

# Tratamento de hemangioma da infância com maleato de timolol tópico

## *Treatment of infantile hemangioma with topical timolol maleate*

Otávio Augusto Pinto<sup>1</sup>, Isabela Guimarães Ribeiro Baeta<sup>2</sup>, Nayara Silveira Maia<sup>3</sup>, Thaís Braga Cerqueira<sup>1</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20160025

### RESUMO

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do Curso de Medicina. Universidade Federal de São João Del Rei. Divinópolis, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Médica Dermatologista. Professora Assistente. Universidade Federal de São João Del Rei. Divinópolis, MG – Brasil.

<sup>3</sup> Médica Generalista. Universidade Federal de São João Del Rei. Divinópolis, MG – Brasil.

**Introdução:** o hemangioma da infância é uma proliferação neoplásica benigna de células endoteliais, decorrente de um desequilíbrio na angiogênese. Atinge 10 a 12% das crianças com menos de ano de vida, sendo, portanto, o tumor mais comum da infância. O tratamento, geralmente, é expectante, mas são utilizados, em alguns casos, propranolol oral, corticosteroides, interferon alfa-2a, laserterapia, embolização, imunomoduladores e cirurgia. **Descrição do caso:** criança do sexo masculino com hemangioma em couro cabeludo de 3 cm de diâmetro. Utilizou-se maleato de timolol 0,5%, solução oftálmica, três gotas duas vezes ao dia na superfície da lesão, durante dois anos. Após um ano de tratamento, a lesão apresentava-se praticamente plana, com involução quase completa e alopecia residual. Nenhum efeito colateral foi observado durante o período de tratamento. **Discussão:** o hemangioma da infância possui amplo espectro clínico e graus variados de gravidade, o que torna o seu manejo difícil e controverso. Diante do alto número de efeitos colaterais descritos para os tratamentos convencionais, o timolol tópico tem se tornado excelente alternativa para os casos não complicados. **Conclusão:** o timolol tópico vem sendo uma nova opção terapêutica eficaz e desprovida de efeitos colaterais para o tratamento do hemangioma da infância, sendo capaz de acelerar sua involução e prevenir complicações. Entretanto, é necessário que sejam realizados estudos que padronizem a dosagem terapêutica mais segura e avaliem o real risco x benefício do uso do fármaco no tratamento desse tipo de tumor.

**Palavras-chave:** Hemangioma/terapia; Lactente; Pré-Escolar; Criança; Timolol.

### ABSTRACT

*Introduction:* Infantile hemangioma is a benign neoplastic proliferation of endothelial cells, resulting from an imbalance in angiogenesis. Reaches 10-12% of children under one year old, therefore it is the most common tumor of childhood. Treatment is usually expectant, but in some cases can be used oral propranolol, corticosteroids, interferon alpha-2a, laser therapy, embolization, immunomodulators and surgery. *Case report:* Male child with scalp hemangioma of 3 cm diameter. It was used eye drop solution of timolol maleate 0.5%, three drops, twice daily, on the surface of the lesion, during two years. After one year, it was almost plane and completely involuted with residual alopecia. No side effects were observed during the treatment. *Discussion:* Infantile hemangioma has a wide spectrum of clinical presentation and varying degrees of severity, which make it difficult and controversial management. Due to the high number of side effects reported for conventional treatments, topical timolol has become an excellent alternative for uncomplicated cases. *Conclusion:* Topical timolol has been an effective therapeutic option devoid of side effects for treatment of infantile hemangioma, being able to accelerate tumors involution and to prevent complications. Still, it is necessary studies to standardize the safest therapeutic dose and evaluate the actual risk-benefit ratio of timolol use in treatment of this tumor.

**Key words:** Hemangioma/therapy; Infant; Preschool; Child; Timolol.

#### *Instituição:*

Universidade Federal de São João Del Rei – Campus Centro-Oeste Dona Lindu Divinópolis, MG – Brasil

#### *Autor correspondente:*

Otávio Augusto Pinto  
E-mail: ap.otavio@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O hemangioma da infância é uma proliferação neoplásica benigna de células endoteliais, decorrente de um desequilíbrio na angiogênese. Atinge 10 a 12% das crianças com menos de um ano de vida, sendo, portanto, o tumor mais comum da infância.<sup>1,3</sup> A incidência, estimada por estudos nacionais, é de três a quatro casos em cada 100 nascidos vivos,<sup>2</sup> com evidente predileção por indivíduos do sexo feminino, prematuros e de pele clara.<sup>1,4</sup> Cerca de 80% dos casos apresentam lesões únicas e as regiões mais afetadas são cabeça e pescoço (60%) e tronco (25%).<sup>2</sup>

O hemangioma da infância, em geral, não é clinicamente perceptível ao nascimento. Porém, em 30 a 50% dos casos é possível observar sinal precursor, que se manifesta sob forma de mancha anêmica, eritematosa e/ou equimótica, de agrupamento de pápulas vermelho-vivo ou, ainda, de telangiectasias circundadas ou não por halo anêmico.<sup>1,2,5</sup> A partir da lesão inicial, o crescimento é acelerado, sendo mais de 90% dos hemangiomas bem evidentes ao final do primeiro mês de vida.<sup>1,2</sup>

O curso clínico do hemangioma demonstra uma fase de rápido crescimento, que dura, em geral, 6-10 meses, podendo se estender até o segundo ano de vida. Durante essa fase, a lesão vai se tornando mais eritematosa e violácea. Posteriormente, segue-se um período de estabilidade ou platô, que persiste por alguns meses, culminando em uma fase de involução lenta, que se inicia, em geral, entre 12 e 18 meses de vida.<sup>1,3,5-7</sup> Estima-se que a involução completa ocorra ao ritmo de 10% ao ano,<sup>2</sup> e lesões remanescentes após o 6º ano de vida cursam com alterações residuais, como telangiectasias, atrofia, cicatrizes e áreas de alopecia.<sup>5</sup>

O diagnóstico, na maioria dos casos, é clínico. No entanto, caso haja a necessidade de excluir diagnósticos diferenciais ou de avaliar tamanho, tipo e extensão da lesão, podem ser solicitados exames de imagem, tais como: ultrassonografia (US) com doppler; ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC).<sup>1,3</sup> A biópsia pode ser realizada para confirmação diagnóstica e para afastar tumores malignos. O antígeno *erythrocyte-type glucose transporter protein* (GLUT-1) foi descrito como um marcador imunohistoquímico específico do hemangioma da infância, sendo expresso em todas as suas fases evolutivas.<sup>1,3</sup>

A conduta expectante é recomendada na maior parte dos casos, sendo que apenas 10 a 20% dos hemangiomas demandam tratamento, geralmente realizado na fase proliferativa do tumor. Indicações para o tratamento

incluem: prevenir complicações alarmantes, como acometimento da visão, ulcerações, hemorragias, infecções e obstrução de vias aéreas, conduto auditivo e reto; e prevenir desfiguramentos permanentes e inestéticos.<sup>1,2,4,5,8</sup>

O tratamento deve sempre ser individualizado, levando em consideração o tamanho e localização das lesões, idade do paciente, estágio evolutivo do tumor e outros sintomas associados.<sup>1,2,4,5,8</sup> Tradicionalmente, podem ser adotadas várias opções terapêuticas para os casos de hemangioma da infância, entre as quais se incluem: corticosteroides, interferon alfa-2a, laserterapia, embolização, imunomoduladores, cirurgia e propranolol oral. Entretanto, nenhuma dessas opções é totalmente eficaz para todos os casos,<sup>5</sup> além de todas elas poderem cursar com efeitos colaterais em nível sistêmico.<sup>9,10</sup>

O relato a seguir descreve o tratamento de um caso de hemangioma da infância ulcerado com solução tópica de  $\beta$ -bloqueador, que vem sendo demonstrada como uma nova opção farmacológica de baixo custo, alta eficácia e praticamente sem efeitos colaterais no tratamento desse tipo de tumor.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Criança do sexo masculino, cinco meses de vida, foi levada pela mãe ao serviço de dermatologia devido a hemangioma em couro cabeludo. Mãe relatou que, cerca de um mês antes da consulta, havia surgido foco hemorrágico na superfície do tumor. Criança nasceu pré-termo e apresentou, já ao nascimento, mácula eritematosa precursora. Não havia realizado qualquer tipo de intervenção terapêutica para a queixa descrita e fazia uso de antibiótico oral prescrito pelo pediatra. Nenhuma comorbidade foi relatada. Ao exame dermatológico, exibia nódulo angiomatoso de cerca de 3 cm de diâmetro, com crosta central e pequeno foco hemorrágico na superfície (Figura 1). Mãe foi orientada a realizar curativo com compressa umedecida em soro fisiológico e a retornar em duas semanas.

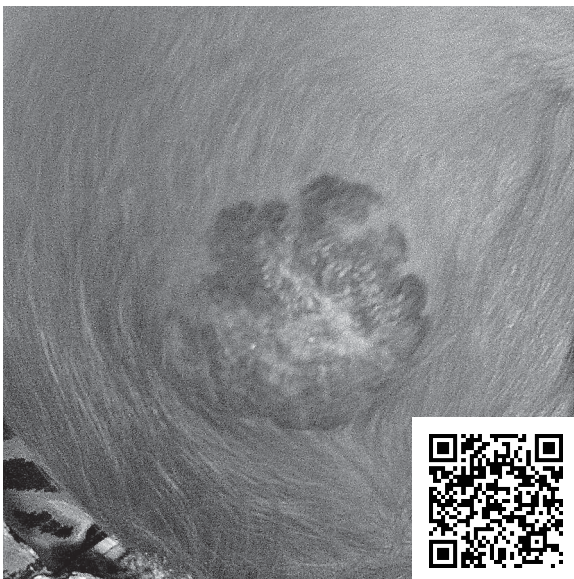
No retorno, a lesão demonstrou cicatrização completa, sem hemorragias. Devido à ausência de indicação para tratamento sistêmico, optou-se pelo uso de  $\beta$ -bloqueador tópico. O fármaco escolhido foi o maleato de timolol, 0,5%, solução oftálmica. Paciente iniciou tratamento com aplicação de três gotas da solução, duas vezes ao dia, na superfície da lesão, tendo sido avaliada ambulatorialmente nos meses subsequentes.

Já no 1º mês após início do tratamento, foi observada importante melhora do quadro e redução das

dimensões do hemangioma. No 3º mês, a lesão se encontrava bem menos elevada e com coloração violácea menos intensa (Figura 2).



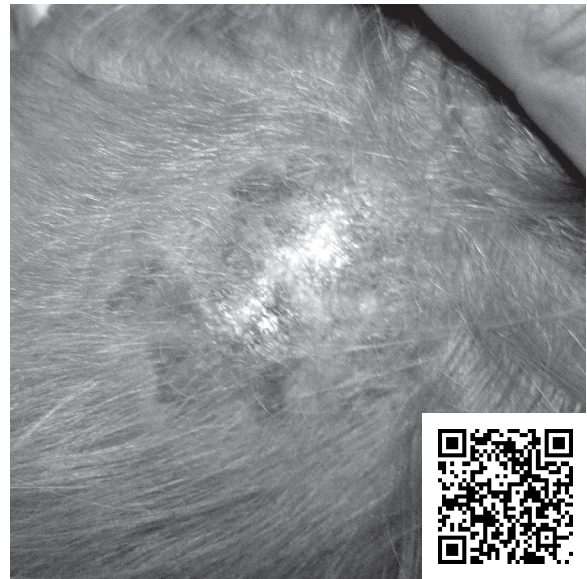
**Figura 1** - Hemangioma pré-tratamento.  
QR Code: Acesso à imagem colorida.



**Figura 2** - Hemangioma após 3 meses de tratamento com  $\beta$ -bloqueador tópico.  
QR Code: Acesso à imagem colorida.

Após 1 ano de tratamento, a lesão estava praticamente plana, com involução quase completa e alopecia residual (Figura 3). A conduta terapêutica foi mantida até a criança completar dois anos de vida, momento a partir do qual foi suspensa a solução e orientou-se

acompanhamento anual. Nenhum efeito colateral foi constatado durante todo o período de tratamento.



**Figura 3** - Hemangioma após 1 ano de tratamento com  $\beta$ -bloqueador tópico.  
QR Code: Acesso à imagem colorida.

## DISCUSSÃO

O hemangioma da infância possui amplo espectro clínico e graus variados de gravidade, o que torna o seu manejo difícil e controverso.<sup>5</sup> Por se tratar de tumor benigno e autolimitado, a conduta expectante é indicada para a maioria dos pacientes. Apenas 10 a 20% dos casos demandam intervenção farmacológica, entre os quais se incluem: os complicados por ulcerações, sangramentos e infecções; os que cursam com obstrução de vias aéreas, do conduto auditivo e do reto; os que podem comprometer a visão; e aqueles que provocam ICC ou que, ao involuírem, resultam em alterações permanentes e inestéticas na pele.<sup>1,5</sup> Várias opções terapêuticas já foram descritas, porém com poucos estudos prospectivos que comprovem a eficácia e segurança.<sup>5</sup>

Inicialmente, o tratamento convencional era realizado com o uso sistêmico ou intralesional de corticosteroides durante a fase proliferativa do tumor. Entretanto, desde 2008, após artigo publicado no *New England Journal of Medicine*<sup>11</sup> relatando o uso de propranolol para o tratamento de hemangioma da infância, esse fármaco vem sendo utilizado de forma rotineira em diversos serviços na condução de casos complicados.

Tanto os corticosteroides quanto o propranolol, todavia, podem cursar com efeitos colaterais importantes. No caso do uso oral de corticosteroides, já foram descritos: fácies cushingoide (71%), retardo de crescimento (35%), irritabilidade (29%), sintomas gástricos (21%) e infecção por *Candida sp.* (6%).<sup>3</sup> Além disso, hemangiomas perioculares tratados com injeção intralesional de corticosteroides podem cursar com elevação da pressão intraocular e oclusão de artéria central da retina.<sup>1,3,9</sup> Já o propranolol pode resultar em broncoespasmo, vasoespasmo, hipoglicemia, hipotensão, bradicardia grave, bloqueio cardíaco e insuficiência cardíaca congestiva.<sup>9,10</sup>

Os interferons alfa são tradicionalmente utilizados nos casos mais resistentes. No entanto, podem cursar com febre, irritabilidade, síndrome gripal, neutropenia, anemia e elevação de enzimas hepáticas. Além disso, foi relatado desenvolvimento de displasia espástica em até 20% dos casos tratados com esses fármacos.<sup>1,3</sup> Intervenções cirúrgicas podem ser complicadas por hemorragias e infecções, e imunomoduladores podem causar mielotoxicidade, hepatotoxicidade e neurotoxicidade.<sup>9,10</sup>

Suqin Guo e Nina Ni<sup>9</sup> descreveram pela primeira vez, em fevereiro de 2010, o uso de  $\beta$ -bloqueador tópico para o tratamento de hemangioma da infância em pálpebra superior de uma criança de quatro meses de vida. Foi utilizada solução oftálmica de maleato de timolol, 0,5%, com duas aplicações diárias de duas gotas na superfície do tumor, durante quatro meses, com alta eficácia e ausência de efeitos colaterais.<sup>9</sup> Posteriormente, outras publicações foram lançadas, sugerindo ser o  $\beta$ -bloqueador tópico uma alternativa segura e eficaz no tratamento do hemangioma da infância.<sup>4,6,8,10,12</sup> O mecanismo de ação do timolol no tratamento do hemangioma ainda não foi comprovado, mas sugere-se que vasoconstrição, diminuição da expressão de fatores de crescimento endotelial e indução de apoptose das células endoteliais possam ser fatores contribuintes.<sup>10</sup>

No caso relatado, o hemangioma não tinha indicação de terapia sistêmica ou cirúrgica, haja vista a localização no couro cabeludo e a resolução espontânea da ulceração e do sangramento iniciais. As justificativas para o uso de tratamento tópico com  $\beta$ -bloqueador foram diminuir a ansiedade da família e evitar a exposição da criança aos riscos da medicação sistêmica.

## CONCLUSÃO

Em acordo com o que vem sendo publicado na literatura, nossa experiência sugeriu ser o timolol tópico uma opção terapêutica eficaz e desprovida de efeitos colaterais para o tratamento do hemangioma da infância, com capacidade de acelerar a sua involução, prevenir complicações e diminuir o estresse psicossocial dos familiares. Apesar do quadro provavelmente autolimitado, acredita-se que o timolol tópico tenha aumentado a velocidade de regressão do tumor. Entretanto, é necessário que sejam realizados estudos randomizados e controlados que se destinem a padronizar a dosagem terapêutica mais segura e a avaliar o real risco x benefício do uso do fármaco no tratamento do hemangioma da infância.

## REFERÊNCIAS

1. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008. p. 1198-203.
2. Bonini FK, Bellodi FS, Souza EM. Hemangioma infantil tratado com propranolol. An Bras Dermatol. 2011 Aug;86(4):763-6.
3. Gontijo B, Silva CMR, Pereira LB. Hemangioma da infância. An Bras Dermatol 2003 nov-dez;78(6):651-73.
4. Weissenstein A, Straeter A, Villalon G, Bittmann S. Topical timolol for small infantile hemangioma: a new therapy option. Turk J Pediatr. 2012 Mar/Apr;54(2):156-8.
5. Serra AMS, Soares FMG, Cunha JAG, Costa IMC. Abordagem terapêutica dos hemangiomas cutâneos na infância. An Bras Dermatol 2010 June;85(3):307-17.
6. Santos AL, Batista GS, Sampaio MG, Sabbatini S. Hemangioma ulcerado tratado com timolol tópico: Um relato de caso. Resid Pediatr. 2014;4(2):68-72.
7. Albuquerque JC, Magalhães RA, Félix JA, Bastos MV, Fontenele JB, Trompieri NM, Felix FH. Treatment of children and adolescents with hemangioma using propranolol: preliminary results from a retrospective study. São Paulo Med J 2014;132(1):48-54.
8. 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. Exp Ther Med. 2013 Aug 6(2):388-90.
9. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. Arch Ophthalmol. 2010 Feb; 128(2):255-6.
10. Ni N, Langer P, Wagner R, Guo S. Topical timolol for periocular hemangioma: report of further study. Arch Ophthalmol. 2011 Mar;129(3):377-9.
11. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2649-51.
12. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. Arch Dermatol 2010 May;146(5):564-5.