr Dermatol* 2015;32(4):468-75. doi: 10.1111/pde.12596 [published Online First: 2015/05/06]
10. Burkes SA, Patel M, Adams DM, et al. Infantile hemangioma status by dynamic infrared thermography: A preliminary study. *Int J Dermatol* 2016;55(10):e522-32. doi: 10.1111/ijd.13298 [published Online First: 2016/04/12]
11. Baselga E, Roe E, Coulie J, et al. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy. *JAMA Dermatol* 2016;152(11):1239-43. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2905 [published Online First: 2016/08/20]
12. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, et al. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol* 2013;168(1):222-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11131.x [published Online First: 2012/07/06]
13. Danarti R, Ariwibowo L, Radiono S, et al. Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids - A Single-Center Experience of 278 Cases. *Dermatology* 2016;232(5):566-71. doi: 10.1159/000448396 [published Online First: 2016/09/07]

14. Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA, et al. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2012;28(2):103-6. doi: 10.1097/IOP.0b013e31823bfff6 [published Online First: 2012/03/14]
15. Wu HW, Liu C, Wang X, et al. Topical Application of 0.5% Timolol Maleate Hydrogel for the Treatment of Superficial Infantile Hemangioma. *Front Oncol* 2017;7:137. doi: 10.3389/fonc.2017.00137 [published Online First: 2017/07/14]
16. Sommers M, Beacham B, Baker R, et al. Intra- and inter-rater reliability of digital image analysis for skin color measurement. *Skin Res Technol* 2013;19(4):484-91. doi: 10.1111/srt.12072 [published Online First: 2013/04/05]

**List of Figure Legends:**

Table 1: Characteristics of Infantile Hemangioma Patients

Figure 1: Red and green circles beside the Infantile Hemangioma

Figure 2: Application of pixelization filter on selected Hemangioma image

Figure 3: Summary of all image adjustments made

Figure 4: Colorimetric scale of infantile hemangioma treated with topical timolol

Table 1: Characteristics of Infantile Hemangioma Patients

Characteristics	Value (%)
<i>Sex</i>	
Male	1
Female	16 (94)
<i>Gestational age</i>	
< 37 weeks	7 (41)
> 37 weeks	10 (59)
<i>Precursor lesion</i>	
Absent	2 (12)
Erythematous patch	14 (82)
Erythematous papule	1 (6)
<i>Presence of lesion at birth</i>	
Absent	11 (65)
Present	6 (35)
<i>Classification of IH</i>	
Superficial	14 (82)
Mixed	3 (18)
<i>Localization of IH</i>	
Face	6 (35)
Scalp	3 (18)
Trunk	3 (17)
Superior limbs	2 (12)
Inferior limbs	3 (18)

---

Font: Author





**COLORIMETRIC ANALYSIS OF IMAGES IN THE FOLLOW UP  
OF INFANTILE HEMANGIOMAS**

Journal:	<i>Pediatric Dermatology</i>
Manuscript ID	PEDDERMJ-18-572
Manuscript Type:	Original Articles
Date Submitted by the Author:	20-Oct-2018
Complete List of Authors:	Abagge, Kerstin; Hospital de Clínicas - UFPR, Dermatologia Pediátrica Sandri, Camila; Hospital de Clínicas - UFPR, Dermatologia Pediátrica SAKAI, LUAN; Hospital de Clínicas - UFPR, Dermatologia Pediátrica MUSSATO, LUCAS; Hospital de Clínicas - UFPR, Dermatologia Pediátrica PETERLE, RICARDO; Hospital de Clínicas - UFPR, Dermatologia Pediátrica oliveira de carvalho, vania; Hospital de Clínicas - UFPR, Pediatria;
Keywords:	Hemangiomas/ vascular tumors, Therapy -topical

SCHOLARONE™  
Manuscripts