Brasília, DF | Abril de 2026

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Nº 1.096

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Hemangioma Infantil

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a
fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra
é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Comitê Gestor
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Grupo Elaborador
Daniela Oliveira de Melo – Instituto Vértice - UNIFESP/Diadema
Bruna Bento dos Santos – Instituto Vértice - UNIFESP/Diadema
Cecília de Oliveira Carvalho Faria – Instituto Vértice - UNIFESP/Diadema
Gabrielle Ferrante Alves de Moraes – Instituto Vértice - UNIFESP/Diadema
Juliana Soprani – Instituto Vértice - UNIFESP/Diadema
Kerstin Taniguchi Abagge – Instituto Vértice - UNIFESP/Diadema
Stéfani Sousa Borges – Instituto Vértice - UNIFESP/Diadema
Izabella Barbosa de Brito – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS
Juliana Cordeiro Dias Rodrigues – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Revisão
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT
Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Marta da Cunha Lobo Souto Maior- Coordenadora Geral CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão
Marta da Cunha Lobo Souto Maior - CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei n° 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS n° 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE).

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de

urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por dezessete membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da SCTIE – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS, Conselho Nacional de Saúde – CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde – CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB, Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats e organização da sociedade civil, constituída há mais de 2 (dois) anos e atuante na área da respectiva especialidade ou patologia. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto n° 7.646/2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Hemangioma Infantil é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta versão do PCDT atualiza as recomendações sobre o cuidado de pacientes com hemangioma infantil, baseando-se na melhor evidência disponível.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 148ª Reunião da Conitec, realizada no dia 06 de fevereiro de 2026, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 09/2026, referente à proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hemangioma Infantil, recebeu 26 contribuições, no período de 25 de fevereiro de 2026 a 16 de março de 2026. Dentre os participantes, 13 (50%) eram familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 7 (26,9%) declararam-se interessados no tema, 4 (15,4%) eram profissionais de saúde, 1 (3,85%) representava organização da sociedade civil e 1 (3,85%) era paciente. Quanto ao sexo, 19 (73,1%) participantes eram mulheres cisgênero, 6 (23,1%) eram homens cisgênero e 1 (3,8%) era homem transgênero. A maioria (n=19; 73,1%) tinha entre 28 e 73 anos, enquanto 7 (26,9%) não informaram a idade. Em relação à cor/etnia, 12 (46,2%) se autodeclararam brancos, 11 (42,3%) pardos e 3 (11,5%) pretos. No que se refere à distribuição geográfica, 12 (46,2%) participantes residiam na região Sudeste, 10 (38,4%) na região Sul, 2 (7,7%) na região Nordeste e 2 (7,7%) na região Norte do Brasil. As principais formas de conhecimento da consulta pública foram amigos, colegas ou profissionais de trabalho (13; 50%), redes sociais (34,6%), associação/entidade de classe (2; 7,7%), Diário Oficial da União (3,85%) e e-mail (3,85%). De modo geral, a proposta do PCDT foi avaliada positivamente, sendo classificada como "muito boa" por 25 (96,15%) participantes e como "boa" por 1 (3,85%).

Em relação à pergunta "Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?", 24 (92,3%) participantes não apresentaram sugestões, enquanto 2 (7,7%) apresentaram comentários. Desses, apenas um propôs alteração no documento, enquanto o outro não se referia a modificações no texto. Já na pergunta "Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?", 20 (76,9%) participantes responderam "não" e 6 (23,1%) registraram contribuições adicionais. As contribuições recebidas foram analisadas, considerando as seguintes etapas: (i) leitura de todas as contribuições, (ii)

identificação e categorização das ideias centrais, (iii) discussão sobre as contribuições que sugeriam alterações no texto e (iv) adequação do texto do PCDT com base nas contribuições recebidas. Não houve envio de documentos anexos.

Após análise das contribuições, verificou-se que quatro diziam respeito a outro tema em Consulta Pública durante o mesmo período, sendo, portanto, desconsideradas. O Quadro I apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2026/cpntribuicao-cp-09-2026-pcdt-hemangioma-infantil.

Quadro I. Contribuições da Consulta Pública nº 09/2026 e respectivas respostas.

Contribuição	Resposta
Abordagem terapêutica	
"Desejo que pacientes tenham o maior número possível de medicamentos para seu tratamento"	Agradecemos as contribuições.
"Incorporar Outros medicamentos mais atuais que esse ao SUS, como primeira linha de tratamento"	Sugestão não acatada. O PCDT contempla os medicamentos incorporados ao SUS para o tratamento do hemangioma infantil. A incorporação de novos medicamentos necessita de avaliação da Conitec, conforme os requisitos legais e o fluxo de avaliação de tecnologias.
"O estabelecimento deste PCDT é uma conquista vital para as famílias brasileiras, pois o hemangioma infantil, embora comum, ainda é cercado de desconhecimento por muitos profissionais da saúde. A padronização das condutas no SUS é fundamental para evitar o diagnóstico tárdio e tratamento inadequado e garantir que a janela terapêutica ideal — preferencialmente entre a 4ª e a 6ª semana de vida — não seja perdida., Embora o protocolo represente um avanço importante, algumas medidas podem fortalecer sua implementação e garantir maior equidade no acesso ao cuidado., Padronização da apresentação farmacêutica do propranolol, Atualmente, em muitos serviços do SUS, o medicamento é disponibilizado apenas na forma de comprimidos, exigindo que familiares triturem e diluam a medicação em casa para administração em bebês., Essa prática pode gerar erros de dose e insegurança para as famílias, especialmente em contextos de menor letramento em saúde. Assim, recomenda-se que o protocolo destaque a necessidade de:, disponibilização de solução oral padronizada, ou, , , garantia de fórmulas magistrais seguras nas farmácias do SUS., , ,	Sugestão acatada parcialmente. Foi incorporado ao documento o fortalecimento das orientações relacionadas ao acolhimento psicossocial de pacientes e familiares, reconhecendo a relevância do impacto emocional do diagnóstico e a importância do suporte adequado neste aspecto. O seguinte trecho, já incluído no PCDT, foi reforçado: "O HI pode causar impactos estéticos e psicossociais significativos, resultando em prejuízos emocionais e sociais tanto para os pacientes quanto para seus responsáveis, com repercussões negativas na qualidade de vida de ambos. Já foi demonstrada associação entre a localização de hemangiomas em cabeça e pescoço e maior comprometimento da qualidade de vida. Além disso, pais de crianças com hemangiomas faciais desfigurantes podem apresentar reações como descrença, medo e luto,

Contribuição	Resposta
Essa medida reduziria riscos e promoveria maior segurança terapêutica. (...)" *"(...) Ampliação do acesso às terapias a laser, O protocolo reconhece o papel de tecnologias como laser PDL ou Nd:YAG para manejo de sequelas ou lesões residuais. Entretanto, esses procedimentos ainda estão concentrados em poucos centros especializados., Para reduzir desigualdades regionais, sugere-se que o documento considere mecanismos de garantia de acesso, como:, organização de fluxos de regulação assistencial,, , , garantia de Tratamento Fora do Domicílio (TFD) para crianças que necessitam da terapia,, , , ampliação progressiva da oferta em centros de referência. (...)"* *"(...) Inclusão estruturada de suporte psicossocial, O impacto emocional do diagnóstico de hemangioma infantil pode ser significativo para as famílias, especialmente quando as lesões estão localizadas na face ou em regiões sensíveis., Recomenda-se que o protocolo fortaleça a orientação para acolhimento psicossocial precoce, incluindo:, apoio às famílias no momento do diagnóstico,, , , acompanhamento psicológico quando necessário,, , , orientação sobre o curso natural da doença e as possibilidades terapêuticas., , , Essa abordagem contribui para reduzir a ansiedade familiar, fortalecer o vínculo com a equipe de saúde e melhorar a adesão ao tratamento., O PCDT de Hemangioma Infantil representa um avanço relevante na organização do cuidado pediátrico no SUS. Ao padronizar critérios diagnósticos, orientar o uso seguro de terapias e valorizar a atuação da Atenção Primária, o protocolo contribui para diagnóstico precoce, tratamento oportuno e prevenção de complicações., A incorporação das sugestões apresentadas — especialmente relacionadas à equidade no acesso ao tratamento, segurança na administração medicamentosa e suporte psicossocial às famílias — pode fortalecer ainda mais o impacto positivo desse protocolo na vida das crianças e de suas famílias., O Grupar-BR reafirma seu compromisso em colaborar com o SUS e com a Conitec na construção de políticas públicas que garantam cuidado integral, humanizado e baseado em evidências para todas as crianças brasileiras."*	especialmente durante a fase proliferativa da lesão e relatarem que as reações de terceiros contribuem para sentimentos de estigmatização social. Esses fatores também parecem interferir nas interações entre pais e filhos, ampliando o impacto psicossocial da condição no contexto familiar[12]. Esses efeitos, no entanto, ainda são pouco investigados e frequentemente subestimados na prática clínica. Neste sentido, é fundamental que os profissionais de saúde ampliem seu olhar para além dos aspectos clínicos, considerando também as necessidades emocionais e sociais dessas famílias, com a oferta de apoio adequado e encaminhamentos específicos quando necessário[47]. Em casos nos quais as sequelas da doença resultaram em marcas físicas, como desfigurações ou cicatrizes, influenciando negativamente o bem-estar psicossocial, o SUS disponibiliza atendimento psicológico por meio dos pontos de atendimento da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS)[48]." Em relação às demais contribuições, que tratam da padronização da apresentação farmacêutica do propranolol solução oral e dos mecanismos de garantia de acesso às terapias a laser, esclarece-se que tais aspectos dizem respeito à organização e à operacionalização da rede de atenção à saúde. Esses elementos extrapolam o escopo do PCDT, que se destina às recomendações de critérios diagnósticos e abordagens terapêuticas baseadas em evidências. Ressalta-se, ainda, que não há registro válido de propranolol na forma de solução oral junto à Anvisa.

Contribuição	Resposta
Outras considerações	
"A jornada das famílias que convivem com o hemangioma infantil evidencia que, para garantir os princípios do SUS — universalidade, integralidade e equidade — é necessário olhar além do tratamento medicamentoso e compreender todo o percurso do paciente no sistema de saúde., O processo geralmente começa nas primeiras semanas de vida, quando uma pequena mancha na pele do bebê cresce rapidamente e gera preocupação nas famílias. Nesse momento, a atenção primária e as equipes da maternidade têm papel essencial na identificação precoce e no encaminhamento adequado, garantindo tratamento dentro da janela terapêutica ideal., Outro desafio importante é o acesso a especialistas, especialmente para famílias que vivem longe de centros de referência. O uso da telessaúde pode contribuir para reduzir desigualdades regionais e facilitar o acompanhamento clínico., Durante o tratamento, muitas famílias enfrentam dificuldades na administração domiciliar do medicamento, especialmente quando precisam manipular comprimidos para uso em bebês. Nesse contexto, o apoio das equipes de saúde e do cuidado farmacêutico é fundamental para garantir segurança e orientação adequada., Mesmo após o término do tratamento medicamentoso, a jornada do paciente continua, pois a fase de involução da lesão pode durar vários anos. O acompanhamento longitudinal e o tratamento de possíveis sequelas são importantes para evitar impactos psicossociais no desenvolvimento da criança., O Grupar-BR reconhece o PCDT como um avanço importante para o SUS e reforça a necessidade de garantir sua implementação efetiva em todo o país, assegurando acesso a diagnóstico, tratamento, acompanhamento especializado e suporte às famílias, para que o direito à saúde seja plenamente garantido às crianças com hemangioma infantil."	Agradecemos as contribuições.

Deliberação Final

Os membros do Comitê de PCDT, presentes na 150ª Reunião da Conitec, realizada no dia 10 de abril de 2026, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hemangioma Infantil. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.097/2026. O tema será encaminhado para a decisão da Secretária da SCTIE/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.

Decisão

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE Nº 76, DE 1º DE SETEMBRO DE 2026

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hemangioma Infantil.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hemangioma Infantil.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral de Hemangioma Infantil, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas pcdt, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Hemangioma Infantil.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta nº 6, publicada no Diário Oficial da União nº41, de 1º de março de 2018, seção 1, pág. 58.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES
Secretário de Atenção Especializada à Saúde

FERNANDA DE NEGRI
Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO HEMANGIOMA INFANTIL

1. INTRODUÇÃO

As anomalias vasculares são divididas em duas grandes categorias, com base em características clínicas e celulares: malformações vasculares e tumores vasculares. Nessa classificação, o hemangioma infantil (HI) é o tumor vascular benigno pediátrico mais frequente, apresentando-se com uma história natural de proliferação precoce e involução espontânea[1,2]. Embora possa estar presente ao nascimento em alguns casos, o HI não é considerado uma anomalia congênita. Os hemangiomas congênitos são biologicamente e comportamentalmente distintos, já que estão presentes e completamente formados ao nascimento, não exibindo a fase proliferativa pós-natal característica do HI[3] e, portanto, não serão contemplados neste Protocolo.

Estima-se que o HI acometa de 4% a 5% dos recém-nascidos, embora a literatura descreva uma incidência de até 10%, especialmente em indivíduos de etnia caucasiana, bebês prematuros e com baixo peso ao nascer[4–6]. Diversos outros fatores de risco já foram associados ao desenvolvimento da doença, incluindo idade materna avançada, tabagismo e alcoolismo materno, fatores genéticos, pré-eclâmpsia, hipertensão e diabetes gestacional, sangramento vaginal gestacional, realização de biópsia de vilosidades coriônicas com gestação em curso, fertilização *in vitro*, amniocentese, tratamento com progesterona, gestação múltipla e parto cesáreo[4,7–10]. Além disso, o sexo feminino apresenta um risco três vezes maior de manifestar a doença em comparação ao sexo masculino[8]. No Brasil, essa predominância em meninas foi confirmada por dois estudos conduzidos nos anos 2006 e 2022[10,11].

A lesão do HI geralmente se manifesta ao nascimento ou, mais comumente, dentro das primeiras semanas de vida como uma lesão precursora (mancha vinhosa ou anêmica), progredindo por fases bem definidas: proliferação precoce, proliferação tardia, estabilização (fase platô) e, por fim, involução espontânea[10]. Do ponto de vista histológico, o HI é constituído por uma população celular heterogênea, composta por células-tronco, células endoteliais imaturas, pericitos e células mesenquimais, refletindo seu caráter proliferativo[12].

O HI é classificado de acordo com sua profundidade clínica (como superficial, profundo ou misto)[7,13], seu padrão de distribuição (como focal, multifocal, segmentar ou indeterminado) e o risco de sequelas e complicações, sua localização e tamanho da lesão (como alto ou baixo risco)[8]. Esses tumores vasculares benignos podem manifestar-se em qualquer parte do corpo, sendo que, aproximadamente 60% dos casos estão localizados na região da cabeça e pescoço, 25% no tronco e 15% nas extremidades[14]. Podem ocorrer também, embora menos frequentemente, em mucosas e outros órgãos, sendo o fígado o local extracutâneo mais comumente

acometido, especialmente quando há múltiplos hemangiomas cutâneos (cinco ou mais lesões)[4,5,7,15].

O HI pode estar associado a outras anomalias congênitas estruturais associadas, geralmente em hemangiomas extensos e segmentares, localizados na cabeça, pescoço e região lombossacral, sendo, nesses casos, indicada investigação complementar. Quando essas alterações envolvem o cérebro, anomalias de grandes vasos cerebrais e cervicais (como hipoplasia da artéria carótida interna, displasia ou ausência de ramos arteriais), coarctação de aorta ou outras anomalias cardíacas, olhos, esterno ou outros defeitos da linha média, o quadro é denominado de síndrome PHACES (do inglês, *Posterior fossa malformations, Hemangioma, Arterial anomalies, Coarctation of the aorta/Cardiac defects, Eye abnormalities, Sternal malformations*). Já quando envolvem a região lombossacral, perineal ou os membros inferiores, a condição é denominada síndrome LUMBAR (do inglês, *Lower body congenital infantile hemangiomas and other skin defects, Urogenital anomalies and ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformations and Arterial anomalies, Renal anomalies*), PELVIS (do inglês, *Perineal hemangiomas, External genital malformations, Lypomielomeningocele, Vesicorenal anomalies, Imperforate anus, Skin tags*) ou SACRAL (do inglês, *Spinal dysraphism, Anogenital anomalies, Cutaneous anomalies, Renal and urologic anomalies, Angioma, Lumbosacral localization*)[7,15–17].

Na maioria dos casos, o diagnóstico do HI é clínico, baseado na história clínica e no exame físico do paciente. Exames de imagem, como ultrassonografia (USG), ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) não são frequentemente realizados, mas podem ser úteis para apoiar o diagnóstico em casos complicados ou duvidosos, principalmente para descartar anomalias estruturais associadas[7,18]. Outra ferramenta de apoio diagnóstico descrita na literatura é o estudo anatomopatológico de biópsia da lesão com a utilização do marcador imunohistoquímico GLUT-1, que apresenta alta especificidade para o HI[7,19]. Do ponto de vista patológico, o GLUT-1 não é detectado em malformações vasculares ou outros tumores vasculares, sendo fortemente expresso nas células endoteliais dos HI em todos os estágios de desenvolvimento. Dessa forma, embora não faça parte da rotina diagnóstica, a análise imunohistoquímica pode auxiliar no diagnóstico diferencial e na caracterização evolutiva da lesão[3,4,6,20].

Estima-se que a maioria dos HI involuam espontaneamente e, portanto, exijam apenas o acompanhamento sistemático ("observação ativa"), em intervalos frequentes, durante as primeiras semanas e meses de vida, a fim de identificar alterações preocupantes[3,4,21,22]. Embora sejam autolimitados, uma minoria significativa de HI pode levar à formação de cicatrizes que afetam a aparência ou até mesmo causar desfiguração permanente após a involução[23,24]. Além disso, aproximadamente 10% dos casos podem cursar com graves complicações que requerem tratamento, como ulceração, comprometimento funcional, hipotireoidismo e obstrução das vias aéreas[4,7,19]. O tratamento precoce é fundamental para evitar complicações graves, o desenvolvimento de doenças psicossociais e danos irreversíveis[23]. As opções de tratamento para o HI incluem terapias sistêmicas, como o cloridrato de propranolol e corticoides, tópicas, intralesionais ou cirúrgicas[25]. Todas as terapias medicamentosas empregadas para o

tratamento do HI não possuem essa indicação aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), portanto, requerem cautela ao serem prescritas.

A Atenção Primária à Saúde (APS), como porta de entrada preferencial e ordenadora do cuidado na rede de atenção à saúde, exerce papel fundamental na promoção da saúde, na prevenção de doenças, na identificação de fatores de risco e na detecção precoce, oportunizando, desta forma, a promoção de intervenções oportunas e o encaminhamento adequado para o nível especializado de atenção à saúde quando necessário. O vínculo contínuo com os usuários e a atuação direta no território, princípios e diretrizes basilares da APS, possibilitam uma abordagem longitudinal e integral, favorecendo, por conseguinte, melhores desfechos terapêuticos e o prognóstico dos casos, além de fortalecer a coordenação do cuidado ao longo do tempo.

O presente Protocolo visa a estabelecer os critérios de diagnóstico, tratamento e monitoramento de indivíduos com HI, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). O público-alvo deste Protocolo são profissionais da saúde envolvidos no cuidado integral desses indivíduos, no âmbito da APS e da atenção especializada à saúde, bem como, gestores da saúde, com vistas a subsidiar as decisões clínicas e otimizar a qualidade do cuidado ofertado a esses pacientes.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no **Apêndice 1**. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no **Apêndice 2**.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

D18.0 Hemangioma de qualquer localização

4. DIAGNÓSTICO

Por se tratar de uma condição pouco conhecida por muitos profissionais é essencial promover o letramento e a educação sobre hemangioma, especialmente para profissionais da APS. Diante do diagnóstico, os pais ou responsáveis também devem receber todo o suporte e orientação necessária, tanto sobre o curso natural da doença e as opções de tratamento, quanto sobre os aspectos psicossociais[3,4,21,22].

4.1. Diagnóstico clínico

É fundamental que o profissional possa identificar e reconhecer marcadores de determinantes sociais como identidade de gênero, de raça, orientação sexual, etnia, questões laborais e iniquidades sociais e econômicas como os indicadores de saúde que podem contribuir ou desenvolver situações de agravos e condições de adoecimento.

Em bebês recém-nascidos, o HI geralmente não é identificável de forma imediata, manifestando-se clinicamente apenas nos primeiros dias ou semanas de vida. A lesão precursora pode manifestar-se como uma mancha vascular, telangiectasias, área de palidez, lesão superficial azulada ou com aspecto semelhante ao de uma equimose[7,8]. Seu desenvolvimento ocorre tipicamente nas primeiras semanas de vida, marcando a fase proliferativa precoce, caracterizada por rápida progressão da lesão, sobretudo nos primeiros 3 meses de idade. Nessa fase, as lesões tornam-se placas vermelhas túrgidas, quentes e de localização superficial ou profunda. Em geral, aproximadamente 80% do crescimento total ocorre nesse período. Hemangiomas profundos tendem a apresentar crescimento mais lento, atingindo seu pico por volta dos 5 meses de idade[7]. Após a fase inicial, o crescimento continua de forma mais lenta e gradual, configurando a fase de proliferação tardia, que pode estender-se até os 12 meses e, em alguns casos, sobrepor-se à fase seguinte, chamada de fase de platô. Esta última é caracterizada pela estabilização do crescimento e costuma ocorrer entre os 5 a 12 meses de idade. Então, a partir do primeiro ano de vida, a lesão inicia uma regressão espontânea e gradual, chamada de fase involutiva. Esse processo é mediado predominantemente por apoptose das células endoteliais e substituição progressiva por tecido fibroso e adiposo. A involução é geralmente concluída até os 4 anos de idade, embora possa se prolongar até os 10 anos ou mais em determinados casos[4,7,8,10].

Em geral, o diagnóstico confirmatório do HI é clínico, baseado na história e no exame físico do paciente, sempre que possível. Para isso, é importante que, na primeira consulta, sejam registrados o histórico perinatal, a idade de início e evolução proliferativa da lesão, regressão e eventuais complicações. O exame físico, realizado inicialmente e posteriormente a cada 1 a 3 meses, deve incluir sinais vitais, peso e altura, avaliação sistêmica e detalhamento das características da lesão, como localização, número de lesões, cor, tamanho, espessura, consistência e sinais de involução, informações que são fundamentais para orientar o diagnóstico, monitorar a progressão da doença e planejar a conduta terapêutica. Todavia, quando há suspeita, mas o diagnóstico não foi totalmente esclarecido, deve-se realizar exames laboratoriais complementares, principalmente exames de imagem e estudo anatomopatológico de biópsia, a fim de auxiliar na confirmação diagnóstica[4,7,8]. Ainda de maneira complementar, a avaliação oftalmológica pode ser empregada na investigação de possíveis anomalias estruturais associadas[8].

O **Quadro 1** apresenta a classificação do HI com base em seu padrão de distribuição, sua profundidade e seu risco de sequelas e complicações.

Quadro 1. Classificação dos tipos de hemangioma infantil

Tipo	Características clínicas
Distribuição	
Focal (ou localizado)	Lesões discretas e pequenas, em um único sítio anatômico e bem circunscritas
Segmentar	Lesões extensas, medindo, frequentemente, mais de 5 cm de diâmetro, que cobrem um determinado território anatômico do corpo (dermátomos ou linhas de desenvolvimento neuroectodérmico)
Indeterminado	Lesões não categorizadas como localizadas ou segmentares
Multifocal	Várias lesões focais envolvendo mais de um sítio anatômico
Profundidade	
Superficial	Lesões localizadas nas camadas superiores da pele, na epiderme e derme, com pouco ou nenhum envolvimento da gordura subcutânea e de cor vermelho-vivo, sendo pouco compressíveis à palpação
Profundo	Lesões que se estendem profundamente por toda a derme ou até o tecido subcutâneo, mais difusas e menos definidas. Apresentam-se como nódulos da cor da pele ou azulados, compressíveis, podendo apresentar telangiectasias em sua superfície e vasos de drenagem na periferia
Misto	Lesões que apresentam simultaneamente componentes superficiais e profundos
Risco	
Alto	Lesões que envolvem complicações com risco de morte; complicações como ulceração, desfiguração permanente, comprometimento funcional, envolvimento laríngeo, comprometimento hepático, hipotireoidismo ou anomalias estruturais associadas
Baixo	Lesões pequenas, bem localizadas e de crescimento limitado, que não levam a complicações e tendem a involuir espontaneamente

Fonte: Adaptado de Jung (2021), Toledo-Bahena *et al.* (2024), Katakam *et al.* (2023), Nina *et al.* (2006), Wang *et al.* (2021) e Diociaiuti *et al.* (2022)[4,7,8,11,13,19].

4.2. Diagnóstico laboratorial e de imagem

Embora a patogênese do HI ainda não tenha sido completamente elucidada, diferentes hipóteses têm sido propostas para explicar sua origem e desenvolvimento. Uma das principais delas propõe que as células pluripotenciais do HI têm origem embrionária, derivando das vilosidades coriônicas da placenta e se implantando na pele fetal por meio de embolização. Essa possível origem placentária é sustentada pela expressão de marcadores placentários no endotélio do HI, como o Transportador de Glicose-1 (GLUT-1, do inglês, *Glucose Transporter* 1), o receptor Fcγ, a merosina, o antígeno Lewis-Y e a iodotironina deiodinase tipo 3 (D3). No entanto, foi demonstrado que os perfis histoquímicos do HI e da placenta não são idênticos, com ausência de outros marcadores trofoblásticos típicos. Diante disso, outras explicações têm sido investigadas com o objetivo de substituir a teoria da origem placentária[5,7]. Entre as hipóteses mais atuais, destaca-se a desregulação dos processos de angiogênese e vasculogênese, caracterizada pela superexpressão de fatores pró-angiogênicos, como o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF, do inglês, *Vascular Endothelial Growth Factor*), o Fator de Crescimento Fibroblástico Básico (bFGF, do inglês, *Basic Fibroblast Growth Factor*), diversos microRNAs (miR-

130a, miR-15a, miR-205, miR-501 e miR-424) e o RNA longo não codificante (lncRNA, do inglês, *long non-coding RNA*), associada à redução de inibidores da proliferação celular e da apoptose. Essas moléculas atuam em vias de sinalização intracelular que levam, principalmente, à ativação do eixo Fosfoinositídeo 3-Quinase (PI3K, do inglês, *Phosphoinositide 3-kinase*)/Proteína Quinase B (AKT)/Alvo da Rapamicina em Mamíferos (mTOR, do inglês, *Mammalian Target of Rapamycin*), favorecendo a proliferação celular endotelial. Neste contexto, células pluripotenciais diferenciam-se em células endoteliais em uma proliferação anormal e desordenada. Ademais, esses fatores de crescimento endotelial vascular têm grande interação com os hormônios estrogênio e progesterona, o que pode contribuir para maior prevalência da doença no sexo feminino. Outra hipótese relevante em relação ao desenvolvimento da doença envolve a hipóxia tecidual como desencadeadora de neovascularização, especialmente em contextos de insuficiência placentária, pré-eclâmpsia, prematuridade e baixo peso ao nascer. A exposição à hipóxia estimula o Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa (HIF-1α, do inglês, *Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha*), que regula positivamente a expressão de diversos mediadores pró-angiogênicos, como o GLUT-1, o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 2 (IGF-2, do inglês, *Insulin-like Growth Factor 2*), a Metaloproteinase de Matriz 9 (MMP-9, do inglês, *Matrix Metalloproteinase* 9) e o VEGF-A, que apresentam níveis elevados no HI, particularmente durante a fase proliferativa. Essa hipótese é corroborada pela observação de que diversos fatores de risco para o desenvolvimento do HI estão frequentemente relacionados a estados hipóxicos[4,5,7,12]. É importante ressaltar que, dentre os mediadores citados nas hipóteses acima, destaca-se o GLUT-1, cuja expressão é específica do HI e não ocorre em outras anomalias vasculares, sendo amplamente utilizado como marcador imunohistoquímico para o diagnóstico diferencial[20]. A última hipótese envolve o sistema renina-angiotensina, no qual a angiotensina II estimula a proliferação de células endoteliais, sendo sua produção favorecida por níveis elevados de renina. Esses níveis são mais altos em bebês prematuros, crianças do sexo feminino e de cor branca e coincidem com a fase proliferativa do HI. A presença de receptores de angiotensina II e da sua enzima conversora no endotélio da lesão, além da expressão de catepsinas e quimase, que sugerem vias alternativas de produção de angiotensina II, reforçam essa hipótese. Esse mecanismo pode explicar a resposta de algumas lesões aos betabloqueadores, que inibem receptores β1-adrenérgicos renais e reduzem a liberação de renina, favorecendo a involução da lesão[4,5,7].

Exames complementares, como os de imagem e o estudo anatomopatológico de biópsia, apoiam o diagnóstico clínico em caso de dúvida quanto à natureza da lesão, além de serem utilizados na identificação de possíveis anomalias estruturais associadas em casos específicos. Em algumas situações, diferentes exames de imagem são utilizados em conjunto. Destaca-se que a obtenção de resultados confiáveis das investigações por imagem depende da experiência do operador e da cooperação dos pacientes na execução do exame[7].

Os seguintes exames podem ser empregados na investigação do HI:

Ultrassonografia

É usualmente a primeira modalidade de exame de imagem empregada na definição da localização anatômica, tamanho e profundidade da lesão, distribuição e densidade da vascularização e relação da lesão com estruturas adjacentes, além de auxiliar na diferenciação de malformações vasculares e outros tumores vasculares, sendo comumente recomendada para pacientes com menos de 6 meses de idade[4,7,26]. Este exame é útil como método de primeira linha, auxiliando na diferenciação de lesões comuns e na definição da conduta clínica, indicando se o caso pode ser acompanhado na APS ou se requer encaminhamento para atendimento especializado. Além disso, pode ser empregado no monitoramento da progressão da doença e na avaliação da resposta ao tratamento[21]. Trata-se de um exame de baixo custo, não invasivo, que não utiliza radiação ionizante e não requer sedação. Pode ser realizado com ou sem o uso do doppler, conforme a finalidade do exame. O doppler é indicado para triagem de HI hepático, especialmente em pacientes que apresentem cinco ou mais hemangiomas cutâneos, além de ser útil na diferenciação de hemangiomas ativos e em fase de involução[3,4,7,19].

O uso da USG para diferenciação de outros tumores vasculares, como os hemangiomas congênitos, o hemangioendotelioma kaposiforme, o tumor fibroso solitário vascularizado, os sarcomas de parte moles (raros em lactentes) e o carcinoma adrenocortical com invasão cutânea pode ser desafiador, já que todas essas lesões podem apresentar padrões semelhantes de alto fluxo ao doppler. Devido aos padrões semelhantes, a distinção entre as lesões apenas com a USG é muitas vezes insuficiente[21,27,28].

Em relação aos achados ultrassonográficos, a fase proliferativa é caracterizada pela presença de uma massa sólida, hipoecoica e heterogênea, com espaços sinusoidais císticos e vascularização de alto fluxo. Em geral, não há evidência de *shunt* arteriovenoso, exceto nos casos de HI hepático, em que esse tipo de derivação pode estar presente[3–5,8,21,26]. Já na fase de involução, observa-se redução do tamanho da lesão, aumento da ecogenicidade (devido ao aumento de tecido adiposo) e redução da densidade e do tamanho dos vasos sanguíneos[5,26]. O HI profundo pode se apresentar predominantemente hiperecoico desde seu estágio inicial[5].

Ressonância Magnética

O uso da RM se limita a casos específicos, como na definição da extensão e profundidade da lesão, suspeita de anomalias estruturais associadas, como a síndrome PHACES (identificação de hemangioma segmentar cervicofacial ou do couro cabeludo > 5 cm, anomalias cerebrovasculares, cardíacas, oculares e esternais), síndrome LUMBAR/SACRAL (identificação de hemangioma segmentar na prega glútea, períneo ou região lombossacral, frequentemente relacionados a disrafismo espinhal oculto, anomalias urogenitais, mielopatias, malformações ósseas e anorretais) ou síndrome PELVIS (identificação de hemangiomas perineais associados a anomalias genitais, lipomielomeningocele, malformações anorretais e do trato urinário), bem como quando a USG não foi conclusiva[7,8]. Seu uso é comumente reservado para pacientes com mais de 6 meses de idade.

Apesar da vantagem de não empregar radiação ionizante, a RM geralmente requer sedação devido à sua longa duração, motivo pelo qual não é recomendada rotineiramente na avaliação inicial. Como alternativa à sedação, há a técnica conhecida como "alimentar e envolver" (do inglês, *feed and swaddling*), na qual o bebê é alimentado imediatamente antes do exame e, em seguida, é enfaixado com um cobertor ou tecido. Essa abordagem visa a proporcionar sensação de conforto e segurança, favorecendo o relaxamento e o sono espontâneo durante o procedimento[5,7,8,21,29].

Os achados típicos do exame são vasos nutridores dilatados, intensidade de sinal variável nas sequências ponderadas em T1, geralmente isointensos em relação ao músculo, hiperintensos nas sequências ponderadas em T2 e presença de vazios de fluxo dentro e ao redor da lesão[5,8,30]. Além da recomendação condicional, sua aplicação na investigação do HI depende da sua disponibilidade nos serviços de saúde da região em que o paciente está sendo assistido.

Angiografia por Ressonância Magnética

Deve ser utilizada em casos específicos, quando há suspeita de síndrome PHACES (identificação de hemangioma segmentar cervicofacial ou do couro cabeludo > 5 cm, anomalias cerebrovasculares, cardíacas, oculares e esternais), para avaliação de estruturas como crânio, pescoço e mediastino/tórax, a fim de investigar anormalidades arteriais, anomalias intracranianas, hemangioma intracraniano, anomalias de vasos maiores ou artérias embrionárias persistentes. Pode também ser empregada na detecção de anormalidades da coluna inferior, como disrafismo, lipomielomeningocele, lipoma, medula espinhal presa ou vascular, bem como de anomalias gastrointestinais e geniturinárias[7,8,19,22]. Os achados típicos do exame são fluxo rápido e *blush* tumoral[4].

Tomografia Computadorizada

Assim como a RM, a TC é empregada para determinar a extensão da lesão ou na suspeita de anomalias estruturais associadas, como a síndrome PHACES (identificação de hemangioma segmentar cervicofacial ou do couro cabeludo > 5 cm, anomalias cerebrovasculares, cardíacas, oculares e esternais), síndrome LUMBAR/SACRAL (identificação de hemangioma segmentar na prega glútea, períneo ou região lombossacral, frequentemente relacionados a disrafismo espinhal oculto, anomalias urogenitais, mielopatias, malformações ósseas e anorretais) ou síndrome PELVIS (identificação de hemangiomas perineais associados a anomalias genitais, lipomielomeningocele, malformações anorretais e do trato urinário). Entretanto, esse exame envolve exposição dos pacientes à radiação ionizante, de modo que seu uso deve ser restrito a casos específicos, como quando a RM não está disponível ou na impossibilidade de sedação, não sendo recomendada como rotina[7].

Fibroscopia

Trata-se de um exame endoscópico das vias aéreas superiores, indicado em caso de distribuição do HI em barba (que envolve a região perioral, mentoniana, pré-auricular e cervical anterior) ou em caso de sintomas respiratórios superiores, a fim de investigar a presença de HI das vias aéreas[8,19].

Ecocardiografia

Utilizada, quando disponível, para avaliação adicional em casos com suspeita de anomalias estruturais associadas, como a síndrome PHACES (identificação de hemangioma segmentar cervicofacial ou do couro cabeludo > 5 cm, anomalias cerebrovasculares, cardíacas, oculares e esternais), especialmente na presença de hemangiomas extensos (> 5 cm de diâmetro) com padrão segmentar. Nesses casos, o exame visa a investigar possíveis anomalias do arco aórtico, como coarctação da aorta, ou outras anomalias cardiovasculares[4,8,19,21,22].

Estudo anatomopatológico de biópsia

O estudo anatomopatológico é útil para confirmar o diagnóstico em casos atípicos ou quando houver incerteza diagnóstica[7,19]. O marcador imunohistoquímico GLUT-1 apresenta alta especificidade para o HI, sendo útil no diagnóstico diferencial. Sua expressão é positiva tanto na fase proliferativa quanto na fase involutiva, e não está presente em malformações vasculares ou outros tumores vasculares (como os hemangiomas congênitos, hemangioendotelioma kaposiforme e angioma em tufo), sendo exclusiva do HI[7,8,20].

Os achados típicos do exame são crescimento de células endoteliais, formando massas bem delimitadas com pericitos circundantes (fase proliferativa) ou endotélio achatado e menor atividade mitótica, com tecido fibroso e adiposo substituindo os vasos (fase involutiva)[7,8]. No entanto, o marcador imunohistoquímico GLUT-1 não está disponível no SUS.

Perfil tireoidiano

A dosagem hormonal é útil em casos de HI hepático múltiplo, HI hepático ou cutâneo extenso, a fim de descartar hipotireoidismo[7,19]. Nesses casos, os testes de função tireoidiana costumam revelar níveis elevados do Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH, do inglês, *Thyroid Stimulating Hormone*) e níveis reduzidos de Triiodotironina (T3) livre, enquanto os níveis de Tiroxina (T4) livre geralmente permanecem dentro da faixa de normalidade ou discretamente alterados[5].

4.3. Diagnóstico diferencial

O HI deve ser diferenciado de malformações vasculares e outros tumores vasculares[8]. Para isso, é essencial a realização de uma anamnese detalhada e um exame físico minucioso, considerando que a história clínica do HI costuma ser bastante característica. Exames de imagem, como a USG e a RM, contribuem nos casos de dúvida diagnóstica e, quando necessário, o estudo anatomopatológico de biópsia com imunohistoquímica pode auxiliar na distinção[31].

O diagnóstico diferencial entre HI e malformações vasculares baseia-se em três critérios principais[22,31]:

- Idade de manifestação: presente ao nascimento nas malformações vasculares, enquanto os HI surgem após o nascimento ou nas primeiras semanas de vida;
- Fase proliferativa: característica dos HI, marcada por crescimento acelerado, diferentemente das malformações vasculares, que crescem de forma proporcional ao crescimento da criança; e
- Involução espontânea: observada nos HI, mas ausente nas malformações vasculares.

Quando compostas por um único tipo de vaso, as malformações vasculares são classificadas como simples. Já quando envolvem mais de um tipo de vaso, são denominadas combinadas. As malformações simples são classificadas de acordo com o vaso predominante em capilar, linfática, venosa ou arterial. As malformações combinadas, por sua vez, envolvem dois ou três tipos de vasos simultaneamente[31,32]. Quando estão presentes lesões precursoras, como manchas ou telangiectasias, é importante diferenciá-las de malformações capilares, equimoses traumáticas ou melanocitose dérmica, sendo a evolução clínica fundamental para essa distinção[7].

O diagnóstico diferencial dos HI e outros tumores vasculares incluem os tumores benignos, como os hemangiomas congênitos e os tumores *borderline*, como o hemangioendotelioma kaposiforme e o angioma em tufos[4]. Os hemangiomas congênitos apresentam-se como uma lesão sólida, vascularizada, mal delimitada, de coloração azul-avermelhada, com telangiectasias na superfície e, por vezes, halo pálido periférico. Estão totalmente desenvolvidos ao nascimento, não passando por fase proliferativa pós-natal, e se dividem em duas variantes: os hemangiomas congênitos de involução rápida (RICH, do inglês, *Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*) e os não involutivos (NICH, do inglês, *Non-involuting Congenital Hemangioma*). Já o hemangioendotelioma kaposiforme é um tumor localmente agressivo e apresenta-se como uma massa firme, vermelho-azulada, de crescimento rápido, mal delimitada, frequentemente localizada em extremidades, tronco, cabeça, pescoço ou retroperitônio, associada a púrpura, equimoses e linfedema. Tanto o hemangioendotelioma kaposiforme quanto o angioma em tufos estão associados ao fenômeno de Kasabach-Merritt (coagulopatia de consumo), diferentemente do HI, que não apresenta essa complicação, bem como apresentam perfil de infiltração de tecidos adjacentes[1,4,19,32].

Entre os tumores malignos a considerar estão o angiossarcoma, dermatofibrossarcoma protuberante, fibroblastoma de células gigantes,

fibrossarcoma infantil, rabdomiossarcoma, linfoma linfoblástico, coriocarcinoma, tumor maligno da bainha nervosa, neuroblastoma metastático, sarcomas, leucemia cutânea congênita, tumor neuroectodérmico primitivo periférico e carcinoma adrenocortical[7]. Em casos de lesões hepáticas sugestivas de HI, especialmente na ausência de manifestações cutâneas, é fundamental incluir no diagnóstico diferencial o hepatoblastoma e o neuroblastoma[19]. Os tumores malignos geralmente apresentam crescimento rápido e agressivo, além de infiltração tecidual[1].

O **Quadro 2** sintetiza as principais informações do diagnóstico diferencial em relação ao HI.

Quadro 2. Diagnóstico diferencial em relação ao hemangioma infantil

Categoria	Característica clínica	Tipo
Malformações vasculares	✅ Presentes ao nascimento ✅ Crescimento proporcional ❌ Sem involução espontânea	Malformações capilares, linfáticas, venosas e arteriais
Tumores benignos	✅ Presentes ao nascimento ❌ Sem fase proliferativa pós-natal	Hemangiomas congênitos (RICH e NICH)
Tumores *borderline*	✅ Associação ao fenômeno de Kasabach-Merritt ✅ Infiltração tecidual	Hemangioendotelioma kaposiforme e angioma em tufos
Tumores malignos	✅ Crescimento rápido e agressivo ✅ Infiltração tecidual	Angiossarcoma, dermatofibrossarcoma protuberante, fibroblastoma de células gigantes, fibrossarcoma infantil, rabdomiossarcoma, linfoma linfoblástico, coriocarcinoma, tumor maligno da bainha nervosa, neuroblastoma metastático, sarcomas, leucemia cutânea congênita, tumor neuroectodérmico primitivo periférico, carcinoma adrenocortical, hepatoblastoma (em casos de lesões hepáticas sem manifestação cutânea) e neuroblastoma (em casos de lesões hepáticas sem manifestação cutânea)

Legenda: RICH: *Rapidly Involuting Congenital Hemangioma* (Hemangioma Congênito de Involução Rápida); NICH: *Non-involuting Congenital Hemangioma* (Hemangioma Congênito Não Involutivo).
Fonte: Adaptado de *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (2025), Jung (2021), Toledo-Bahena *et al.* (2024), Diociaiuti *et al.* (2022), Hoeger *et al.* (2015), Sociedade Brasileira de Pediatria (2022) e Darrow *et al.* (2015)[1,4,7,19,22,31,32].

Do ponto de vista da distribuição das lesões, os HIs multifocais requerem diferenciação em relação à linfangioendoteliomatose multifocal, às síndromes de Bean e de Maffucci e à histiocitose de células de Langerhans. Do ponto de vista da profundidade das lesões, os HIs superficiais podem ser confundidos com angiomas em tufos, hemangioendotelioma kaposiforme, hemangiopericitomas ou angiossarcomas. Já os HI profundos devem ser diferenciados de glioma nasal, cisto

dermoide, miofibromatose infantil, neuroblastomas, neurofibromas plexiformes, pilomatricomas, lipomas e outros sarcomas[7,17].

O **Quadro 3** sintetiza as principais informações do diagnóstico diferencial em relação aos tipos de HI.

Quadro 3. Diagnóstico diferencial em relação aos tipos de hemangioma infantil

Tipo	Característica clínica	Diagnóstico diferencial
HI multifocal	✅ Múltiplas lesões focais ✅ Envolvimento de mais de um sítio anatômico	Linfangioendoteliomatose multifocal, síndromes de Bean/Maffucci e histiocitose de células de Langerhans
HI superficial	✅ Lesão na derme ✅ Fase proliferativa inicial	Angioma em tufos, hemangioendotelioma kaposiforme, hemangiopericitoma e angiossarcoma
HI profundo	✅ Lesão profunda na derme ou subcutânea ✅ Coloração azulada ou cor da pele	Glioma nasal, cisto dermoide, miofibromatose infantil, neuroblastomas, neurofibromas plexiformes, pilomatricomas, lipomas e sarcomas

Legenda: HI: hemangioma infantil.
Fonte: Adaptado de Toledo-Bahena *et al.* (2024) e Baselga *et al.* (2016)[7,17].

4.4. Complicações

No decurso do desenvolvimento do HI, parte dos pacientes pode apresentar complicações que comprometem tanto a estética quanto funções fisiológicas, tais como desfiguração permanente, deficiência visual e auditiva, úlceras teciduais locais, hemorragias, infecções e danos nas vias aéreas[33]. A classificação do HI quanto à sua extensão e localização permite prever o risco de complicações, sequelas e recidivas[10]. Hemangiomas de crescimento acelerado e difuso, em qualquer localização, podem resultar em complicações[34]. Alterações clínicas relevantes devem ser investigadas, com o intuito de antecipar possíveis manifestações e adotar intervenções precoces que possam preveni-las ou interrompê-las. As possíveis complicações locais incluem ulceração e desfiguração. Já as sistêmicas incluem comprometimento funcional, envolvimento laríngeo, comprometimento hepático e hipotireoidismo[26].

A ulceração constitui a complicação mais comum do HI, com uma incidência de 10% a 30% dos casos, ocorrendo principalmente entre o 4º e 8º mês de vida e podendo provocar dor, sangramento e infecções secundárias. Frequentemente leva à formação de cicatrizes, com potencial risco de desfiguração permanente. As regiões mais acometidas incluem cabeça, pescoço, axilas, regiões perioral e anogenital. Entre os fatores clínicos de risco, destacam-se hemangiomas segmentares e extensos, com tamanho superior a 5 cm[3,7,8,12,26].

As sequelas cosméticas são observadas em aproximadamente 46% a 69% dos casos não tratados, sendo mais prevalentes em pacientes com maior faixa etária e especialmente em hemangiomas do tipo misto, localizados em áreas centrais da

face, periorais, auriculares, nariz, parótida ou tronco (tórax e região mamária), podendo gerar impacto psicossocial. Hemangiomas nasais e labiais apresentam regressão lenta e muitas vezes incompleta, enquanto os da região parotídea, frequentemente extensos, tendem a persistir por mais tempo do que os demais. As alterações residuais mais comuns incluem telangiectasias (36% a 84%), tecido fibroadiposo residual (47% a 68%), pele redundante (16%), anetodermia (33%) e cicatrizes (5% a 13%)[7,22,26].

O comprometimento funcional pode ocorrer nos primeiros 2 a 3 meses de vida, especialmente quando os hemangiomas afetam regiões críticas. Hemangiomas palpebrais ou perioculares podem obstruir o eixo visual e levar ao risco de ambliopia, astigmatismo, estrabismo, proptose, fechamento incompleto das pálpebras, oclusão do ducto lacrimal e até lesão do nervo óptico. Hemangiomas localizados nas narinas ou nos condutos auditivos podem causar obstrução respiratória ou auditiva. Além disso, lesões na região labial ou em vias aerodigestivas podem dificultar a alimentação, enquanto hemangiomas cervicais extensos podem restringir a mobilidade do pescoço, resultando em torcicolo posicional[8,26].

Hemangiomas com distribuição em áreas de risco para envolvimento laríngeo, como região em barba, cervicofacial, oral ou faríngea, devem ser avaliados quanto à possibilidade de acometimento subglótico, paraglótico ou intratraqueal. Nesses casos, há risco elevado de obstrução das vias aéreas, com manifestações clínicas como estridor bifásico, rouquidão e tosse seca[8,26].

O comprometimento hepático é uma complicação potencialmente grave do HI. Hemangiomas hepáticos multifocais (hemangiomatose hepática) podem evoluir com insuficiência cardíaca de alto débito devido à presença de múltiplos *shunts* arteriovenosos intra-hepáticos. Já os hemangiomas hepáticos difusos estão associados à hepatomegalia acentuada, podendo levar à síndrome compartimental abdominal, com comprometimento da ventilação e risco de desfecho letal. Além disso, esses hemangiomas difusos podem causar insuficiência renal, decorrente da compressão da veia renal ou do comprometimento da veia cava inferior[8].

O desenvolvimento do hipotireoidismo tem relação com a superexpressão da enzima D3 nas células endoteliais da lesão, induzida por fatores de crescimento, como o Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF, do inglês, *Fibroblast Growth Factor*), que leva à inativação dos hormônios tireoidianos pela conversão de T4 em T3 reverso e T3 em diiodotirosina (T2). Esse mecanismo resulta em uma condição de deficiência hormonal conhecida como hipotireoidismo consumptivo, frequentemente refratário aos esquemas convencionais de reposição hormonal, mas geralmente transitório, com resolução espontânea à medida que o hemangioma involui. Essa complicação pode estar associada a HI hepático múltiplo ou a hemangiomas hepáticos ou cutâneos extensos[4,5,7,8].

As anomalias estruturais associadas, como a síndrome PHACES, embora não constituam uma complicação direta do HI, são consideradas de alto risco e podem resultar em desfechos graves. A síndrome caracteriza-se por HI segmentar extenso (geralmente > 5 cm de diâmetro), localizado na face, couro cabeludo ou pescoço. Nesses casos, podem estar presentes anomalias arteriais (como aneurismas cerebrovasculares ou acidente vascular cerebral), observadas em até 90% dos pacientes, anomalias cardíacas (como coarctação da aorta), presentes em cerca de

67% dos casos, além de alterações oculares e defeitos da linha média, como fenda esternal ou rafe supraumbilical)[4,21].

4.5. Critérios de encaminhamento para um especialista ou centros de referência

É essencial que os profissionais da APS possam identificar e iniciar o cuidado seguro do HI. Ao identificar pacientes de alto risco, como os que apresentam anomalias estruturais associadas e complicações, é importante o encaminhamento oportuno a especialistas clínicos, preferencialmente em Centros de Referência, a fim de garantir a avaliação especializada e o início precoce do tratamento. Assim, os profissionais da APS são fundamentais no reconhecimento precoce de casos de alto risco de HI, preferencialmente até o primeiro mês de idade e, no máximo, antes dos 3 meses, para que a avaliação e a intervenção especializadas sejam realizadas em tempo hábil[4,8].

A Pontuação de Encaminhamento para Hemangioma Infantil (IHReS, do inglês, *Infantile Hemangioma Referral Score*) é um instrumento validado, confiável e de fácil aplicação, desenvolvido por um comitê de especialistas e testado por pediatras e clínicos gerais. Seu objetivo é apoiar a tomada de decisão quanto ao encaminhamento adequado e oportuno dos pacientes à atenção especializada[35].

Recomenda-se que os profissionais de saúde da APS utilizem o IHReS como instrumento de triagem na avaliação inicial de todos os pacientes diagnosticados com HI[7,8,35]. Sua versão traduzida para o português está disponível gratuitamente online[36] e pode ser consultada no **Material Suplementar** deste Protocolo. Trata-se de um questionário dividido em duas partes (A e B) e composto por 12 perguntas do tipo "sim" ou "não". O escore avalia critérios como localização de risco, tamanho da lesão, número de lesões, crescimento acelerado, comprometimento funcional, risco de cicatriz permanente, presença de complicações e de anomalias estruturais associadas. De acordo com a Parte A, a presença de qualquer um dos seguintes critérios indica encaminhamento imediato para atendimento especializado: complicações ou risco potencial, como ulceração, comprometimento visual, dificuldade de alimentação ou estridor; localização da lesão em áreas críticas, como face central e/ou orelhas, região mamária (no sexo feminino) ou linha média lombossacral; tamanho da lesão ≥ 4 cm (focal ou segmentar); ou ter número de hemangiomas ≥ 5. Caso todas as respostas da Parte A sejam negativas, deve-se aplicar a Parte B, que consiste em uma tabela de três parâmetros pontuados: localização (3 pontos para face não central ou 2 pontos para pescoço, zona de fralda ou couro cabeludo), tamanho do maior hemangioma (3 pontos se ≥ 1 cm na face não central ou 2 pontos se entre 2 cm e 4 cm em outra região) e idade do paciente lactente/crescimento do hemangioma (3 pontos se idade < 2 meses ou 2 pontos se idade ≥ 2 e ≤ 4 meses com crescimento evidente do hemangioma nas 2 últimas semanas). Uma soma ≥ 4 pontos também indica a necessidade de encaminhamento para avaliação especializada, enquanto uma pontuação < 4 pontos indica monitoramento, com acompanhamento ambulatorial e reavaliação a cada visita[37].

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse PCDT todos os pacientes com suspeita ou diagnóstico clínico (que pode ser complementado por exames de imagem ou estudo anatomopatológico de biópsia com marcador específico) do HI.

Para o tratamento medicamentoso, cirúrgico e com laser serão incluídos os pacientes que apresentem pelo menos um dos seguintes critérios:

- acometimento de via aérea ou trato gastrointestinal;
- acometimento de estrutura com risco de dano funcional ou cosmético permanente;
- presença de dor ou sangramento;
- insuficiência cardíaca de alto débito decorrente de hemangioma;
- hemangioma cutâneo extenso ou de rápido crescimento;
- hemangioma ulcerado; ou
- presença de número de hemangiomas maior ou igual a 5.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Devem ser excluídos deste Protocolo pacientes adultos, com idade igual ou superior a 18 anos. Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação aos medicamentos recomendados neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento preconizado.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Os corticoides eram o tratamento de primeira linha até 2008, quando Léauté-Labrèze *et al.*[38] relataram pela primeira vez a eficácia do medicamento cloridrato de propranolol, um betabloqueador[38]. Atualmente, o cloridrato de propranolol oral é o tratamento de primeira linha para o tratamento do HI em fase proliferativa que requer tratamento sistêmico[4,7,21]. Em casos de contraindicação ou resposta ineficaz, a terapia com outro betabloqueador, como o atenolol, ou ciclos curtos de corticoides sistêmicos pode ser considerada[4,14,21]. Tratamentos não medicamentosos incluem abordagens cirúrgicas e laser. Em situações clínicas específicas, como lesões associadas a risco de morbidade ou mortalidade, a intervenção cirúrgica imediata pode ser indicada[4,21,39]. Já a laserterapia pode ser empregada em HI superficiais e pequenos que persistem após o tratamento medicamentoso ou durante a fase de involução[4,7].

7.1. Tratamento não medicamentoso

Considerando que o HI é um distúrbio autolimitante, lesões pequenas, sem complicações e localizadas em áreas não críticas, geralmente, não requerem intervenção medicamentosa. Nesses casos, adota-se a conduta de "observação ativa", que consiste em acompanhamento clínico cuidadoso durante as primeiras semanas e meses de vida, sem intervenção imediata. Esse acompanhamento deve incluir reavaliações frequentes, especialmente entre 1 e 3 meses de idade, quando o crescimento do hemangioma é mais acelerado, a fim de orientar a conduta médica[4,7,21]. É recomendado que sejam obtidas fotografias comparáveis para documentar o estado do hemangioma em cada consulta de acompanhamento[4,21,22]. Nesse contexto, é fundamental orientar adequadamente os pais ou responsáveis pelo paciente sobre a evolução natural da doença, incluindo o tempo estimado para regressão da lesão, o risco de complicações e a probabilidade de sequelas cosméticas residuais[8].

Caso a regressão da lesão seja completa, o tratamento de eventuais sequelas cosméticas é possível com a utilização de cirurgia ou laser[19]. Em situações específicas, essas modalidades também podem ser utilizadas como adjuvantes às terapias medicamentosas, de forma a auxiliar na eficácia do tratamento, já que apresentam diferentes mecanismos de ação. Entretanto, não são recomendadas como tratamento de primeira linha para HI[4,7].

Embora o tratamento cirúrgico não seja, em geral, a primeira linha de abordagem, há situações clínicas específicas em que pode ser considerado. Entre essas, destacam-se os casos de hemangiomas complicados por ulceração, aqueles que comprometem funções ou estruturas vitais, como obstrução das vias aéreas ou comprometimento do eixo visual, cuja gravidade pode demandar intervenção imediata, e lesões localizadas em regiões de relevância cosmética, com risco de cicatrização inadequada ou potencial para desfiguração[7,39,40]. Ainda, há circunstâncias em que a excisão cirúrgica pode ser considerada em hemangiomas que não apresentam resposta ou quando há contraindicação a qualquer terapia medicamentosa[12].

O laser de corante pulsado (PDL, do inglês, *Pulsed Dye Laser*) de comprimento de onda de 595 nm é um dos tipos de lasers mais frequentemente empregados no tratamento do HI, sendo indicado em casos específicos[7,40,41]. Sua ação baseia-se na fototermólise seletiva, mecanismo que permite a destruição específica dos vasos sanguíneos, com preservação das estruturas teciduais adjacentes[40]. Uma meta-análise conduzida por Chen *et al.*, que incluiu 1.426 pacientes, sendo 284 tratados com cloridrato de propranolol oral associado ao PDL e 1.142 tratados apenas com PDL, mostrou que a combinação das terapias foi significativamente mais eficaz na redução do tamanho da lesão e no clareamento da cor da pele do que o laser isolado. O *odds ratio* de 5,09 (IC 95%: 3,04–8,54; p<0,00001) indicou que as chances de resposta terapêutica foram aproximadamente cinco vezes maiores com a terapia combinada em comparação ao PDL isolado. Apesar disso, a heterogeneidade moderada (I^2=58%) entre os estudos sugeriu variações nos protocolos e critérios de avaliação, limitando a robustez das conclusões, o que requer cautela na interpretação da magnitude do efeito[42]. As contraindicações ao seu uso envolvem

hemangiomas profundos, infecções cutâneas ativas e dermatoses fotoagravadas[8] e os possíveis eventos adversos compreendem dor, ulceração, cicatrizes atróficas e pigmentação[4].

Outra opção de laser é a Granada de Ítrio-Alumínio dopada com Neodímio (Nd:YAG, do inglês, *Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet*), com comprimento de onda de 1064 nm. Devido à sua maior penetração na pele, é capaz de atingir vasos sanguíneos mais profundos e de maior calibre, sendo útil no tratamento de tumores espessos. Desse modo, o uso combinado dos lasers PDL e Nd:YAG pode ser empregado como complemento ao tratamento inicial com PDL, potencializando os resultados estéticos, com eficácia e boa tolerabilidade. Entretanto, por apresentar menor especificidade pelo cromóforo-alvo, o Nd:YAG está associado a um risco aumentado de dano térmico aos tecidos adjacentes, o que pode levar à formação de cicatrizes[8,40,43]. Já o laser Nd:YAG de frequência dobrada (532 nm), conhecido como Fosfato Titânio-Potássio (KTP, do inglês, *Potassium Titanyl Phosphate*), apresenta absorção mais seletiva pela oxiemoglobina, sendo usado no tratamento de hemangiomas superficiais, com menor risco de dano térmico aos tecidos adjacentes[44–46]. Existem diversos protocolos de aplicação da terapia a laser[7] e a indicação desta modalidade terapêutica deve ser adaptada conforme a disponibilidade aos equipamentos no SUS e experiência dos profissionais. Além disso, apesar de amplamente citado na literatura, o tratamento a laser pode demandar muito tempo e apresentar custos elevados[4,7,42].

Neste Protocolo, a abordagem cirúrgica e a terapia a laser são recomendadas como possíveis opções de tratamento não medicamentoso para HI selecionados e, no caso do laser, conforme sua disponibilidade. A indicação deve ser individualizada, considerando idade do paciente, tamanho e localização anatômica da lesão, presença de complicações, risco de desfiguração ou formação de cicatrizes, taxa de crescimento ou involução no momento do diagnóstico, além da análise dos riscos, benefícios e da viabilidade de acesso ao tratamento. A avaliação e decisão deve, preferencialmente, ser conduzida por médico especialista com expertise clínica no cuidado do HI, especialmente em pacientes lactentes[21,40].

O HI pode causar impactos estéticos e psicossociais significativos, resultando em prejuízos emocionais e sociais tanto para os pacientes quanto para seus responsáveis, com repercussões negativas na qualidade de vida de ambos. Já foi demonstrada associação entre a localização de hemangiomas em cabeça e pescoço e maior comprometimento da qualidade de vida. Além disso, pais de crianças com hemangiomas faciais desfigurantes podem apresentar reações como descrença, medo e luto, especialmente durante a fase proliferativa da lesão e relatarem que as reações de terceiros contribuem para sentimentos de estigmatização social. Esses fatores também parecem interferir nas interações entre pais e filhos, ampliando o impacto psicossocial da condição no contexto familiar[12]. Esses efeitos, no entanto, ainda são pouco investigados e frequentemente subestimados na prática clínica. Neste sentido, é fundamental que os profissionais de saúde ampliem seu olhar para além dos aspectos clínicos, considerando também as necessidades emocionais e sociais dessas famílias, com a oferta de apoio adequado e encaminhamentos específicos quando necessário[47]. Em casos nos quais as sequelas da doença resultaram em marcas físicas, como desfigurações ou cicatrizes, influenciando negativamente o bem-estar psicossocial, o SUS disponibiliza atendimento

psicológico por meio dos pontos de atendimento da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS)[48].

7.2. Tratamento medicamentoso

Ainda que a maioria dos HI não necessite de intervenção ativa devido ao seu curso clínico autolimitado e à involução espontânea, existem situações específicas em que o tratamento medicamentoso se torna necessário. Isso ocorre especialmente quando o hemangioma está localizado em áreas que podem comprometer funções vitais, como a região periocular, ponta nasal, lábio, pavilhão auricular ou mama, ou ainda quando provoca dor ou complicações. Além disso, o tratamento medicamentoso é indicado quando o hemangioma pode resultar em formação de cicatrizes e desfiguração, como no envolvimento facial (nariz, perioral, bochecha e orelha) ou em casos de síndromes associadas (PHACES, LUMBAR/SACRAL ou PELVIS)[7,8].

É importante destacar que todas as alternativas medicamentosas disponíveis atualmente no Brasil para o tratamento do HI não possuem uso previsto em bula. A seleção da terapia medicamentosa para a doença é determinada por fatores como a idade, a fase de crescimento da lesão, sua localização e tamanho, as complicações associadas, além do potencial impacto psicossocial percebido tanto para os pais quanto para a criança em estágios posteriores da vida[8].

O cloridrato de propranolol oral é, atualmente, o tratamento de primeira linha recomendado para o HI, especialmente em fase proliferativa, que requer tratamento sistêmico. É classificado como um betabloqueador não seletivo e pode ser administrado em regime ambulatorial. Sua utilização é indicada quando há risco à vida ou à função de órgãos, presença de ulceração, possibilidade de desfiguração ou cicatrizes permanentes, anomalias estruturais associadas ou impacto psicossocial significativo. O tratamento deve ser iniciado preferencialmente entre a 4ª e 6ª semana de vida, no início da fase proliferativa, a fim de prevenir o surgimento de alterações cutâneas permanentes ou complicações[7,8,49]. Em casos de hemangiomas ulcerados, recomenda-se inicialmente uma abordagem conservadora, com cuidado local da ferida, incluindo desbridamento suave, curativos apropriados, aplicação de pomadas de barreira, limpeza com solução salina, além do controle da dor com analgésicos e da prevenção ou tratamento de infecções secundárias[32]. Como a ulceração geralmente ocorre durante a fase proliferativa, terapias sistêmicas que controlem o crescimento podem ser consideradas, caso a resposta ao tratamento conservador seja insatisfatória. Nesses casos, deve-se considerar o uso do cloridrato de propranolol, preferencialmente em doses mais baixas[19,50].

O cloridrato de propranolol está disponível no SUS somente na forma farmacêutica comprimido. Sua formulação em solução oral foi aprovada pelas agências reguladoras *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) em março e abril de 2014, respectivamente, tornando-se o primeiro medicamento usado especificamente para o tratamento do HI[41,51–53]. Em 2018, a solução oral de propranolol foi avaliada pela Conitec, com recomendação

desfavorável à incorporação, tendo em vista que o preço proposto pelo demandante não justificava os possíveis benefícios da incorporação de outra apresentação farmacêutica[54]. Na prática clínica, existe a possibilidade de manipular o medicamento como solução oral. Contudo, a dispensação de formas magistrais não é amplamente disponibilizada pelo SUS e não é recomendada no âmbito deste Protocolo, em razão da ausência de padronização e controle de qualidade equivalentes aos produtos industrializados. Adicionalmente, não foram identificadas, até o momento, evidências na literatura científica que respaldem a eficácia e a segurança das fórmulas magistrais.

O **Quadro 4** descreve o procedimento de diluição e administração do comprimido de cloridrato de propranolol para pacientes lactentes ou com dificuldades em deglutir comprimidos.

Quadro 4. Preparo da diluição do cloridrato de propranolol 10 mg ou 40 mg para administração em pacientes lactentes ou com dificuldades em deglutir comprimidos

Antes do preparo	**Passo 1:** Separe uma colher dosadora ou seringa oral limpa que será utilizada para administração do medicamento.
	Passo 2: Cubra a superfície de preparo (mesa ou bancada), previamente higienizada, com um pano limpo ou um papel toalha novo.
	Passo 3: Higienize as mãos com água e sabão, secando-as por completo com toalha ou pano limpo.
Preparo e administração	**Passo 4:** O comprimido de cloridrato de propranolol pode possuir um revestimento que dificulta a dissolução completa. Desta forma, o preparo exige triturar o comprimido antes da diluição. Com um triturador limpo ou entre duas colheres limpas, triture cuidadosamente o comprimido de cloridrato de propranolol 10 mg ou 40 mg até obter um pó fino, descartando qualquer possível resíduo de revestimento.
	Passo 5: Dilua todo o conteúdo triturado em 10 mL (para comprimido de 10 mg) ou em 40 mL (para comprimido de 40 mg) de água filtrada ou soro fisiológico em um recipiente, misturando bem. Neste momento, não utilize leite materno ou fórmula infantil, a fim de permitir melhor visualização da homogeneização da suspensão.
	Passo 6: Utilize uma colher dosadora ou seringa oral para administrar o volume correspondente à dose prescrita: ● **Para 0,5 mg:** administrar 0,5 mL; ● **Para 1 mg:** administrar 1 mL; ● **Para 2 mg:** administrar 2 mL; ● **Para 3 mg:** administrar 3 mL.
	Passo 7: Após a administração da dose, adicione mais uma pequena quantidade de líquido (água filtrada, leite materno ou fórmula infantil) à colher dosadora ou seringa oral utilizada e administre novamente, a fim de garantir que todo o medicamento seja ingerido.
Cuidados Especiais	● Prepare a solução imediatamente antes do uso e não a armazene para posterior reutilização;

	● Não é recomendado utilizar mamadeiras ou frascos para diluição, pois parte do medicamento pode aderir às paredes internas, comprometendo a administração da dose correta; ● Evite ambientes úmidos e com correntes de ar durante o preparo; ● Caso o paciente cuspa ou vomite durante a administração ou não tome todo o medicamento, recomenda-se **não** administrar outra dose antes da próxima dose programada.

Fonte: Adaptado de Hospital Alemão Oswaldo Cruz (2016), Universidade Federal da Grande Dourados (2023) e Instituto do Coração (2016)[55–57].

Ressalta-se que a diluição do comprimido de cloridrato de propranolol com fracionamento de dose apresenta dois pontos críticos. O primeiro diz respeito ao risco de subdose ou sobredose, uma vez que o comprimido pode não se dissolver completamente em água e as partículas permanecerem em suspensão, o que impede a retirada de um volume que corresponda com precisão à dose desejada. Nesse cenário, pode-se administrar menos do que o necessário ou, em uma situação mais preocupante, um volume maior que o indicado[58]. Portanto, essa prática exige máxima cautela. O segundo ponto refere-se ao medicamento diluído que sobra após o uso e não deve ser armazenado ou reutilizado. O recomendado é que o descarte seja feito de maneira apropriada e ambientalmente segura, não devendo ser despejado na pia ou no vaso sanitário[59,60].

Outra alternativa de tratamento medicamentoso sistêmico é o atenolol, um outro betabloqueador. Pode-se utilizar o atenolol em contextos onde o cloridrato de propranolol não é acessível ou há contraindicação ao seu uso[7]. Uma revisão sistemática recente de 2023, que envolveu sete estudos, demonstrou que a terapia com atenolol pode ser considerada uma alternativa ao cloridrato de propranolol devido à sua eficácia semelhante e ao risco reduzido de eventos adversos[14]. Outra revisão sistemática da Cochrane incluiu um estudo comparativo entre o cloridrato de propranolol oral e o atenolol oral, não identificando diferenças estatisticamente significativas em relação ao desfecho de depuração da lesão, o que corrobora a evidência de eficácia clínica semelhante entre os dois fármacos[61]. Uma terceira revisão sistemática, que incluiu cinco estudos, também concluiu que ambas as terapias demonstraram eficácia comparável no tratamento, porém, o atenolol apresentou um perfil de segurança mais favorável em comparação ao cloridrato de propranolol[25]. Em relação aos eventos adversos, o atenolol foi associado a um menor risco de broncoespasmo e hipoglicemia[8]. No entanto, ressalta-se que o atenolol é aprovado em bula somente para uso adulto[62], não há apresentação de atenolol adequada à dose pediátrica e que há um menor volume de evidências sobre o uso do atenolol comparado ao de propranolol.

Historicamente, os corticoides eram utilizados como terapia de primeira linha para o tratamento do HI, apesar da variabilidade e frequência dos eventos adversos associados ao seu uso[25]. A partir de 2008, foram substituídos pelo cloridrato de propranolol, em razão da superioridade demonstrada em termos de eficácia e perfil de segurança. Desde então, diversos estudos têm corroborado esses achados, consolidando seu uso como primeira terapia de escolha[39,61,63–65]. No entanto, os corticoides sistêmicos permanecem como uma alternativa terapêutica válida nos casos em que os betabloqueadores são contraindicados, mal tolerados ou não apresentam eficácia no tratamento de hemangiomas complicados. Em casos de ulceração, pode ser considerada a possibilidade do tratamento combinado de

cloridrato de propranolol e corticoides, tendo em vista que, embora ambos os fármacos apresentem eficácia semelhante quando utilizados isoladamente, sua associação pode proporcionar um efeito sinérgico, potencializando a resposta terapêutica e acelerando o processo de cicatrização[7,8,31]. A injeção intralesional de corticoides, especialmente a triancinolona e a betametasona, constitui uma estratégia terapêutica para lesões pequenas e focais, permitindo administração local e minimizando a absorção sistêmica[66]. Sobretudo, independentemente da forma farmacêutica empregada, o uso desses agentes deve ser restrito ao menor tempo necessário para controle clínico, com monitoramento rigoroso de possíveis eventos adversos.

Ainda dentre as alternativas medicamentosas sistêmicas, a literatura científica descreve sobre a vincristina e o sirolimo. A vincristina é indicada como última opção de tratamento em HI com alto risco de complicações. Por se tratar de um agente quimioterápico e apresentar um perfil de segurança que envolve eventos adversos potencialmente graves[7,12,40], deve ser administrada em ambiente hospitalar. Portanto, seu uso não é preconizado neste Protocolo, destinado às orientações para o âmbito ambulatorial. A alfainterferona, embora já tenha sido empregada como terapia para HI, deixou de ser utilizada nos últimos anos devido aos seus significativos eventos adversos[7,12], não sendo, portanto, recomendada neste Protocolo. Quanto ao sirolimo, seu uso como alternativa terapêutica no HI é descrito em algumas diretrizes[7,8,19], contudo, as evidências disponíveis ainda são limitadas pela predominância de estudos observacionais e pequenas amostras (**Apêndice 1**). Ainda, o número de ensaios clínicos é reduzido, além de não incluírem comparadores ativos e apresentarem curto tempo de seguimento, reforçando a necessidade de estudos mais robustos e de longo prazo, especialmente voltados ao HI. Assim, este Protocolo também não recomenda o uso de sirolimo no tratamento do HI.

O maleato de timolol, uma abordagem tópica, enquadra-se no grupo de betabloqueadores, assim como o cloridrato de propranolol e o atenolol, e é uma opção viável no tratamento de HI focais e superficiais, em pacientes que não toleram ou apresentam contraindicações aos tratamentos sistêmicos, auxiliando na redução de cicatrizes desfigurantes. Destaca-se que essa terapia tópica é apresentada apenas na forma farmacêutica de solução oftálmica[7,8]. Apesar de seu potencial terapêutico, as evidências disponíveis apresentam limitações metodológicas, sendo necessários estudos mais robustos para confirmar sua eficácia e segurança a longo prazo, segundo a síntese de evidências conduzida para essa finalidade (**Apêndice 1**). O maleato de timolol não é recomendado por este Protocolo.

Em síntese, neste Protocolo, para o tratamento medicamentoso de pacientes com HI com indicação de terapia sistêmica, recomenda-se o uso do cloridrato de propranolol como primeira opção. Em casos de contraindicações, ocorrência de eventos adversos relevantes ou ineficácia terapêutica, pode-se considerar a substituição pelo atenolol. Ainda, na ausência de resposta clínica satisfatória ou diante de contraindicações aos tratamentos previamente mencionados, recomenda-se como alternativa terapêutica o emprego dos corticoides, respeitando os limites de tempo e dose definidos neste Protocolo.

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de

problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis eventos adversos. A integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

7.2.1. Medicamentos

- **Cloridrato de propranolol:** comprimidos de 10 mg e 40 mg;
- **Prednisona:** comprimidos de 5 mg e 20 mg;
- **Fosfato sódico de prednisolona:** solução oral de 1 mg/mL e 3 mg/mL.

7.2.2. Esquemas de administração

Os esquemas de administração dos medicamentos recomendados neste Protocolo estão descritos a seguir:

- **Cloridrato de propranolol:** 2 a 3 mg/kg, por via oral, divididos em 2 a 3 doses diárias, com intervalo de 8 a 12 horas entre as doses. Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose mais baixa, ajustada conforme as condições clínicas do paciente. Para recém-nascidos prematuros, com idade pós-concepcional inferior a 45 semanas, com baixo peso ao nascer (menor que 2,5 kg), presença de comorbidades, tendência à hipoglicemia, lesões graves (incluindo suspeita ou diagnóstico de síndrome PHACES), ulceração extensa ou progressiva, a dose inicial deve ser de 0,5 mg/kg, preferencialmente em ambiente hospitalar. Já para bebês a termo, com idade pós-concepcional superior a 45 semanas, com peso normal ao nascer e alimentação estabelecida com ganho ponderal satisfatório, recomenda-se iniciar com 1 mg/kg, sendo possível realizar em regime ambulatorial. A dose deve ser titulada de forma gradual, por meio de incrementos de 0,5 mg/kg, com intervalos mínimos de 24 horas ou semanalmente, até atingir a dose máxima requerida. O medicamento deve ser administrado durante ou imediatamente após a alimentação, a fim de minimizar o risco de hipoglicemia. Os pais ou responsáveis devem receber instruções por escrito sobre a administração do medicamento[4,7,8,19,21,22,26,40,41,67,68]. Em pacientes com

HI ulcerado, recomenda-se considerar o início do tratamento com uma dose mais baixa (≤ 1 mg/kg/dia)[50]. Embora a duração mínima de tratamento recomendada seja de 6 meses, o período máximo pode variar entre 6 e 24 meses, devido à ausência de consenso na literatura que defina um tempo ideal. As diretrizes mais recentes recomendam, em média, a manutenção do tratamento até os 12 meses de idade, com o objetivo de reduzir o risco de recidiva. No entanto, alguns pacientes podem necessitar de um tempo de tratamento ainda mais prolongado[4,7,8,21,22,31,69].

- **Prednisona ou fosfato sódico de prednisolona:** 2 a 3 mg/kg, por via oral, em dose diária única no período da manhã. A duração do tratamento pode variar desde ciclos mais longos, mantendo a dose completa por 4 a 12 semanas seguida de redução gradual lenta até a conclusão da terapia entre 9 a 12 meses de idade, a ciclos mais curtos, de 1 a 6 semanas, com múltiplos ciclos intermitentes, se necessário[4,7,8,12,21,40,69].

Nota: Em pacientes alérgicos ou intolerantes à proteína do leite de vaca, recomenda-se verificar a presença de derivados do leite ou risco de contaminação nas formulações disponíveis comercialmente.

O **Quadro 5** sintetiza as principais informações sobre os medicamentos recomendados neste Protocolo.

Quadro 5. Principais informações sobre os medicamentos recomendados para o tratamento do hemangioma infantil neste Protocolo

Medicamento	Linha de tratamento	Via de administração	Dose	Mecanismo de ação	Indicação
Cloridrato de propranolol	Primeira linha	Oral	2 a 3 mg/kg em 2 a 3 doses diárias e intervalo de 8 a 12 horas entre as doses. Iniciar com 0,5 a 1 mg/kg, conforme a condição clínica do paciente, e aumentar gradualmente em 0,5 mg/kg em intervalos mínimos de 24 horas ou semanalmente. Manter o tratamento, em média, até os 12 meses de idade	Betabloqueador	Hemangiomas em fase proliferativa (risco à vida ou função de órgãos, ulceração, risco de desfiguração/cicatrizes, anomalias estruturais associadas)
Corticoide (prednisona ou fosfato sódico de prednisolona)	Segunda linha	Oral	2 a 3 mg/kg em dose diária única no período da manhã por 4 a 12 semanas e redução gradual até 9 a 12 meses de idade (ciclo longo) ou por 1 a 6 semanas, com múltiplos ciclos intermitentes	Anti-inflamatório	Contraindicação ou ineficácia terapêutica do cloridrato de propranolol

Fonte: Adaptado de Jung (2021), Toledo-Bahena *et al.* (2024), Katakam *et al.* (2023), Harter *et al.* (2019), Diociaiuti *et al.* (2022), Krowchuk *et al.* (2019), Hoeger *et al.* (2015), Panduro *et al.* (2019), Sociedade Brasileira de Pediatria (2022), Cheirif-Wolosky *et al.* (2019), Zheng *et al.* (2022), Léauté-Labrèze *et al.* (2015), Fernández Faith *et al.* (2021), Zheng *et al.* (2013), Carvalho *et al.* (2016) e Sebaratnam *et al.* (2021)[4,7,8,12,19,21,22,26,31,40,41,49,50,67–69].

7.2.3. Contraindicação

Além de hipersensibilidade aos fármacos ou a qualquer componente da fórmula, os medicamentos preconizados por este Protocolo apresentam as seguintes contraindicações ao seu uso:

- **Cloridrato de propranolol:** As contraindicações absolutas incluem: hipotensão arterial grave, bradicardia sintomática, insuficiência cardíaca descompensada, choque cardiogênico, bloqueio cardíaco de 2º ou 3º grau, asma brônquica ativa, broncoespasmo recorrente e distúrbios graves da circulação arterial periférica (fenômeno de Raynaud grave). As contraindicações relativas incluem: síndrome do nó sino-atrial, feocromocitoma não tratado (com um antagonista do receptor alfa-adrenérgico), hipoglicemia ou risco aumentado (jejum prolongado ou reservas contrarregulatórias restritas) e uso concomitante de outros betabloqueadores ou medicamentos bradicardizantes[3,7,41,70].

- **Prednisona (forma farmacêutica comprimido):** pacientes com infecções sistêmicas por fungos[71].

- **Fosfato sódico de prednisolona (forma farmacêutica solução oral):** pacientes com infecções fúngicas sistêmicas ou infecções não controladas[72].

7.2.4. Critérios de interrupção

Os critérios de interrupção dos medicamentos preconizados por este Protocolo são:

- **Cloridrato de propranolol:** Na eventualidade de o paciente apresentar ingestão alimentar reduzida, como em casos de enfermidade, episódios de vômito ou jejum, a administração do medicamento deve ser temporariamente suspensa até a retomada adequada da alimentação, a fim de evitar hipoglicemia[7]. Além disso, a interrupção do tratamento deve ser considerada a critério médico, caso sejam identificados eventos adversos ou sinais de intolerância ao medicamento que comprometam o bem-estar do paciente, como em episódios de bronquite obstrutiva[22,31,70]. Recomenda-se a interrupção do tratamento quando a resposta clínica cessar em termos de redução da lesão[16]. A interrupção do tratamento deve ser realizada de forma gradual, uma vez que a suspensão abrupta pode levar ao recrescimento da lesão, também conhecido como crescimento rebote[22,31,69,70]. Nesse contexto, embora o propranolol seja eficaz na maioria dos casos, estima-se que aproximadamente 10 a 25% dos HI apresentem novo crescimento após a interrupção da terapia medicamentosa. Entre os principais fatores preditivos de recidiva estão a interrupção do tratamento antes dos 9 meses de vida, sexo feminino, localização da lesão na cabeça e pescoço, hemangiomas de padrão de distribuição segmentar e profundos. Nesses casos, o risco de recrescimento é menor quando a interrupção do tratamento ocorre após os

12 meses de idade. Se necessário, deve-se considerar o reinício do ciclo terapêutico[7,8,69].

- **Corticoides (prednisona ou fosfato sódico de prednisolona):** A interrupção do tratamento deve ser considerada a critério médico, caso sejam identificados eventos adversos ou sinais de intolerância ao medicamento que comprometam o bem-estar do paciente. A interrupção do tratamento deve ser sempre realizada de forma gradual, especialmente após terapias prolongadas. Em casos de uso contínuo por períodos mais longos, a redução da dose deve ocorrer de maneira lenta e progressiva, preferencialmente com a conclusão da terapia entre os 9 e 12 meses de idade[71,72].

8. MONITORAMENTO

Antes do início do tratamento com cloridrato de propranolol, é imprescindível realizar uma avaliação clínica prévia, incluindo anamnese detalhada para exclusão de reatividade brônquica, hipoglicemia conhecida ou bradiarritmias, bem como exame físico completo com ênfase na aferição de sinais vitais, avaliação dos sistemas cardiovascular e respiratório, palpação dos pulsos periféricos e estado nutricional[7,8,41]. Em pacientes assintomáticos e sem antecedentes cardiovasculares, não é necessária investigação cardiológica complementar extensa. O eletrocardiograma é indicado apenas na presença de fatores de risco, como histórico familiar de cardiopatia congênita ou arritmia, histórico de doenças do tecido conjuntivo materna, episódios de perda de consciência e frequência cardíaca abaixo do normal para a idade do paciente. O ecocardiograma, por sua vez, deve ser reservado para pacientes com frequência cardíaca anormal, presença de sopros cardíacos ou quando houver suspeita clínica de síndrome PHACES. A mensuração da glicemia pré-tratamento é indicada em casos de recém-nascidos prematuros, baixo peso ao nascer, retardo de crescimento, histórico de má aceitação alimentar, pacientes diabéticos dependentes de insulina ou episódios prévios de hipoglicemia[4,8,17,40,41].

Em bebês a termo saudáveis, idade pós-concepcional superior a 45 semanas, com peso normal ao nascer, alimentação estabelecida com ganho ponderal satisfatório e adequado suporte familiar ou social, o início do tratamento com cloridrato de propranolol pode ser realizado em ambiente ambulatorial, de forma gradual, sem necessidade de monitoramento contínuo. Por outro lado, em casos de prematuridade, idade pós-concepcional inferior a 45 semanas, baixo peso ao nascer (< 2,5 kg), presença de comorbidades, tendência à hipoglicemia, lesões graves (incluindo suspeita ou diagnóstico de síndrome PHACES), ulceração extensa ou progressiva ou ausência de suporte familiar/social adequado, o tratamento deve ser realizado em ambiente hospitalar, com internação de ao menos 3 dias. Durante a fase de introdução, que deve ser realizada de forma gradual, recomenda-se o monitoramento da frequência cardíaca, pressão arterial e glicemia no momento da primeira administração, bem como a cada 30 a 60 minutos por 2 a 4 horas após a dose inicial e após cada ajuste posológico[7,8,41].

Recomenda-se que a resposta ao tratamento de HI com cloridrato de propranolol seja avaliada dentro de até 1 mês após o início da terapia. Na ausência de resposta clínica, deve-se reconsiderar o diagnóstico, com atenção para possíveis diagnósticos diferenciais[7,19]. O monitoramento clínico deve ser realizado mensalmente até que se observe regressão evidente do hemangioma, com o objetivo de avaliar a necessidade de continuidade ou ajuste do tratamento, conforme apropriado. Após esse período, as avaliações podem ser realizadas a cada 3 meses ou com maior frequência em casos de ulceração ou lesões faciais extensas[7,41]. Ao longo do tratamento, recomenda-se a reavaliação clínica a cada 2 a 3 meses para ajuste da dose conforme o crescimento ponderal, no entanto, caso a resposta clínica ao medicamento seja adequada, a manutenção da dose pode ser considerada, mesmo com o aumento de peso[8]. Exames de imagem, como a USG, podem ser utilizados como complemento no monitoramento da resposta terapêutica, quando necessário, especialmente em casos viscerais ou de difícil avaliação clínica[3,7,27].

Para HI superficiais, a resposta ao tratamento medicamentoso pode ser monitorada clinicamente por meio da Escala Visual Analógica (VAS, do inglês, *Visual Analogue Scale*), considerando parâmetros como cor, diâmetro máximo e espessura da lesão. Cada um desses critérios é pontuado de 0 a 3, sendo 0 = nenhuma alteração, 1 = leve melhora, 2 = melhora moderada e 3 = resolução completa. Os escores VAS devem ser avaliados durante o tratamento e no último acompanhamento[4]. Ademais, recomenda-se que os pais ou cuidadores realizem o registro fotográfico da evolução da lesão, a fim de auxiliar na identificação de possíveis crescimentos desproporcionais. As lesões devem ser fotografadas no momento do diagnóstico, durante o acompanhamento e aos 3 e 6 meses após a interrupção do tratamento, com o objetivo de permitir comparações ao longo do tempo[4,7].

Durante o uso dos medicamentos preconizados por este Protocolo, é essencial o monitoramento clínico regular para identificação e cuidado de possíveis eventos adversos. Os pais ou responsáveis devem ser orientados quanto à vigilância de sinais clínicos sugestivos de eventos adversos durante o tratamento medicamentoso. Deve-se enfatizar a importância de respeitar rigorosamente a posologia prescrita e os intervalos entre as doses, evitando duplicações ou administrações fora do horário estabelecido[4,8].

Os principais eventos adversos de cada medicamento são:

- Cloridrato de propranolol: as reações mais comuns incluem fadiga ou lassitude (cansaço extremo), frequentemente transitórias, além de manifestações cardiovasculares como bradicardia, extremidades frias e fenômeno de Raynaud. Também podem ocorrer distúrbios do sono com pesadelos relacionados ao sistema nervoso central. Entre as reações incomuns, observam-se distúrbios gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreias. As reações raras compreendem vertigem, trombocitopenia e diversas alterações cardiovasculares, como piora da insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco, hipotensão postural (que pode estar associada à síncope) e exacerbação de claudicação intermitente. No sistema nervoso central, podem ocorrer alucinações, psicoses, confusão e alterações de humor. Também são relatadas alterações dermatológicas, como púrpura, alopecia, reações cutâneas psoriasiformes, agravamento da psoríase e

exantema. Outras manifestações incluem parestesias (neurológicas), olhos secos e distúrbios visuais (oculares), além de broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou histórico de queixas asmáticas, em alguns casos com desfecho fatal. Por fim, reações muito raras incluem hipoglicemia, especialmente em neonatos, lactentes, crianças, idosos, pacientes em hemodiálise, em uso de terapia antidiabética concomitante, em jejum prolongado ou com doença hepática crônica[70].

- Prednisona ou fosfato sódico de prednisolona: geralmente, os eventos adversos podem ser atenuados com doses menores. Os efeitos tóxicos podem ocorrer com todas as formulações de corticoides, mas ocorrem com maior frequência com uso prolongado ou em doses elevadas (ultrapassando 8 mg/dia). Dentre as reações comuns destacam-se, no trato gastrintestinal, aumento do apetite, dispepsia, úlcera péptica com risco de perfuração e hemorragia, pancreatite e esofagite ulcerativa. No sistema nervoso, podem ocorrer irritabilidade, fadiga e insônia. Complicações oftálmicas incluem catarata, glaucoma, exoftalmia e infecções oculares secundárias por fungos ou vírus. No sistema endócrino, há possibilidade de redução da tolerância à glicose, manifestação de diabete melito latente, aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos e, com altas doses, hipertrigliceridemia, podendo resultar em plasma leitoso[71,72]. Pode ocorrer debilidade e perda de massa muscular[7]. Os efeitos imunossupressores da corticoterapia sistêmica são bem conhecidos, incluindo maior risco de infecções, redução da contagem de linfócitos B e T e resposta vacinal diminuída. Além disso, seu uso prolongado e doses mais elevadas podem levar à síndrome de Cushing[3,4,8,26]. Reações dermatológicas alérgicas locais também são observadas, apesar de incomuns[71,72].

O **Quadro 6** apresenta um resumo dos eventos adversos associados a cada medicamento.

Quadro 6. Eventos adversos associados ao uso dos medicamentos cloridrato de propranolol e corticoides

Evento Adverso	Tratamento medicamentoso	
	Cloridrato de propranolol	**Prednisona ou fosfato sódico de prednisolona**
Bradicardia	✅Comum	❌Não ocorre
Alterações cardiovasculares	⚠️Raro (piora da insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco, hipotensão postural [com síncope])	❌Não ocorre
Extremidades frias	✅Comum	❌Não ocorre
Fenômeno de Raynaud	✅Comum	❌Não ocorre
Broncoespasmo	⚠️Raro (pode ocorrer em casos de asma brônquica)	❌Não ocorre
Distúrbios endócrinos	❌Não ocorre	✅Comum (síndrome de Cushing, redução da tolerância à lactose, hiperglicemia, diabetes latente)

Evento Adverso	Tratamento medicamentoso	
	Cloridrato de propranolol	**Prednisona ou fosfato sódico de prednisolona**
Hipoglicemia	⚠ Raro (maior risco em neonatos, lactentes, crianças, idosos, pacientes em hemodiálise, em uso de terapia antidiabética concomitante, em jejum prolongado ou com doença hepática crônica)	❌ Não ocorre
Distúrbios gastrointestinais	⚠ Incomum (náusea, vômito, diarreia)	✅ Comum (aumento do apetite, dispepsia, úlcera péptica, pancreatite, esofagite ulcerativa)
Alterações neuropsiquiátricas	⚠ Raro (alucinações, psicoses, confusão, parestesia)	❌ Não ocorre
Alterações de humor	⚠ Raro	✅ Comum (irritabilidade)
Distúrbios do sono	✅ Comum (pesadelos)	✅ Comum (insônia)
Fadiga	✅ Comum	✅ Comum
Alterações musculares	⚠ Raro (exacerbação de claudicação intermitente)	✅ Comum (perda de massa muscular)
Distúrbios cutâneos	⚠ Raro (púrpura, reações psoriasiformes, exantema, alopecia, agravamento da psoríase)	⚠ Incomum
Distúrbios visuais	⚠ Raro	✅ Comum (catarata, glaucoma, exoftalmia, infecções oculares)
Imunossupressão/ infecções	❌ Não ocorre	✅ Comum (uso prolongado)
Trombocitopenia	⚠ Raro	❌ Não ocorre

Fonte: Adaptado de Darrow *et al.* (2015), Jung (2021), Toledo-Bahena (2024), Katakam (2023), Panduro (2019), Sanofi Medley Farmacêutica (2024) e Aché Laboratórios Farmacêuticos (2025)[3,4,7,8,70–72].

As ações de telessaúde, incluindo a teleconsultoria, teleinterconsulta, teletriagem, telediagnóstico, telemonitoramento, teleorientação, teleatendimento em grupo e telemonitoramento nas ações de vigilância à saúde, estão disponíveis no SUS. Ainda, o programa SUS Digital e sua Ação Estratégica SUS Digital - Telessaúde visam a padronizar e a ampliar o acesso de tecnologias digitais no cuidado à saúde, qualificar os atendimentos e garantir a integração dos serviços por meio de sistemas de informação atualizados. No contexto do HI, a telessaúde permite o acompanhamento remoto quanto à eficácia e possíveis eventos adversos dos medicamentos, reduzindo a necessidade de deslocamentos frequentes. Além disso, em regiões com escassez de especialistas ou em casos que exigem avaliação conjunta, a telessaúde facilita reuniões clínicas interdisciplinares à distância com rapidez[73,74]. O uso da telessaúde integrado ao PCDT garante condutas padronizadas, seguras e baseadas em evidências.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Pacientes com HI, de acordo com os critérios de encaminhamento apresentados neste PCDT, devem, preferencialmente, ser atendidos em serviços especializados em pediatria, hematologia, angiologia, oncologia, dermatologia, cirurgia plástica pediátrica e cirurgia vascular para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Pacientes com HI devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

A APS é a principal porta de entrada e a coordenadora do cuidado da Rede de Atenção à Saúde (RAS), atuando de forma territorializada e próxima às comunidades. Cabe a ela a detecção precoce de sinais e sintomas sugestivos de condições clínicas, relacionados aos fatores de risco e à vulnerabilidade, viabilizando intervenções oportunas e resolutivas. Além do acolhimento e atendimento clínico, a APS promove ações de educação em saúde voltadas a pacientes e familiares, abordando os riscos, a adesão ao tratamento e o reconhecimento de sinais de agravamento. É também o espaço privilegiado para o acompanhamento longitudinal, com monitoramento periódico do controle clínico, ajuste de condutas terapêuticas e identificação de comorbidades que possam impactar a evolução da saúde. Por meio de ações de promoção à saúde, tais como o incentivo à prática de atividade física segura, a alimentação saudável e o controle ambiental, a atenção primária contribui para minimizar ou eliminar fatores de risco que determinam a patogênese, prevenir o agravamento de doenças e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

A organização e a regulação dos fluxos de encaminhamento para a atenção especializada devem assegurar que casos de maior complexidade, suspeitas diagnósticas ou demandas por terapias específicas sejam avaliados em tempo oportuno. A articulação com os demais pontos da Rede de Atenção à Saúde fortalece a coordenação do cuidado, promove o uso racional dos recursos e contribui para melhores desfechos clínicos.

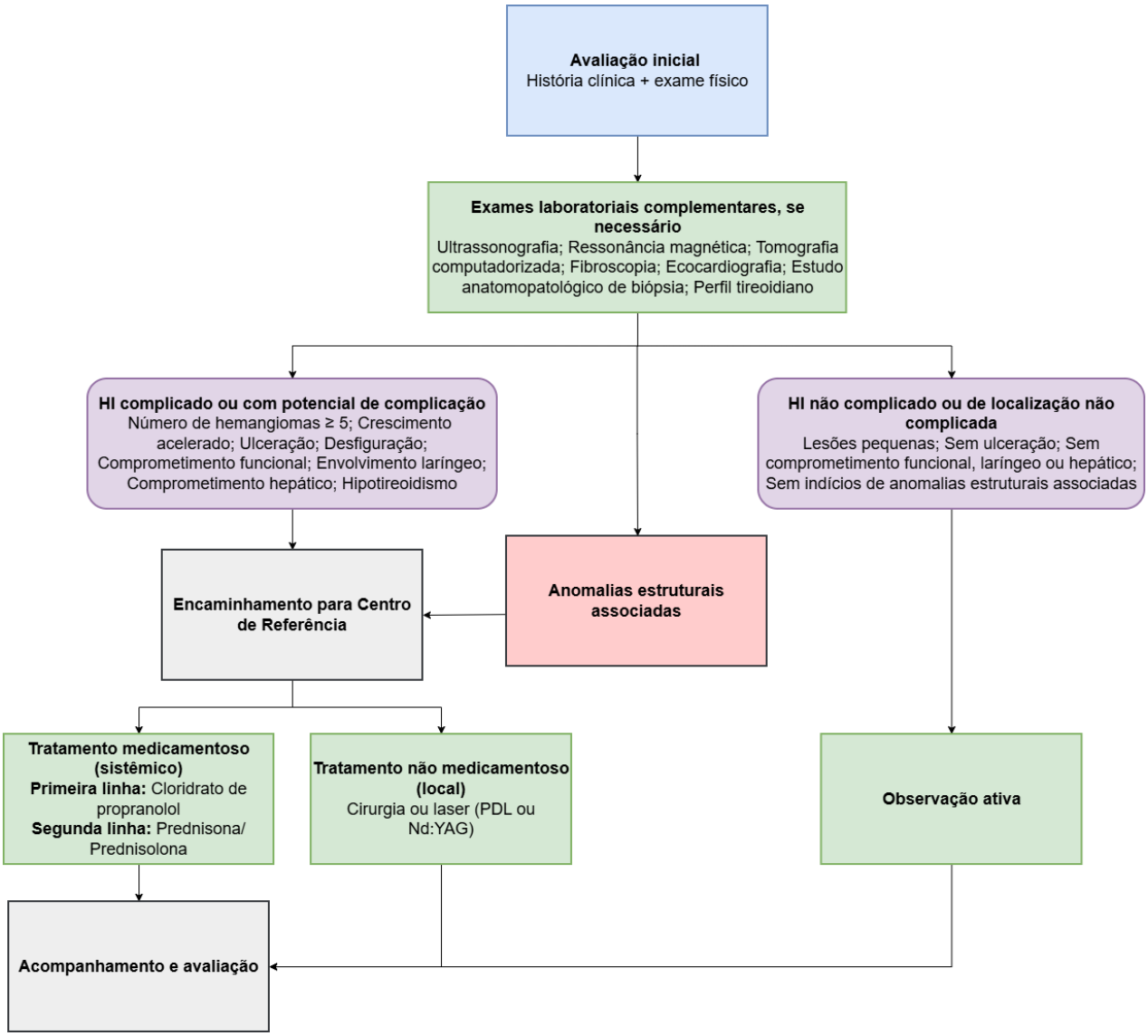
Assim, o fortalecimento da APS no cuidado das condições de saúde amplia o acesso, qualifica a resolutividade e consolida uma abordagem integral, contínua e centrada na pessoa, em consonância com as diretrizes nacionais e a organização da rede assistencial.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

10. FLUXO DE TRATAMENTO



11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

12. REFERÊNCIAS

1. ©2025 International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA). ISSVA GLOSSARY. Accompaniment to the ISSVA Classification [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVAGLOSSARY_UpdatedFullVersion_03152025_Submission_copyright.pdf.
2. ©2025 International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA). ISSVA Classification of Vascular Anomalies [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVAUpdatedflowdiagram_03152025_copyright_3.21.25.pdf.
3. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, Antaya RJ, Cohen B, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. Pediatrics. 2015;136(4):e1060–104.
4. Jung HL. Update on infantile hemangioma. Clin Exp Pediatr. 2021;64(11):559–72.
5. Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LCF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. J Am Acad Dermatol. 2021;85(6):1379–92.
6. Amal Chamli, Payal Aggarwal, Radia T. Jamil, Noureddine Litaiem. Hemangioma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
7. Toledo-Bahena ME, Camargo-Sánchez KA, Vidaurri-De la Cruz H, Valencia-Herrera AM, Sáez-de Ocáriz MM, Duarte-Abdala MR, et al. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento del hemangioma infantil. Bol Med Hosp Infant Mex. 2024;81(92):1–28.
8. Katakam BK, Chiramel MJ, Gulati R, Gupta M, Munisamy M, Ranugha PSS, et al. IADVL SIG Pediatric Dermatology (Academy) Recommendations on Hemangioma of Infancy (HOI). Indian Dermatol Online J. 2023;14(2):172–86.
9. Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, Xiang F, Kang XJ. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. World J Pediatr. 2020;16(4):377–84.
10. Mariani LG, Ferreira LM, Rovaris DL, Bonamigo RR, Kiszewski AE. Infantile hemangiomas: risk factors for complications, recurrence and unaesthetic sequelae. An Bras Dermatol. 2022 Jan;97(1):37–44.
11. Nina BI Della, Oliveira ZNP de, Machado MC da MR, Macéa JM. Apresentação, evolução e tratamento dos hemangiomas cutâneos: experiência do ambulatório de Dermatologia Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. An Bras Dermatol. 2006 Aug;81(4):323–7.
12. Harter N, Mancini AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. Pediatr Clin North Am. 2019;66(2):437–59.
13. Wang X, Feng W, Zhao X, Liu Z, Dong L. The Efficacy and Safety of Topical β-Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. Dermatology. 2021;237(3):433–43.
14. Chen T, Gudipudi R, Nguyen SA, Carroll W, Clemmens C. Should Propranolol Remain the Gold Standard for Treatment of Infantile Hemangioma? A Systematic Review and Meta-Analysis of Propranolol Versus Atenolol. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2023;132(3):332–40.
15. Kleinman EP, Blei F, Adams D, Greenberger S. Sirolimus for diffuse intestinal infantile hemangioma with PHACE features: systematic review. Pediatr Res. 2023;93(6):1470–9.
16. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, Oliveira ZNP, Gontijo B. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. An Bras Dermatol. 2018;93(3):405–11.
17. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI,

Carrasco Sanz Á, de Lucas Laguna R, et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil. An Pediatría. 2016;85(5):256–65.
18. Zheng L, Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. Arch Dermatol Res. 2018;310(4):261–9.
19. Diociaiuti A, Baselga E, Boon LM, Dompmartin A, Dvorakova V, El Hachem M, et al. The VASCERN-VASCA working group diagnostic and management pathways for severe and/or rare infantile hemangiomas. Eur J Med Genet. 2022;65(6):104517.
20. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol. 2000;31(1):11–22.
21. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1).
22. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. Eur J Pediatr. 2015;174(7):855–65.
23. Huang H, Chen X, Cai B, Yu J, Wang B. Comparison of the efficacy and safety of lasers, topical timolol, and combination therapy for the treatment of infantile hemangioma: A meta-analysis of 10 studies. Dermatol Ther. 2022;35(12).
24. Li W, Kang J, Bai S, Yuan L, Liu J, Bi Y, et al. Skin sequelae in patients with infantile hemangioma: a systematic review. Eur J Pediatr. 2022;182(2):479–88.
25. Pattanshetti SA, Mahalmani VM, Sarma P, Kaur H, Ali MM, Malik MA, et al. Oral Atenolol versus Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangioma. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2022;27(3):279–86.
26. Panduro NT, Valderrama FV. HEMANGIOMA INFANTIL DIAGNÓSTICO Y MANEJO. Dermatología Pediátrica Latinoam. 2019;14(1):57–9.
27. Esposito F, Ferrara D, Di Serafino M, Diplomatico M, Vezzali N, Giugliano AM, et al. Classification and ultrasound findings of vascular anomalies in pediatric age: the essential. J Ultrasound. 2019;22(1):13–25.
28. STILLO F, MATTASSI R, DIOCIAIUTI A, NERI I, BARALDINI V, DALMONTE P, et al. Guidelines for Vascular Anomalies by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). Int Angiol. 2022;41(2 Suppl 1).
29. Giulia Moltoni, Lucignani G, Sgrò S, Guarnera A, Espagnet MCR, Dellepiane F, et al. MRI scan with the "feed and wrap" technique and with an optimized anesthesia protocol: a retrospective analysis of a single-center experience. Front Pediatr. 2024;12:1415603.
30. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. Pediatr Radiol. 1999;29(12):879–93.
31. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Hemangioma da Infância: Atualização [Internet]. Rio de Janeiro; 2022. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23278c-DocCient_-_Hemangioma_da_Infancia-Atualizacao.pdf.
32. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma: Executive Summary. Pediatrics. 2015;136(4):786–91.
33. You Y, Li Y, Xiao Y, Zhang J. Propranolol vs. steroids in the treatment of infantile hemangiomas: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2021;15(2):156.
34. Grantzow R, Schmittenbecher P, Cremer H, Höger P, Rößler J, Hamm H, et al. Hemangiomas in infancy and childhood. JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft. 2008;6(4):324–9.
35. Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L, Boon LM, El Hachem M, van der Vleuten C, et al. Infantile Hemangioma Referral Score [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.ihscoring.com/pt-pt/.
36. Léauté-Labrèze C, Torres EB, Weibel L, Boon LM, Hachem M El, Vleuten C van

der, et al. Infantile Hemangioma Referral Score - Versão em português [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.ihscoring.com/wp-content/uploads/2020/10/PFD-PDF-RESULTATS_PORTUG.pdf.
37. Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L, Boon LM, El Hachem M, van der Vleuten C, et al. The Infantile Hemangioma Referral Score: A Validated Tool for Physicians. Pediatrics. 2020;145(4).
38. Léauté-Labrèze C, de la Roque ED, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. N Engl J Med. 2008;358(24):2649–51.
39. Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, et al. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(2).
40. Cheirif-Wolosky O, Novelo-Soto AD, Orozco-Covarrubias L, Sáez-de-Ocariz M. Hemangioma infantil: actualización del tratamiento tópico y sistémico. Bol Med Hosp Infant Mex. 2019;76(4).
41. Zheng JW, Wang XK, Qin ZP, Fan XD, Li K, Yang YW, et al. Chinese expert consensus on the use of oral propranolol for treatment of infantile hemangiomas (version 2022). Front Oral Maxillofac Med. 2022;4:32–32.
42. Chen X, Guo Y, Wang P, Qiu F, Sun Y, Shi Q, et al. Efficacy and safety of adrenergic beta-antagonist combined with lasers in the treatment of infantile hemangiomas: a meta-analysis. Pediatr Surg Int. 2020;36(10):1135–47.
43. Fei Q, Lin Y, Chen X. Treatments for infantile Hemangioma: A systematic review and network meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020;26:100506.
44. Khamaysi Z, Jiryis B, Zoabi R, Avitan-Hersh E. Laser treatment of infantile hemangioma. J Cosmet Dermatol. 2023;22(S2):1–7.
45. Stier MF, Glick SA, Hirsch RJ. Laser treatment of pediatric vascular lesions: Port wine stains and hemangiomas. J Am Acad Dermatol. 2008;58(2):261–85.
46. Raulin C, Greve B. Retrospective clinical comparison of hemangioma treatment by flashlamp-pumped (585 nm) and frequency-doubled Nd:YAG (532 nm) lasers. Lasers Surg Med. 2001;28(1):40–3.
47. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. J Pediatr. 2016;178:24-33.e2.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Rede de Atenção Psicossocial do SUS oferece atendimento às pessoas que vivem com algum tipo de transtorno mental [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/outubro/rede-de-atencao-psicossocial-do-sus-oferece-atendimento-as-pessoas-que-vivem-com-algum-tipo-de-transtorno-mental.
49. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. N Engl J Med. 2015;372(8):735–46.
50. Fernández Faith E, Shah S, Witman PM, Harfmann K, Bradley F, Blei F, et al. Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Interventions for Ulceration in Patients With Infantile Hemangioma. JAMA Dermatology. 2021;157(5):566.
51. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs - HEMANGEOL [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=205410.
52. Pierre Fabre Pharmaceuticals Inc. Hemangeol® (solução oral de cloridrato de propranolol 4.28 mg/mL) [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/205410s006lbl.pdf.
53. European Medicines Agency (EMA). Hemangiol. European Commission decision

[Internet]. 2014. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemangiol.
54. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec): Cloridrato de Propranolol (solução oral 3,75 mg/mL) para pacientes com Hemangiona Infantil [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/recomendacao/relatorio_propanolol_hegemoniainfantil_cp57_2018.pdf.
55. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Manual Farmacêutico 2016 - 2017 [Internet]. 5ª ed. 2016. p. 278. Disponível em: https://www.hospitaloswaldocruz.org.br/wp-content/uploads/2017/02/manual-farmaceutico-2016-2017.pdf.
56. Universidade Federal da Grande Dourados, Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, Hospitais Universitários Federais. Guia de prescrição, preparo e administração de medicamentos sólidos por via oral e via sonda em pacientes adultos (Versão 1) [Internet]. 2023. p. 31. Disponível em: https://www.gov.br/ebserh-/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-centro-oeste/hu-ufgd/acesso-a-informacao/pops-protocolos-e-processos/gad/ma-ufcli-002-guia-de-prescricao-preparo-e-administracao-de-medicamentos-solidos-por-via-oral-e-via-sonda-em-pacientes.
57. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Manual de orientações para o preparo e administração de medicamentos via sonda enteral [Internet]. 2016. p. 21. Disponível em: https://www.incor.usp.br/onadocs/SFARM/SFARM-MAN-DSF-0004-V02.pdf.
58. Paulsson M, Hamre Svendsen R, Andersen JKN, Kälvemark Sporrong S, Andersson Y, Tho I. Challenges and Considerations in Manipulating Oral Dosage Forms in Paediatric Healthcare Settings: A Narrative Review. Acta Paediatr. 2025 Oct 2;114(10):2480–9.
59. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RCD Nº 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. 2018;
60. Brasil. Governo Federal. O descarte adequado de medicamentos em desuso contribui para a qualidade do meio ambiente. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/pt-br/noticias/meio-ambiente-e-clima/2022/12/o-descarte-adequado-de-medicamentos-em-desuso-contribui-para-a-qualidade-do-meio-ambiente.
61. Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(4).
62. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Atenolol (comprimido 25 mg, 50 mg e 100 mg) [Internet]. 2021. p. 11. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1016793?nomeProduto=atenolol.
63. Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011;75(4):455–60.
64. Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma. Plast Reconstr Surg. 2013;131(3):601–13.
65. Xu S, Jia R, Ge S, Lin M, Fan X. Treatment of periorbital infantile haemangiomas: A systematic literature review on propranolol or steroids. J Paediatr Child Health.

2014;50(4):271–9.
66. Prasetyono TOH, Djoenaedi I. Efficacy of Intralesional Steroid Injection in Head and Neck Hemangioma. Ann Plast Surg. 2011;66(1):98–106.
67. Carvalho S, Machado S, Selores M. Hemangioma infantil e propranolol oral – recomendações atuais. Nascer e Crescer. 2016;25(3):154–8.
68. Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, Mai HM, Wang YA, Fan XD, et al. A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. Int J Clin Exp Med. 2013;6(10):851–60.
69. Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera A l., Wong LCF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. J Am Acad Dermatol. 2021 Dec;85(6):1395–404.
70. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Cloridrato de propranolol (comprimido 10 mg e 40 mg) [Internet]. 2024. p. 9. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1019096?nomeProduto=cloridrato de propranolol.
71. Organon Farmacêutica Ltda. Prednisona - Meticorten® (comprimido 5 mg e 20 mg) [Internet]. 2023. p. 6. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/986057?nomeProduto=METICORTEN.
72. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Prednisolona - Prelone (solução 3 mg/ml) [Internet]. 2025. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/357396?nomeProduto=prelone.
73. Brasil. Ministério da Saúde, PORTARIA SAES/MS Nº 2.326, Secretaria de Atenção Especializada em Saúde. PORTARIA SAES/MS Nº 2.326, DE 6 DE dezembro DE 2024. Inclui Subgrupo de Telessaúde e Formas de Organização no Grupo 08-Ações Complementares e inclui novos procedimentos de Telessaúde na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-saes/ms-n-2.326-de-6-de-dezembro-de-2024-601712939.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde padroniza as diversas modalidades de teleatendimento [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/janeiro/ministerio-da-saude-padroniza-as-diversas-modalidades-de-teleatendimento.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL, PREDNISONA OU FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

Eu,_____
(nome do(a) responsável legal), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de cloridrato de propranolol, prednisona ou fosfato sódico de prednisolona, indicado para o tratamento do hemangioma infantil.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____
(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber ou o indivíduo sob minha responsabilidade (cujo nome está registrado neste termo) passa a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Auxilia na redução da lesão;
- Melhora os sintomas da doença; e
- Previne possíveis complicações da doença.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações e potenciais eventos adversos:

- **Contraindicações:**

- **Cloridrato de propranolol:** as contraindicações absolutas são casos de hipersensibilidade ao cloridrato de propranolol ou a qualquer componente da fórmula, hipotensão arterial grave, bradicardia sintomática, insuficiência cardíaca descompensada, choque cardiogênico, bloqueio cardíaco de 2º ou 3º grau, asma brônquica ativa, broncoespasmo recorrente e distúrbios graves da circulação arterial periférica (fenômeno de Raynaud grave). As contraindicações relativas são síndrome do nó sino-atrial, feocromocitoma não tratado (com um antagonista do receptor alfa-adrenérgico), hipoglicemia ou risco aumentado (jejum prolongado ou reservas contrarregulatórias restritas) e uso concomitante de outros betabloqueadores ou medicamentos bradicardizantes.

- **Prednisona:** contraindicada para uso por pacientes com infecções sistêmicas por fungos, hipersensibilidade à prednisona ou a outros corticosteroides ou a quaisquer componentes de sua fórmula.

- **Fosfato sódico de prednisolona:** contraindicada para uso por pacientes alérgicos à prednisolona ou a qualquer outro componente da fórmula e para pacientes com infecções fúngicas sistêmicas ou infecções não controladas.

• **Eventos adversos:**

- **Cloridrato de propranolol: Comuns:** fadiga e/ou lassitude (frequentemente transitória), bradicardia, extremidades frias, fenômeno de Raynaud, distúrbios do sono e pesadelos; **Incomuns:** distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreias); **Raras:** vertigem, trombocitopenia, piora da insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco, hipotensão postural (que pode estar associada à síncope), exacerbação de claudicação intermitente, alucinações, psicoses, confusão, alterações de humor, alterações dermatológicas (púrpura, alopecia, reações cutâneas psoriasiformes, agravamento da psoríase e exantema), parestesias (neurológicas), olhos secos distúrbios visuais (oculares) e broncoespasmo em pacientes com asma ou histórico de sintomas respiratórios e impotência; **Muito raras:** hipoglicemia.

- **Corticoides (Prednisona ou fosfato sódico de prednisolona): Comuns:** aumento do apetite, dispepsia, úlcera péptica, pancreatite, esofagite ulcerativa, irritabilidade, fadiga, debilidade, perda de massa muscular, insônia, catarata, glaucoma, exoftalmia, infecções oculares secundárias por fungos ou vírus, maior risco de infecções, redução da contagem de linfócitos B e T, resposta vacinal diminuída, redução da tolerância à glicose, manifestação de diabetes *mellitus* latente, aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos, hipertrigliceridemia (altas doses) e síndrome de Cushing (uso prolongado e altas doses); **Incomuns:** reações dermatológicas alérgicas locais.

• Esses medicamentos podem causar riscos à saúde. Consultas e exames durante o tratamento são necessários.

• Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado pelo indivíduo sob minha responsabilidade (cujo nome está registrado neste termo), comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a) ou o indivíduo sob minha responsabilidade (cujo nome está registrado neste termo) continuará a ser atendido(a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim ( ) Não

O tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) Cloridrato de propranolol

( ) Prednisona

( ) Fosfato sódico de prednisolona

Local:	Data:

Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:_____		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

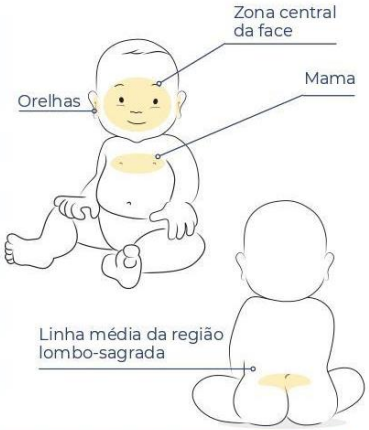
MATERIAL SUPLEMENTAR

Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS)

Parte A

IHReS Infantile Hemangioma Referral Score*

Complicações (Ulceração, Compromisso visual, Dificuldades de alimentação, Estridor) **ou potencial risco dessas complicações**	◯ Sim ◯ Não
Zona central da face e orelhas	◯ Sim ◯ Não
Mama (no sexo feminino)	◯ Sim ◯ Não
Linha média da região lombo-sagrada	◯ Sim ◯ Não
Dimensão ≥ 4 cm (focal ou segmentar)	◯ Sim ◯ Não
Número de hemangiomas : ≥ 5	◯ Sim ◯ Não



SE PELO MENOS UMA DAS SITUAÇÕES ANTERIORES FOR ASSINALADA COM "SIM», O DOENTE DEVERÁ SER REFERENCIADO.

SE FOR ASSINALADO "NÃO" A TODAS AS PERGUNTAS, PREENCHA A TABELA NA PRÓXIMA PÁGINA.

Nota: No caso de múltiplos HI, a pontuação deverá ser estabelecida para cada HI.

Parte B

A PONTUAÇÃO TOTAL CORRESPONDE À SOMA DAS PONTUAÇÕES DE CADA PARÂMETRO QUE SE SEGUE:

Parâmetros	Itens			Pontuação Considerar apenas a pontuação mais elevada para cada parâmetro
Localização do hemangioma	Outras zonas da face não mencionadas anteriormente	◯ Sim ◯ Não	Se Sim: 3 pontos *(Se Não: 0 pontos)*	◯ 3 ◯ 2 ◯ 0
	Pescoço, zona da fralda, couro cabeludo	◯ Sim ◯ Não	Se Sim: 2 pontos *(Se Não: 0 pontos)*	
Dimensão do hemangioma maior	≥ 1cm noutra zona da face não mencionada anteriormente	◯ Sim ◯ Não	Se Sim: 3 pontos *(Se Não: 0 pontos)*	◯ 3 ◯ 2 ◯ 0
	2-4 cm noutra região corporal não mencionada anteriormente	◯ Sim ◯ Não	Se Sim: 2 pontos *(Se Não: 0 pontos)*	
Idade atual do lactente e crescimento do hemangioma	O lactente tem menos de 2 meses	◯ Sim ◯ Não	Se Sim: 3 pontos *(Se Não: 0 pontos)*	◯ 3 ◯ 2 ◯ 0
	O lactente tem idade ≥ 2 meses e ≤ 4 meses com um crescimento evidente do hemangioma nas duas últimas semanas	◯ Sim ◯ Não	Se Sim: 2 pontos *(Se Não: 0 pontos)*	
			TOTAL	

PONTUAÇÃO ≥ 4: O DOENTE DEVE SER REFERENCIADO PARA UM ESPECIALISTA.
PONTUAÇÃO < 4: O DOENTE NÃO DEVE SER REFERENCIADO, MAS DEVE SER MONITORIZADO. A PONTUAÇÃO DEVERÁ SERÁ CALCULADA EM TODAS AS CONSULTAS.

PFD-310-10/20

A decisão final de referenciar o doente para um centro especializado será da responsabilidade do médico e dos pais.

**Pontuação de Referência do Hemangioma Infantil*

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Hemangioma Infantil (HI), contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos da especialidade pediatria, pediatria oncológica, cirurgia plástica, cirurgia pediátrica e dermatologia. Também participaram representantes do Ministério da Saúde e metodologistas.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

O público-alvo deste PCDT é composto por profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes com HI, em especial pediatras, pediatras oncológicos, cirurgiões plásticos, cirurgiões pediátricos e dermatologistas, além de gestores/farmacêuticos envolvidos na disponibilização das intervenções apresentadas. Os pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de HI são a população-alvo destas recomendações.

O processo de atualização deste PCDT iniciou-se com uma reunião para delimitação do pré-escopo, realizada virtualmente por videoconferência, no dia 09 de dezembro de 2024. Em 04 de fevereiro de 2025 ocorreu a reunião de escopo, realizada virtualmente por videoconferência e norteada por uma revisão prévia de diretrizes clínicas e revisões sistemáticas. No decorrer da reunião, foram discutidas as condutas clínicas e tecnologias em saúde que poderiam ser priorizadas para elaboração da revisão das evidências com ou sem formulação de recomendações. Ao final, foi definido que o texto do PCDT vigente deveria ser atualizado para incluir evidências mais recentes sobre os critérios diagnósticos, tratamento e monitoramento da doença. Não foi identificada nenhuma tecnologia em saúde para o diagnóstico ou tratamento do HI para avaliação de incorporação ao SUS.

Etapas do processo de elaboração

A proposta inicial de atualização do PCDT do HI foi inicialmente discutida durante a reunião de pré-escopo, ocorrida em 09 de dezembro de 2024, realizada virtualmente por videoconferência. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE), Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS).

Posteriormente, o escopo do documento foi discutido na reunião de escopo, ocorrida em 04 de fevereiro de 2025, realizada virtualmente por videoconferência. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da SCTIE, SAES, SAPS e especialistas convidados.

Foram elaboradas perguntas de pesquisa para as dúvidas clínicas e tecnologias que necessitariam de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). A partir das evidências encontradas, as perguntas de pesquisa a serem respondidas foram priorizadas e validadas.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do Hemnagioma Infantil foi apresentada na 132ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 13 de janeiro de 2026. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Saúde Indígena (SESAI). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 148ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

Consulta Pública

A Consulta Pública nº 09/2026, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hemangioma Infantil, foi realizada entre os dias 25/02/2026 a 16/03/2026. Foram recebidas 26 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2026/cpntribuicao-cp-09-2026-pcdt-hemangioma-infantil.

2. Busca da evidência

O processo de atualização desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, incluindo buscas sistematizadas da literatura com o objetivo de fornecer embasamento científico para a escrita do documento. As buscas visaram a identificar diretrizes clínicas nacionais e internacionais, bem como revisões sistemáticas sobre o cuidado do HI. As publicações identificadas foram utilizadas na composição do texto atualizado do PCDT. Dada a escassez de evidências para abordar todos os pontos definidos no escopo, foram realizadas buscas manuais complementares e consultados outros recursos, de acordo com a solicitação dos especialistas durante a reunião de escopo.

Diretrizes Clínicas

Para a identificação de diretrizes clínicas nacionais e internacionais sobre o manejo do HI foi utilizada a seguinte pergunta de pesquisa, considerando o acrônimo PICAR (população, intervenção, comparador, atributo das diretrizes e recomendações), descrita no **Quadro A**.

Quadro A. Pergunta de pesquisa

Quais são as recomendações das diretrizes clínicas nacionais e internacionais para o cuidado de pacientes com hemangioma infantil?	
População	Pacientes com hemangioma infantil
Intervenção	Qualquer intervenção
Comparador	Qualquer comparador
Atributos das diretrizes	Diretrizes clínicas publicadas que incluíssem recomendações sobre o cuidado de pacientes com hemangioma infantil
Recomendações	Recomendações sobre o cuidado de pacientes com hemangioma infantil

Métodos e resultados da busca por diretrizes clínicas

Com base na pergunta de pesquisa descrita acima, foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Lilacs (via BVS) e Scielo. A busca foi realizada no dia 13 de agosto de 2024, sem restrições de data. Com o objetivo de tornar a busca mais sensível, foram considerados apenas os termos da condição clínica. As estratégias de busca para cada base de dados estão descritas no **Quadro B**.

Quadro B. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de diretrizes clínicas sobre o cuidado do hemangioma infantil

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Medline (via Pubmed)	("Hemangioma"[Mesh] OR Hemangioma OR Hemangiomas OR Hemangioma, Histiocytoid OR Hemangiomas, Histiocytoid OR Histiocytoid Hemangioma OR Histiocytoid Hemangiomas OR Hemangioma, Intramuscular OR Hemangiomas, Intramuscular OR Intramuscular Hemangioma OR Intramuscular Hemangiomas OR Chorioangioma OR Chorioangiomas OR Chorangioma OR Chorangiomas OR Angioma) AND ((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR Guidelines as Topic OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR Practice Guideline OR "Health Planning Guidelines"[Mesh] OR Health Planning Guidelines OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR "Consensus"[Mesh] OR Consensus OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Standard of Care OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care)))	985
Embase	('hemangioma'/exp OR 'benign hemangioma' OR 'haemangioma' OR 'haemangioma planum' OR 'hemangioma' OR 'hemangioma planum' OR 'hemangiomata' OR 'hemangiomatous' OR 'ossifying haemangioma' OR 'ossifying hemangioma' OR 'vascular tumor'/exp OR 'arterial neoplasm' OR 'arterial tumor' OR 'arterial tumour' OR 'artery neoplasm' OR 'artery tumor' OR 'artery tumour' OR 'blood vessel neoplasm' OR 'blood vessel tumor' OR 'blood vessel tumour' OR 'hemangiomatous tumor' OR 'neoplasm, blood vessel' OR 'neoplasm, vascular' OR 'neoplasma vascularis' OR 'tumor vascular' OR 'tumor vascularis' OR 'tumor, blood vessel' OR 'tumor, vein' OR 'tumour vascular' OR 'tumour vascularis' OR 'tumour, blood vessel' OR 'tumour, vein' OR 'vascular neoplasm' OR 'vascular neoplasms' OR 'vascular tumor' OR 'vascular tumour' OR 'vein neoplasm' OR 'vein tumor' OR 'vein tumour' OR 'venal neoplasm' OR 'venal tumor') AND ('practice guideline'/exp OR 'guidelines' OR 'guidelines as topic' OR 'practice guideline' OR 'practice guidelines' OR 'practice guidelines as topic' OR 'clinical protocol'/exp OR 'clinical protocol' OR 'clinical protocols' OR 'consensus'/exp OR 'consensus') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	2.054
LILACS	(mh:("hemangioma")) OR (angioma OR chorangioma OR chorangiomas OR chorioangioma OR chorioangiomas OR hemangioma, histiocytoid OR hemangioma, intramuscular OR hemangiomas OR hemangiomas, histiocytoid OR hemangiomas, intramuscular OR histiocytoid hemangioma OR histiocytoid hemangiomas OR intramuscular hemangioma OR intramuscular hemangiomas) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("guideline"))	30

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Scielo	(hemangioma infantile) OR (hemangioma infantil) OR (hemangioma, capillary) AND type:("review-article" OR "undefined")	11
Total		3.080

A elegibilidade dos estudos identificados foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes e as discrepâncias, quando necessário, foram resolvidas por um terceiro revisor. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®[1]. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, mantendo-se as diretrizes clínicas que abordassem o cuidado do HI.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de pacientes
Pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de hemangioma infantil
(b) Tipo de intervenção
Qualquer intervenção
(c) Tipos de estudos
Diretrizes clínicas
(d) Idioma
Português, inglês e espanhol

Tendo em vista as limitações da literatura quanto a disponibilidade de diretrizes clínicas construídas a partir de estudos primários, a seleção dos estudos priorizou as diretrizes que fundamentaram suas recomendações a partir de evidências, considerando os critérios de elegibilidade acima. Diante disso, as diretrizes não foram avaliadas quanto à sua qualidade.

Diretrizes clínicas selecionadas

Foram identificados 3.080 registros. Após a exclusão das duplicatas (n=305) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 76 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo, sendo 21 estudos incluídos. A **Figura A**, adaptada do modelo de fluxograma disponibilizado pela plataforma PRISMA[2], esquematiza o processo de seleção das evidências científicas. Os estudos excluídos, bem como os motivos da exclusão são descritos no **Quadro C**.

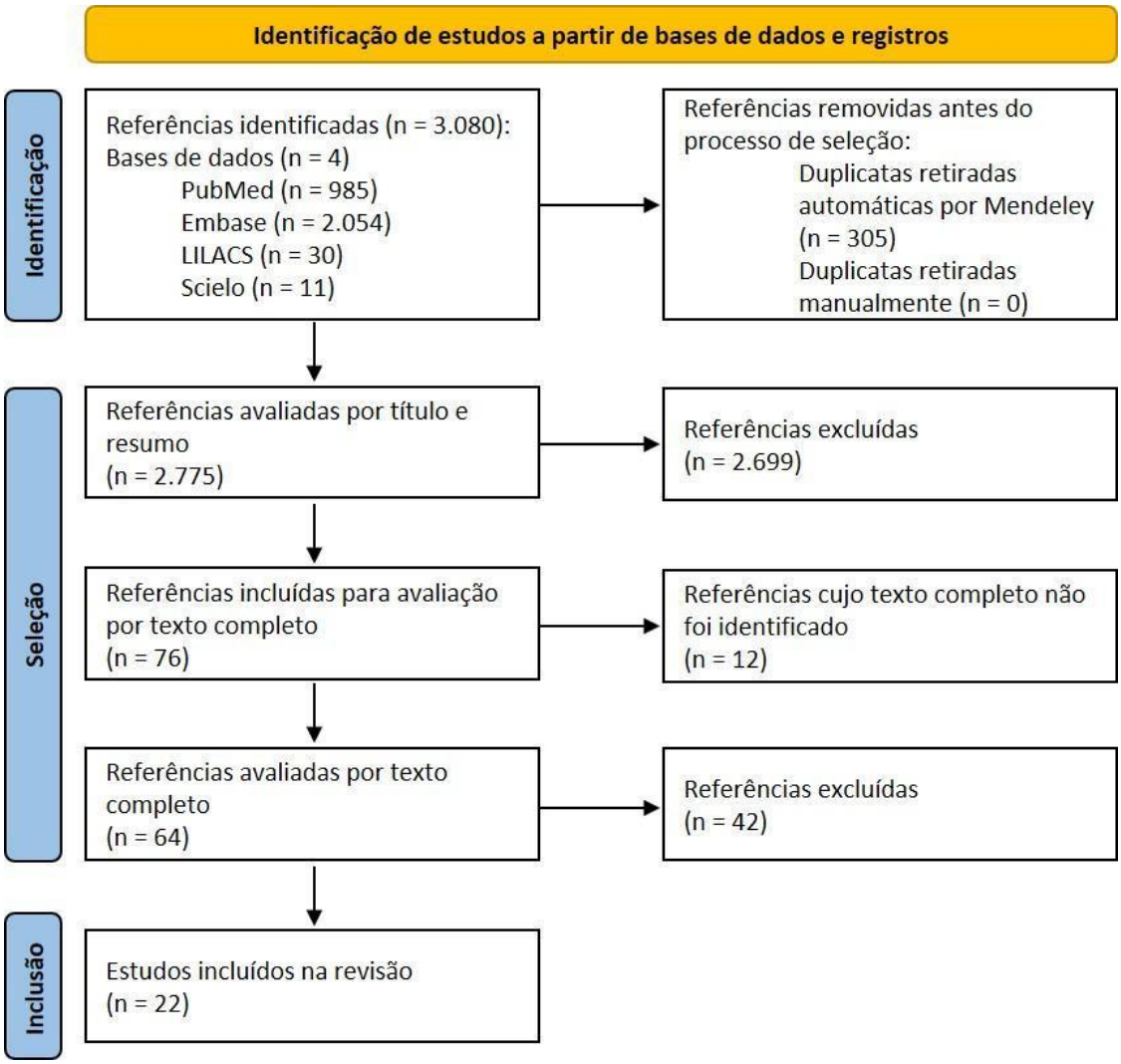


Figura A. Fluxograma de seleção das diretrizes clínicas incluídas

Fonte: Adaptado de Page *et al.* (2021)[2].

Quadro C. Estudos excluídos pela elegibilidade

Texto completo indisponível
Chinese expert consensus on β-blockers for the treatment of infantile hemangioma. Chin J Dermatol. 2020;53(7):493–500. doi:10.35541/cjd.20200302
Ciftci Z, van der Vleuten CJM. Guideline on infantile hemangiomas (summary). Ned Tijdschr Dermatol Venereol. 2021;31(4):31–5
D'Auria E, Ballista P, Riva E. Gli emangiomi dell'infanzia [Hemangiomas in infancy]. Pediatr Med Chir. 2006;28(4–6):65–72
Division of Vascular Anomalies, Chinese Society of Oral and Maxillofacial Surgery, Chinese Stomatological Association. [Guideline for diagnosis and treatment of hemangioma and vascular malformations in oral and maxillofacial regions (protocol)]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2005 May;40(3):185–6
Jiawei Z, Yi J. Chinese expert consensus on using oral atenolol for infantile hemangiomas. J Clin Pediatr Surg. 2023;22(4):301–6. doi:10.3760/cma.j.cn101785-202207052-001
Kotlukova NP, Osmanov IM, Konstantinova NK, Trunina II, Lavrova TR, Karelina EV, *et al*. [Modern approach and successful experience of conservative treatment of infantile hemangiomas with

non-selective beta-blocker propranolol]. Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranenniiai Istor Med. 2019 Aug;27(Special Issue):594–7. Russian. doi:10.32687/0869-866X-2019-27-si1-594-597

Lacour JP. Consensus on the diagnostic criteria of PHACE syndrome. Nouv Dermatol. 2010;29(1):7

Lopez-Gutierrez JC. Current management of vascular tumors in the neonate. Curr Pediatr Rev. 2015;11(3):226–32. doi:10.2174/1573396311666150714105944

Section of Hepatobiliary Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association; Section of Oncology, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosing and treating hepatic hemangioma in children. Chin J Pediatr Surg. 2020;41(11):963–70. doi:10.3760/cma.j.cn421158-20200228-00124

Sun CR, Liu MY, Ni QH, Cai F, Tang F, Yu ZY, *et al*. Clinical guidelines on compression therapy in venous diseases. Ann Vasc Surg. 2025 Jan;110(Pt B):183–203. doi:10.1016/j.avsg.2024.07.083

Winkler A, Baranowski S, Posovszky C. Hepatic infantile hemangiomas. Pädiatr Prax. 2013;81(3):437–52

Zheng JW, Wang XK, Jiang CH, Qin ZP, Fan XD, Yang YW, *et al*. [Chinese expert consensus on the use of topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas]. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2016 Dec;25(6):744–7

Delineamento

Abidin N, Jayachandran D, Shah P. Oral propranolol in the management of infantile haemangiomas. Arch Dis Child. 2019;104(Suppl 1):A54. Abstract from: Royal College of Paediatrics and Child Health Annual Conference, RCPCH 2019. doi:10.1136/archdischild-2019-rcpch.130

Asl AAH. Approach to infantile hemangiomas. Iran J Blood Cancer. 2017;9(4):157. Abstract from: 10th Annual Meeting of IPHOS Neonatal Hematology Conference, IPHOS 2017

Barry GP, Herrmann AS, Simon JW. A comparison of Food and Drug Administration (FDA) status to current guidelines for medications used in pediatric ophthalmology. J AAPOS. 2015;19(2):e11. Abstract from: 41st Annual Meeting of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus

Biesbroeck L, Brandling-Bennett HA. Propranolol for infantile haemangiomas: review of report of a consensus conference. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2014 Jun;99(3):95–7. doi:10.1136/archdischild-2013-305027

De Ravin E, Barrette LX, Lu J, Xu K, Suresh N, Romeo D, *et al*. Clinical practice guidelines on management of infantile hemangioma: a systematic quality appraisal using the AGREE II instrument. Pediatr Hematol Oncol. 2022 Nov;39(8):724–35. doi:10.1080/08880018.2022.2062502

Drolet BA, Holland KE, Chiu YE, Seefeldt M, Joachim S, Kwon EKM, *et al*. Approach to the initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. Pediatr Dermatol. 2013 Jan-Feb;30(1):5–16. doi:10.1111/pde.12000

Gariepy-Assal L, Marcoux S, Coulombe J, Powell J, Essouri S, McCuaig C, *et al*. Off-label use and safety of drug use in vascular anomalies. Paediatr Child Health. 2021;26(Suppl 1):e58. Abstract from: Annual Conference of the Canadian Paediatric Society, CPS 2021. doi:10.1093/pch/pxab061.058

Hamou C, Diner PA, Dalmonte P, Vercellino N, Soupre V, Enjolras O, *et al*. Nasal tip haemangiomas: guidelines for an early surgical approach. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010 Jun;63(6):934–9. doi:10.1016/j.bjps.2009.05.020

Makhija LK, Bhattacharya S. Management of vascular anomalies: review of institutional management algorithm. Indian J Plast Surg. 2017 May-Aug;50(2):193–200. doi:10.4103/ijps.IJPS_245_15

Montoya L, Johnson K, O'Haver JA, Price HN. Infantile hemangioma referral delays persist despite 2019 American Academy of Pediatrics clinical practice guideline: experience at a single quaternary pediatric institution. J Invest Dermatol. 2022;142(5 Suppl):S153. Abstract from: Society for Investigative Dermatology (SID) 2022 Meeting. doi:10.1016/j.jid.2022.05.365

Phelan E, Davies K, Lenane P, Rowley H. Guidelines for the investigation and management of haemangioma of the head and neck. Ir J Med Sci. 2012;181(Suppl 7):53. doi:10.1007/s11845-012-0864-z

Propranolol in the treatment of hemangiomas: from the first anecdotal descriptions to a consensus document. Medico e Bambino. 2013;32(10):620
Randel A. American Academy of Pediatrics releases report on infantile hemangiomas. Am Fam Physician. 2016 Mar 15;93(6):526–7
Solman L, Glover M, Beattie PE, Buckley H, Clark S, Gach J, *et al*. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. Br J Dermatol. 2018 Mar;178(3):676–82. doi:10.1111/bjd.15524
Atributos das diretrizes
Barton MT, Latour E, Small A, Leitenberger S, Funk T. Measuring the impact of clinical practice guidelines on infantile hemangioma referrals. Pediatr Dermatol. 2021 Sep;38(5):1393–5. doi:10.1111/pde.14783
Chavhan GB, Schooler GR, Tang ER, Squires JH, Rees MA, Nguyen HN, *et al*. Optimizing imaging of pediatric liver lesions: guidelines from the Pediatric LI-RADS Working Group. Radiographics. 2023 Jan;43(1):e220043. doi:10.1148/rg.220043
Del Frari L, Léauté-Labrèze C, Guibaud L, Barbarot S, Lacour JP, Chaumont C, *et al*. Propranolol pharmacokinetics in infants treated for infantile hemangiomas requiring systemic therapy: modeling and dosing regimen recommendations. Pharmacol Res Perspect. 2018 Apr 30;6(3):e00399. doi:10.1002/prp2.399
Dorrego Oduardo MD, Hernández Santos LR, Castro Pérez PD, Naranjo Fernández RM, Estévez Miranda Y, Pons Castro L. Actualización en el tratamiento del hemangioma infantil. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2013;26(Suppl 1):624–31. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762013000400010
Frenette C, Mendiratta-Lala M, Salgia R, Wong RJ, Sauer BG, Pillai A. ACG clinical guideline: focal liver lesions. Am J Gastroenterol. 2024 Jul 1;119(7):1235–71. doi:10.14309/ajg.0000000000002857
Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. J Am Acad Dermatol. 1997 Oct;37(4):631–7. doi:10.1016/s0190-9622(97)70183-x
Gao J, Fan RF, Yang JY, Cui Y, Ji JS, Ma KS, *et al*. Radiofrequency ablation for hepatic hemangiomas: a consensus from a Chinese panel of experts. World J Gastroenterol. 2017 Oct 21;23(39):7077–86. doi:10.3748/wjg.v23.i39.7077
Hartzell LD, Buckmiller LM. Current management of infantile hemangiomas and their common associated conditions. Otolaryngol Clin North Am. 2012 Jun;45(3):545–56. doi:10.1016/j.otc.2012.03.001
Iacobas I, Phung TL, Adams DM, Trenor CC 3rd, Blei F, Fishman DS, *et al*. Guidance document for hepatic hemangioma (infantile and congenital) evaluation and monitoring. J Pediatr. 2018 Dec;203:294–300.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.012
Kwiek B, Walecka I, Kaszuba A, Borzecki A, Warszawik-Hendzel O, Ambroziak M, *et al*. Lasers in dermatology. Recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II: Treatment of vascular lesions. Przegl Dermatol. 2022;109(3):165–84. doi:10.5114/dr.2022.120176
Lange B, Hoffmann J, Wiegand S, Schäfer JF, Wohlgemuth W, Hamm H, *et al*. Updated recommendations for the treatment according to the guidelines: infantile hemangioma in infancy and early childhood. Monatsschr Kinderheilkd. 2021 Oct;169(10):956–8. doi:10.1007/s00112-021-01209-6
Lee BB, Antignani PL, Baraldini V, Baumgartner I, Berlien P, Blei F, *et al*. ISVI-IUA consensus document diagnostic guidelines of vascular anomalies: vascular malformations and hemangiomas. Int Angiol. 2015 Aug;34(4):333–74
Maker AV, Al Rameni D, Prabhakar N. Combining on-table embolization with immediate resection to safely excise giant hepatic hemangiomas. J Gastrointest Surg. 2021 Jun;25(6):1651–3. doi:10.1007/s11605-021-04957-8
Marrero JA, Ahn J, Reddy KR. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. Am J Gastroenterol. 2014;109(9):1328–47. doi:10.1038/ajg.2014.213
Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, *et al*. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. J Dermatol. 2020 May;47(5):e138–83. doi:10.1111/1346-8138.15189

Moneghini L, Mihm MC, Fulcheri E. Procedures and operating instructions for diagnosis in vascular anomalies and pathology. Pathologica. 2019 Mar;111(1):48–50. doi:10.32074/1591-951X-16-19
Park M. Infantile hemangioma: timely diagnosis and treatment. Clin Exp Pediatr. 2021 Nov;64(11):573–4. doi:10.3345/CEP.2021.00752
Pompili M, Ardito F, Brunetti E, Cabibbo G, Calliada F, Cillo U, *et al*. Benign liver lesions 2022: guideline for clinical practice of Associazione Italiana Studio del Fegato (AISF) and allied societies – Part II: solid lesions. Dig Liver Dis. 2022 Dec;54(12):1614–22. doi:10.1016/j.dld.2022.08.031
Rossler J. Infantile hemangiomas. Monatsschr Kinderheilkd. 2017 Jul;165(7):609–22. doi:10.1007/s00112-017-0279-z
Schneider M, Cremer H, Ruef P. Recommendation for action according to the guideline for hemangiomas in infancy and early childhood. Monatsschr Kinderheilkd. 2012 Jul;160(7):677–8. doi:10.1007/s00112-012-2679-4
Schneider M, Vierling M. Updated recommendations for action according to the guidelines on infantile hemangioma in infancy and early childhood. Monatsschr Kinderheilkd. 2019 Feb;167(2):149–50. doi:10.1007/s00112-018-0542-y
Smithson SL, Rademaker M, Adams S, Bade S, Bekhor P, Davidson S, *et al*. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. Australas J Dermatol. 2017 May;58(2):155–9. doi:10.1111/ajd.12600
Strauss E, Ferreira Ade S, França AV, Lyra AC, Barros FM, Silva I, *et al*. Diagnosis and treatment of benign liver nodules: Brazilian Society of Hepatology (SBH) recommendations. Arq Gastroenterol. 2015 Dec;52(Suppl 1):47–54. doi:10.1590/S0004-28032015000500003
Strauss E, Ferreira ASP, França AVC, Lyra AC, Barros FMR, Silva I, et al. Diagnosis and treatment of benign liver nodules: Brazilian Society of Hepatology (SBH) recommendations. *Arq Gastroenterol*. 2015 Dec;52(Suppl 1):47–54. doi:10.1590/S0004-28032015000500003
Szychta P, Stewart K, Anderson W. Treatment of infantile hemangiomas with propranolol: clinical guidelines. Plast Reconstr Surg. 2014 Apr;133(4):852–62. doi:10.1097/PRS.0000000000000007. Erratum in: Plast Reconstr Surg. 2014 Jul;134(1):168
Vidili G, De Sio I, D'Onofrio M, Mirk P, Bertolotto M, Schiavone C, *et al*. SIUMB guidelines and recommendations for the correct use of ultrasound in the management of patients with focal liver disease. J Ultrasound. 2019 Mar;22(1):41–51. doi:10.1007/s40477-018-0343-0
Vogt T, Hafner C, Bross K, Bataille F, Jauch KW, Berand A, *et al*. Antiangiogenetic therapy with pioglitazone, rofecoxib, and metronomic trofosfamide in patients with advanced malignant vascular tumors. Cancer. 2003 Nov 15;98(10):2251–6. doi:10.1002/cncr.11775
Zheng JW, Zhou Q, Yang XJ, Wang YA, Fan XD, Zhou GY, *et al*. Treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. Head Neck. 2010 Aug;32(8):1088–98. doi:10.1002/hed.21274

Resumo das evidências

O **Quadro D** apresenta as principais características das diretrizes clínicas incluídas.

Quadro D. Características das diretrizes clínicas incluídas

ID	Autor, ano	Temas abordados	Tecnologias para tratamento	Tecnologias para diagnóstico
1	Toledo, 2024[3]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, corticoide, alfainterferona, vincristina, atenolol, acebutolol, nadolol, sirolimo, captopril, maleato de timolol, laser e cirurgia	Ultrassonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada, angiografia por ressonância magnética, exames endoscópicos e biópsia
2	Katakam, 2023[4]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, corticoide, atenolol, sirolimo, maleato de timolol, laser, cirurgia e terapia intralesional	Ultrassonografia, ressonância magnética, angiografia por ressonância magnética e biópsia
3	Diociaiuti, 2022[5]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, corticoide, vincristina, sirolimo, laser e cirurgia	Ultrassonografia, ressonância magnética, angiografia por ressonância magnética, fibroscopia, biópsia e ecocardiografia
4	Zheng, 2022[6]	Tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, atenolol, atenolol, nadolol, maleato de timolol, cloridrato de propranolol tópico, laser e cirurgia	Não abordadas
5	Jung, 2021[7]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol, corticoide, maleato de timolol, laser e cirurgia	Ultrassonografia, ressonância magnética, angiografia por ressonância magnética, biópsia e ecocardiografia
6	Harter, 2019[8]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, corticoide, alfainterferona, vincristina, atenolol, nadolol, laser, cirurgia e terapia intralesional	Ultrassonografia, ressonância magnética, angiografia por ressonância magnética e ecocardiografia
7	Krowchuk, 2019[9]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, corticoide, laser, cirurgia e terapia intralesional	Ultrassonografia, ressonância magnética, angiografia por ressonância magnética, biópsia e ecocardiografia
8	Panduro, 2019[10]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, corticoide, atenolol, nadolol, maleato de timolol, imiquimode, laser, cirurgia, criocirurgia e terapia intralesional	Ultrassonografia e ressonância magnética
9	Wolosky, 2019[11]	Tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, corticoide oral, alfainterferona, vincristina, atenolol, nadolol, maleato de	Não abordadas

ID	Autor, ano	Temas abordados	Tecnologias para tratamento	Tecnologias para diagnóstico
			timolol, cloridrato de propranolol tópico, corticoide tópico, imiquimode, laser e cirurgia	
10	Ministério da Saúde, 2018[12]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, corticoide oral e alfainterferona	Ultrassonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada, angiografia por tomografia computadorizada, exames endoscópicos e biópsia
11	Rotter, 2018[13]	Diagnóstico da síndrome PHACES e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral	Ecocardiograma, ressonância magnética, angiografia por ressonância magnética
13	Baselga, 2016[14]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, maleato de timolol, corticoide tópico, imiquimode, laser e cirurgia	Ultrassonografia, ressonância magnética, angiografia por ressonância magnética, fibroscopia, biópsia e ecocardiografia
13	Carvalho, 2016[15]	Tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral	Não abordadas
14	Garzon, 2016[16]	Diagnóstico e tratamento da síndrome PHACES	Cloridrato de propranolol oral	Ecocardiograma, ressonância magnética, angiografia por ressonância magnética
15	Darrow, 2015[17]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, corticoide oral, alfainterferona, vincristina, maleato de timolol, corticoide tópico, imiquimode, laser, cirurgia e terapia intralesional	Ultrassonografia, ressonância magnética, angiografia por ressonância magnética e biópsia
16	Hoeger, 2015[18]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, corticoide, maleato de timolol, cloridrato de propranolol tópico, laser, cirurgia e criocirurgia	Ultrassonografia, ressonância magnética, angiografia por ressonância magnética e ecocardiografia
17	Drolet, 2013[19]	Tratamento do hemangioma infantil e diagnóstico da síndrome PHACES	Cloridrato de propranolol oral	Angiografia por ressonância magnética
18	Martin, 2013[20]	Tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral	Não abordadas

ID	Autor, ano	Temas abordados	Tecnologias para tratamento	Tecnologias para diagnóstico
19	Zheng, 2013[21]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Cloridrato de propranolol oral, corticoide, alfainterferona, vincristina, imiquimode, laser, cirurgia, criocirurgia e terapia intralesional	Ultrassonografia e ressonância magnética
20	Metry, 2009[22]	Diagnóstico da síndrome PHACES	Não abordadas	Ressonância magnética, angiografia por ressonância magnética e ecocardiograma
21	Grantzow, 2008[23]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Corticoide, vincristina, ciclofosfamida, laser, crioterapia e cirurgia	Ultrassonografia, ressonância magnética e biópsia
22	Chan, 2005[24]	Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil	Corticoide oral, alfainterferona, ciclofosfamida, vincristina, corticoide tópico, terapia intralesional, laser, crioterapia e cirurgia	Ultrassonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada e biópsia

Revisões Sistemáticas

Para a identificação de revisões sistemáticas sobre o cuidado do HI foi utilizada a seguinte pergunta de pesquisa, considerando o acrônimo PCC (população, conceito e contexto), descrita no **Quadro E**.

Quadro E. Pergunta de pesquisa

O que relatam as revisões sistemáticas disponíveis sobre aspectos do hemangioma infantil?	
População	Pacientes com diagnóstico confirmado de hemangioma infantil
Conceito	Evidências sobre fatores de risco, diagnóstico, tratamento medicamentoso e não medicamentoso, eficácia e segurança dos tratamentos, eventos adversos aos tratamentos e consequências da doença
Contexto	Qualquer nível de assistência à saúde

Métodos e resultados da busca por revisões sistemáticas

Com base na pergunta de pesquisa descrita acima, foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Lilacs (via BVS) e Scielo. A busca foi realizada no dia 27 de agosto de 2025 sem restrições de data. Com o objetivo de tornar a busca mais sensível, foram considerados apenas os termos da condição clínica. As estratégias de busca para cada base de dados estão descritas no **Quadro F**.

Quadro F. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas sobre o manejo do hemangioma infantil

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Medline (via Pubmed)	("Hemangioma"[Mesh] OR Hemangioma OR Hemangiomas OR Hemangioma, Histiocytoid OR Hemangiomas, Histiocytoid OR Histiocytoid Hemangioma OR Histiocytoid Hemangiomas OR Hemangioma, Intramuscular OR Hemangiomas, Intramuscular OR Intramuscular Hemangioma OR Intramuscular Hemangiomas OR Chorioangioma OR Chorioangiomas OR Chorangioma OR Chorangiomas OR Angioma) AND (((systematic* [ti] AND review [ti]) OR Systematic overview* [ti] OR Cochrane review* [ti] OR systemic review* [ti] OR scoping review [ti] OR scoping literature review [ti] OR mapping review [ti] OR Umbrella review* [ti] OR (review of reviews [ti] OR overview of reviews [ti]) OR meta-review [ti] OR (integrative review [ti] OR integrated review [ti] OR integrative overview [ti] OR meta-synthesis [ti] OR metasynthesis [ti] OR quantitative review [ti] OR quantitative synthesis [ti] OR research synthesis [ti] OR meta-ethnography [ti]) OR Systematic literature search [ti] OR Systematic literature research [ti] OR meta-analyses [ti] OR metaanalyses [ti] OR metaanalysis [ti] OR meta-analysis [ti] OR meta-analytic review [ti] OR meta-analytical review [ti] OR meta-analysis [pt] OR ((search* [tiab] OR medline [tiab] OR pubmed [tiab] OR embase [tiab] OR Cochrane [tiab] OR scopus [tiab] or web of science [tiab] OR sources of information [tiab] OR data sources [tiab] OR following databases [tiab]) AND (study selection [tiab] OR selection criteria [tiab] OR eligibility criteria [tiab] OR inclusion criteria [tiab] OR exclusion criteria [tiab])) OR systematic review [pt]) NOT (letter [pt] OR editorial [pt] OR comment [pt] OR case reports [pt] OR historical article [pt] OR report [ti] OR protocol [ti] OR protocols [ti] OR withdrawn [ti] OR retraction of publication [pt] OR retraction of publication as topic [mesh] OR retracted publication [pt] OR reply [ti] OR published erratum [pt]))	253
Embase	('hemangioma'/exp OR 'benign hemangioma' OR 'haemangioma' OR 'haemangioma planum' OR 'hemangioma' OR 'hemangioma planum' OR 'hemangiomata' OR 'hemangiomatous' OR 'ossifying haemangioma' OR 'ossifying hemangioma' OR 'vascular tumor'/exp OR 'arterial neoplasm' OR 'arterial tumor' OR 'arterial tumour' OR 'artery neoplasm' OR 'artery tumor' OR 'artery tumour' OR 'blood vessel neoplasm' OR 'blood vessel tumor' OR 'blood vessel tumour' OR 'hemangiomatous tumor' OR 'neoplasm, blood vessel' OR 'neoplasm, vascular' OR 'neoplasma vascularis' OR 'tumor vascular' OR 'tumor vascularis' OR 'tumor, blood vessel' OR 'tumor, vein' OR 'tumour vascular' OR 'tumour vascularis' OR 'tumour, blood vessel' OR 'tumour, vein' OR 'vascular neoplasm' OR 'vascular neoplasms' OR 'vascular tumor' OR 'vascular tumour' OR 'vein neoplasm' OR 'vein tumor' OR 'vein tumour' OR 'venal neoplasm' OR 'venal tumor') AND ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'integrated':ti,ab,kw OR 'integrative':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'narrative':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw	1.236

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'narrative review':ti,ab,kw OR 'narrative reviews':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'integrated review':ti,ab,kw OR 'integrated reviews':ti,ab,kw OR 'integrative review':ti,ab,kw OR 'integrative reviews':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR ('prisma':ti,ab,kw AND 'preferred':ti,ab,kw) OR 'prisma-p':ti,ab,kw OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'state of the art review':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
LILACS	(mh:("hemangioma")) OR (tw: Angioma OR Chorangioma OR Chorangiomas OR Chorioangioma OR Chorioangiomas OR Hemangioma, Histiocytoid OR Hemangioma, Intramuscular OR Hemangiomas OR Hemangiomas, Histiocytoid OR Hemangiomas, Intramuscular OR Histiocytoid Hemangioma OR Histiocytoid Hemangiomas OR Intramuscular Hemangioma OR Intramuscular Hemangiomas) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("systematic_reviews"))	4
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Hemangioma] explode all trees	2

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Scielo	(hemangioma infantile) OR (hemangioma infantil) OR (hemangioma, capillary) AND type:("review-article" OR "undefined")	11
Total		1.506

A elegibilidade dos estudos identificados foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes e as discrepâncias, quando necessário, foram resolvidas por um terceiro revisor. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®[1]. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, mantendo-se as revisões sistemáticas que abordassem o cuidado do HI.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de pacientes: Pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de hemangioma infantil

(b) Tipo de intervenção: Qualquer intervenção

(c) Tipos de estudos: Revisões Sistemáticas

(d) Idioma: Português, inglês e espanhol

Considerando a escassez de revisões sistemáticas que se adequassem ao escopo do trabalho e que sua inclusão teve caráter complementar, com o objetivo de subsidiar a elaboração do texto, não foi aplicado instrumento formal para avaliação da qualidade dessas revisões.

Revisões sistemáticas selecionadas

Foram identificados 1.506 registros. Após a exclusão das duplicatas (n=198) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 80 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo, sendo 42 estudos incluídos. A **Figura B**, adaptada do modelo de fluxograma disponibilizado pela plataforma PRISMA[2], esquematiza o processo de seleção das evidências científicas. Os estudos excluídos, bem como os motivos da exclusão, são descritos no **Quadro G**.

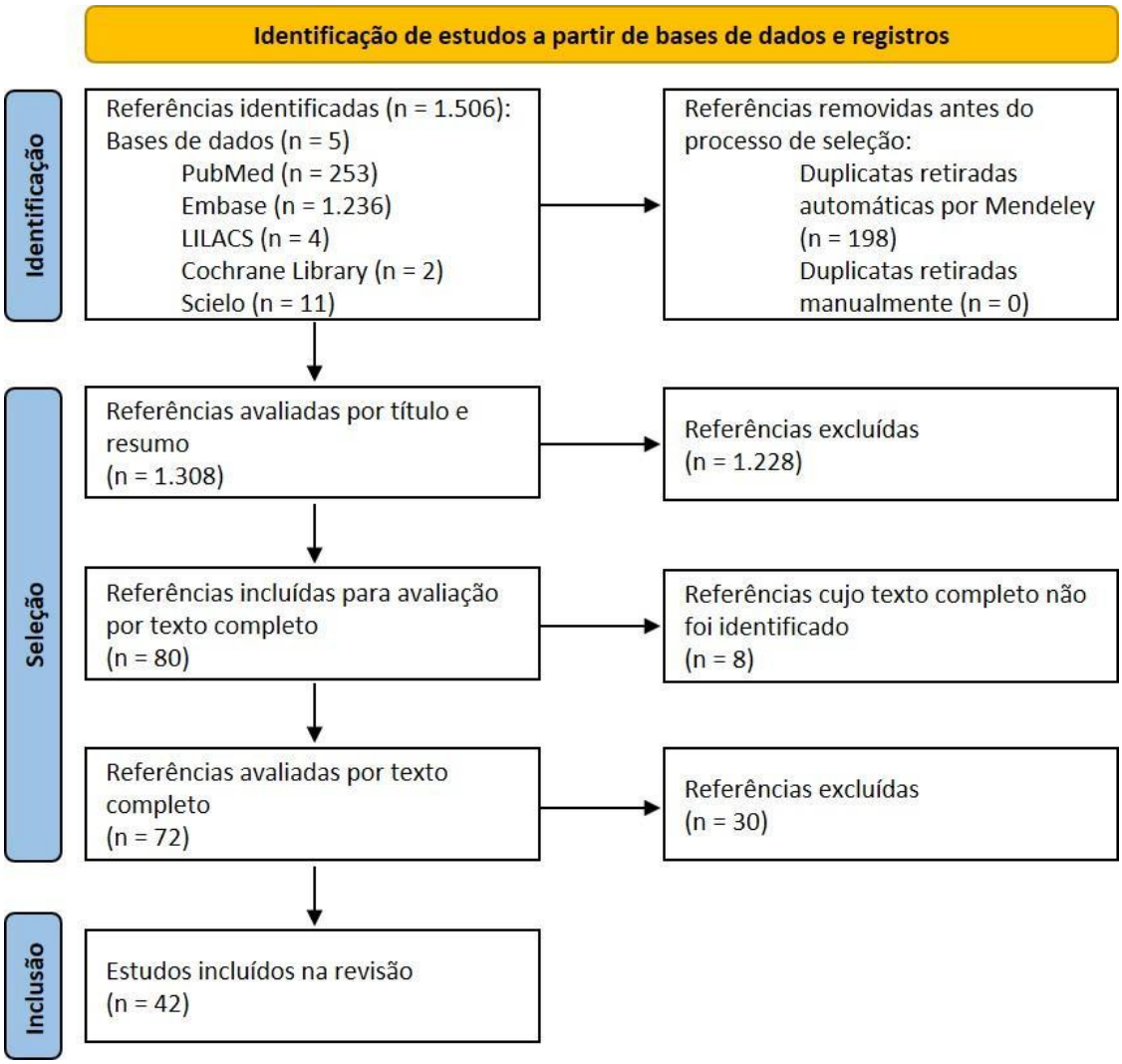


Figura B. Fluxograma de seleção das revisões sistemáticas incluídas

Fonte: Adaptado de Page *et al.* (2021)[2].

Quadro G. Estudos excluídos pela elegibilidade

Texto completo indisponível
Aziz H, Brown ZJ, Baghdadi A, Kamel IR, Pawlik TM. A comprehensive review of hepatic hemangioma management. J Gastrointest Surg. 2022 Sep;26(9):1998–2007. doi: 10.1007/s11605-022-05382-1
Choudhary N, Gandhi J, Maran R, Hora MK. Lasers for treatment of hemangiomas: A review. J Cardiovasc Dis Res. 2022;13(5):303–9. http://dx.doi.org/10.31838/jcdr.2022.13.05.29
Fang C, Xue LL, Li YD. Efficacy and security of lauromacrogol and pingyangmycin in treatment of hemangioma and venous malformation: A meta-analysis. Med J Chin People's Liberation Army. 2019;44(9):767–72. http://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2019.09.08
Khan M, Hanif F, Syed AA. Surgical management for symptomatic giant liver hemangiomas: a meta-analysis. J Coll Physicians Surg Pak. 2017 Mar;27(3):173–82
Tolosa MTS, Eubanas GAS. Topical beta-blockers alone or in combination are efficacious for the treatment of cutaneous infantile hemangiomas—a systematic review and meta-analysis. J Dermatol Nurses Assoc. 2020;24th World Congress of Dermatology

Tuxun T, Apaer S, Zhou CM, Zhang JH, Zhao JM, Tai QW, *et al*. Surgery vs. observation for liver hemangioma: a systematic review and meta-analysis. Hepatogastroenterology. 2014 Nov–Dec;61(136):2377–82
Yang T, Huang X, Zhang H, Lu JH, Wu MC, Shen F. Systematic review and meta-analysis of surgical treatment for liver hemangioma. HPB. 2015;5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association
Yilmaz L, Kacenelenbogen N. Les anomalies vasculaires cutanées chez l'enfant [Cutaneous vascular anomalies in children]. Rev Med Brux. 2015 Sep;36(4):348–57
Delineamento
Goel N, Grunzweig K, Kumar A. Focal facial infantile hemangiomas in pediatric patients: Impact of pretreatment on surgical outcomes—A literature review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2018;American Academy of Dermatology 2018 Annual Meeting. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.592
Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas. Cochrane Database Syst Rev. 2007. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006545
Li LL, Yan L, Luo MX, Cai YX, Mi XB, Zhang TD. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas: a meta-analysis in Chinese patients. Pediatr Dermatol. 2015 Sep–Oct;32(5):e210–4. doi: 10.1111/pde.12627
Meni C, Taieb CR, Voisard JJ. Infantile hemangioma and risk factors: A literature review. J Am Acad Dermatol. 2013;71st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.12.394
Meni C, Taieb CR, Voisard JJ. Infantile hemangioma: Epidemiology update. J Am Acad Dermatol. 2013;71st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.12.395
Meza Viteri V, Aranibar L. Oral atenolol compared to oral propranolol for infantile hemangioma. Medwave. 2023 Dec 7;23(11):e2753. doi: 10.5867/medwave.2023.11.2753
Sun Y, Zhao J, Meng Y, Luo X, Jiang C, Deng G, *et al*. The prevalence, complications, and risk factors for infantile hemangioma: A systematic review and meta-analysis. Int J Dermatol. 2024 Jun;63(6):737–46. doi: 10.1111/ijd.17062
Theunissen CI, Smitt JH, van der Horst CM. Propranolol versus corticosteroids: what should be the treatment of choice in infantile hemangiomas? Ann Plast Surg. 2015 Feb;74(2):237–41. doi: 10.1097/SAP.0b013e318299cd4e
Tominaga S, Mendelsohn M, Schild S, Liang J, Rosenfeld R, Plum A. Surgical management for subglottic hemangioma: A systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2021. http://dx.doi.org/10.1177/01945998211030910g
Vlastarakos PV, Papacharalampous GX, Chrysostomou M, Tavoulari EF, Delidis A, Protopapas D, *et al*. Propranolol is an effective treatment for airway haemangiomas: a critical analysis and meta-analysis of published interventional studies. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012 Aug;32(4):213–21
Zhang J, Kang X. 257 Risk factors for infantile hemangioma: A systematic review and meta-analysis. J Investig Dermatol. 2019;Society for Investigative Dermatology (SID) 2019. http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2019.03.333
Zhang XW, Yan LN, Yang JY. Efficacy and safety of radiofrequency ablation in the management of hemangiomas of the liver: A systematic review. HPB. 2013;4th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association. http://dx.doi.org/10.1111/hpb.12093
Idioma
Jianmin Z, Zhisheng Z, Chaoyang W, Shize Z. Meta-analysis of the efficacy and safety of oral atenolol versus oral propranolol in the treatment of infantile hemangioma. Chin J Plast Surg. 2022;38(3):275–83. http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn114453-20210927-00394
Zhu Z, Zhou X, Lin X, Wu S, Wang C, Zhu S. Efficacy and safety of oral atenolol for the treatment of infantile haemangiomas: A single-arm meta-analysis. Chin J Plast Surg. 2023;39(11):1192–203. http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn114453-20221008-00308
Conceito
Alshalan A, Khurayzi T, Assiri M, Alsanosi A. Clinical approaches to external auditory canal hemangiomas: a systematic review. Ear Nose Throat J. 2024 Feb;103(2):90–9. doi: 10.1177/01455613211042449

Cheng WL, Qi YQ, Wang B, Tian L, Huang W, Chen Y. Enucleation versus hepatectomy for giant hepatic haemangiomas: a meta-analysis. Ann R Coll Surg Engl. 2017 Mar;99(3):237–41. doi: 10.1308/rcsann.2016.0349
Estupinan B, Souchik A, Kiszluk A, Desai S. Comprehensive review of thermomechanical fractional injury device: Applications in medical and cosmetic dermatology. J Clin Aesthet Dermatol. 2024;17(2):32–42
Fei L, Hongsong X. Effectiveness of microwave ablation for the treatment of hepatic hemangioma - meta-analysis and meta-regression. Int J Hyperthermia. 2023;40(1):2146214. doi: 10.1080/02656736.2022.2146214
Gao Z, Zhang Y, Li W, Shi C. Effectiveness and safety of polidocanol for the treatment of hemangiomas and vascular malformations: a meta-analysis. Dermatol Ther. 2018 Jan;31(1). doi: 10.1111/dth.12568
Jiang B, Shen ZC, Fang XS, Wang XM. Enucleation versus hepatectomy for hepatic hemangiomas: A meta-analysis. Front Surg. 2022 Jul 28;9:960768. doi: 10.3389/fsurg.2022.960768
Jien H, Xiaohua L. Laparoscopic versus open surgery in the treatment of hepatic hemangioma: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Feb 26;100(8):e24155. doi: 10.1097/MD.0000000000002415
Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. Pediatr Dermatol. 2008 Mar–Apr;25(2):168–73. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00626.x
Liu Y, Wei X, Wang K, Shan Q, Dai H, Xie H, *et al*. Enucleation versus anatomic resection for giant hepatic hemangioma: a meta-analysis. Gastrointest Tumors. 2017 Mar;3(3–4):153–62. doi: 10.1159/000455846
Osunronbi T, Pwint PMN, Usuah J, Cain J, Mathur S, Gurusinghe NT, *et al*. Cavernous sinus haemangioma: systematic review and pooled analysis relating to a rare skull base pathology. Neurosurg Rev. 2022 Aug;45(4):2583–92. doi: 10.1007/s10143-022-01796-2
Prodromidou A, Machairas N, Garoufalia Z, Kostakis ID, Tsaparas P, Paspala A, *et al*. Liver transplantation for giant hepatic hemangioma: a systematic review. Transplant Proc. 2019 Mar;51(2):440–2. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.018
Roca IC, Cojocaru E, Rusu CD, Trandafir LM, Saveanu CI, Lupu VV, *et al*. The role of natural extracts in the management of infantile hemangiomas and vascular tumors. Pediatr Health Med Ther. 2024:1–16. http://dx.doi.org/10.2147/PHMT.S439537
Siegel DH, Tefft KA, Kelly T, Johnson C, Metry D, Burrows P, *et al*. Stroke in children with posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities (PHACE) syndrome: a systematic review of the literature. Stroke. 2012 Jun;43(6):1672–4. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.650952
Stuepp RT, Scotti FM, Melo G, Munhoz EA, Modolo F. Effects of sclerosing agents on head and neck hemangiomas: a systematic review. J Clin Exp Dent. 2019 Nov 1;11(11):e1033–44. doi: 10.4317/jced.56143
Torkian P, Li J, Kaufman JA, Jahangiri Y. Effectiveness of transarterial embolization in treatment of symptomatic hepatic hemangiomas: systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 Jan;44(1):80–91. doi: 10.1007/s00270-020-02611-5
Wat H, Wu DC, Rao J, Goldman MP. Application of intense pulsed light in the treatment of dermatologic disease: a systematic review. Dermatol Surg. 2014 Apr;40(4):359–77. doi: 10.1111/dsu.12424

Resumo das evidências

O **Quadro H** apresenta as principais características das revisões sistemáticas incluídas.

Quadro H. Características das revisões sistemáticas incluídas

ID	Autor, ano	Quantidade e delineamento dos estudos incluídos na revisão sistemática	Tipos de hemangiomas abordados (profundidade clínica; região)	Quantidade de pacientes	Intervenções e comparações abordadas
1	Chen, 2023[25]	3 ECRs, 2 coortes prospectivos e 2 coortes retrospectivos	Superficial, misto e profundo; segmentar, cabeça e pescoço, tronco, extremidades e genitália	346 tratados com atenolol e 323 tratados com propranolol	Propranolol vs atenolol
2	Kleinman, 2023[26]	17 relatos de caso e 7 séries de casos vs 1 relato de caso	Hemangioma intestinal associado à síndrome PHACE	46 (37 mulheres) vs 1	Corticoides, propranolol, vincristina e transfusão de hemácias vs sirolimos
3	Huang, 2022[27]	10 ECRs	Superficial, misto e profundo	979	Timolol tópico vs laser; timolol tópico + laser vs laser isolado; timolol tópico + laser vs timolol tópico isolado
4	Li, 2022[28]	15 coortes e 2 ECNRs	Superficial, misto e profundo	3.445	NI
5	Pattanshetti, 2022[29]	2 ECRs, 2 coortes prospectivas e 1 coorte retrospectiva	NI	116 tratados com atenolol e 138 tratados com propranolol	Atenolol vs propranolol
6	Wang, 2021[30]	11 ECRs	Superficial; cabeça, pescoço, tronco, extremidades e região anogenital	1.235	β-bloqueadores tópicos vs propranolol oral; β-bloqueadores tópicos vs placebo; β-bloqueadores tópicos vs corticoides; β-bloqueadores tópicos vs PDL, β-bloqueadores tópicos + PDL, β-

ID	Autor, ano	Quantidade e delineamento dos estudos incluídos na revisão sistemática	Tipos de hemangiomas abordados (profundidade clínica; região)	Quantidade de pacientes	Intervenções e comparações abordadas
					bloqueadores tópicos + propranolol oral e β-bloqueadores tópicos + ^{90}Sr-^{90}Y de baixa dosagem
7	You, 2021[31]	5 estudos retrospectivos e 4 ECRs	Superficial; cabeça e pescoço, tronco, extremidades e períneo	439	Propranolol vs corticoides
8	Chen, 2020[32]	8 ECRs e 6 caso-controles	Superficial, misto e profundo; cabeça, face, pescoço, tronco, membros e períneo	2.658	Timolol tópico + laser vs timolol tópico isolado; timolol tópico + laser vs laser isolado; propranolol oral + laser vs propranolol oral isolado; propranolol oral + laser vs laser isolado
9	Ding, 2020[33]	6 estudos retrospectivos	NI	NI	NI
10	Fei, 2020[34]	30 ECRs	Superficial, misto e profundo; cabeça, face, pescoço, membros e genitália	2.123	Propranolol oral + laser vs propranolol oral isolado; propranolol oral + laser vs laser isolado; β-bloqueadores tópicos + laser vs propranolol oral isolado; β-bloqueadores tópicos + laser vs laser isolado
11	Lin, 2020[35]	11 ECRs e 9 coortes	Superficial; cabeça, face, pescoço, periocular, peito, tronco, extremidades, períneo, nádegas	2.098	Propranolol tópico vs propranolol oral; timolol tópico vs propranolol oral; timolol tópico vs imiquimode tópico; timolol tópico vs observação; timolol tópico vs solução salina tópica
12	Liu, 2020[36]	2 ECRs, 3 estudos	NI	608	Atenolol vs propranolol

ID	Autor, ano	Quantidade e delineamento dos estudos incluídos na revisão sistemática	Tipos de hemangiomas abordados (profundidade clínica; região)	Quantidade de pacientes	Intervenções e comparações abordadas
		prospectivos e 3 estudos retrospectivos			
13	Qiao, 2020[37]	8 ECRs	Superficial, misto e profundo; face, pescoço, periocular, couro cabeludo, tronco, períneo e extremidades	759	Propranolol oral vs timolol tópico; propranolol oral + timolol tópico vs propranolol oral isolado; propranolol oral + timolol tópico vs timolol tópico isolado
14	Yang, 2020[38]	20 ECRs	NI	1.149	Propranolol oral, tópico ou intralesional, timolol tópico, glicocorticoide oral ou intralesional, captopril oral, laser, placebo, observação
15	Novoa. 2019[39]	28 ECRs	Superficial, misto ou profundo; NI	1.728	Propranolol oral, tópico ou intralesional, atenolol, captopril, corticoide oral ou tópico, timolol tópico, PDL, ND:YAG
16	Novoa. 2019[40] (versão resumida)	28 ECRs	Superficial, misto ou profundo; NI	1.728	Propranolol oral vs placebo; timolol tópico vs placebo; propranolol oral vs timolol tópico
17	Thai, 2019[41]	11 ECRs	NI	841	Propranolol vs comparação combinada (atenolol, corticoide (prednisolona), timolol tópico, laser ou placebo)
18	Wang, 2019[42]	3 cartas de pesquisa, 2 estudos retrospectivos, 1 estudo prospectivo, 1 coorte e 2 ECRs	NI	341	Atenolol oral

ID	Autor, ano	Quantidade e delineamento dos estudos incluídos na revisão sistemática	Tipos de hemangiomas abordados (profundidade clínica; região)	Quantidade de pacientes	Intervenções e comparações abordadas
19	Yang, 2019[43]	10 ECRs, 3 ECNRs e 5 coortes	NI	2.701	Propranolol oral vs grupo controle (glicocorticoides orais, timolol tópico, propranolol tópico, glicocorticoides intralesional, propranolol intralesional, pinyangmicina intralesional, vincristina intralesional, bleomicina intralesional, atenolol oral, captopril oral, laser, observação ou placebo)
20	Price, 2018[44]	12 Delineamento NI	Superficial, misto ou profundo; cabeça e pescoço, região anogenital	597	Propranolol tópico
21	Wang, 2018[45]	46 relatos de caso ou séries de casos, 16 estudos observacionais retrospectivos, 15 estudos observacionais prospectivos e 1 ECR	Ulcerados	1.239	Propranolol oral, atenolol oral, captopril, corticoides, timolol tópico, becaplermina tópico, antibióticos tópicos, antibióticos sistêmicos, laser PDL ou Nd:YAG
22	Zheng, 2018[46]	5 ECRs, 3 coortes prospectivos e 2 coortes retrospectivos	Superficial, misto ou profunda; face, pescoço, periocular, torso, extremidades, vulva, coxa, costas e membro superior	887	Timolol tópico vs laser, propranolol oral, placebo ou observação

ID	Autor, ano	Quantidade e delineamento dos estudos incluídos na revisão sistemática	Tipos de hemangiomas abordados (profundidade clínica; região)	Quantidade de pacientes	Intervenções e comparações abordadas
23	Khan, 2017[47]	31 (relatos de caso ou ECRs)	Superficial	691	Timolol tópico vs placebo, observação, propranolol, imiquimode tópico, PDL ou Nd:YAG
24	Schwartz, 2017[48]	10 relatos de caso e 14 séries de casos	Profundo; subglote	49	Propranolol oral vs corticoide oral
25	Chinnadurai, 2016[49]	10 ECRs, 4 coortes prospectivas e 4 coortes retrospectivas	Superficial, misto ou profundo; NI	1.265	Propranolol oral vs propranolol tópico, propranolol intralesional, corticoide oral (prednisolona ou prednisona), bleomicina intralesional, placebo ou observação; corticoide oral vs corticoide intralesional, placebo ou observação; timolol tópico vs placebo ou observação
26	Chinnadurai, 2016[50]	4 ECRs, 8 coortes retrospectivas, 17 séries de casos	Superficial, misto ou profundo; NI	NI	PDL vs ß-bloqueadores ou observação; laser Nd:YAG vs PDL, CO_2 ou observação
27	Hardison, 2016[51]	19 (relatos de caso ou séries de casos)	Profundo; subglote	61	Propranolol oral
28	Léaute-Labrèze, 2016[52]	44 estudos retrospectivos, 35 estudos prospectivos e 4 ECRs	NI	3.766 (literatura) + 2.096 (ECRs + CUP do fabricante)	Propranolol oral vs placebo
29	Liu, 2015[53]	56 estudos retrospectivos e 5 ECRs	NI; cabeça e pescoço, tronco e extremidades	5.130	Propranolol
30	Ovadia, 2015[54]	11 coortes prospectivos, 3 coortes retrospectivos e 3 ECRs	Superficial; cabeça, face, pescoço, lábio, nariz, peito, tronco, torso, membros	554	Propranolol tópico vs timolol tópico; propranolol tópico isolado; propranolol intralesional

ID	Autor, ano	Quantidade e delineamento dos estudos incluídos na revisão sistemática	Tipos de hemangiomas abordados (profundidade clínica; região)	Quantidade de pacientes	Intervenções e comparações abordadas
			superiores e inferiores, coxa, extremidades, costas, abdômen, periocular, nádega, anogenital		isolado; timolol tópico isolado
31	Shen, 2015[55]	13 Delineamento NI	Superficial, misto e nódulo cutâneo; cabeça, pescoço, tronco, extremidades, área genital e períneo	1.247 pacientes e 1.529 hemangiomas	PDL
32	Lou, 2014[56]	35	NI; cutâneo, periocular, vias aéreas e hepático	324 com hemangioma e 248 controles	Propranolol vs corticoides; propranolol vs vincristina; propranolol vs laser
33	Xu, 2014[57]	31 séries de casos	NI; periorbital	425	Propranolol oral ou intralesional vs corticoide intralesional, tópico ou oral
34	Izadpanha, 2013[58]	41 Delineamento NI	NI; cabeça, pescoço, face, cervicofacial, órbita, periorbital, periocular, pálpebra, subglote, tórax, perineal, hepático, extremidades, tronco, glúteo, membros, parótida, ponta nasal, nariz, vias aéreas, lábio, bochecha, testa, orofaringe, laringe, cavidade oral,	3.496	Propranolol vs corticoide oral ou injetável

ID	Autor, ano	Quantidade e delineamento dos estudos incluídos na revisão sistemática	Tipos de hemangiomas abordados (profundidade clínica; região)	Quantidade de pacientes	Intervenções e comparações abordadas
			mamilo, tornozelo e mão		
35	Marqueling, 2013[59]	29 séries de caso retrospectivas, 11 estudo clínico prospectivo e 1 ECR	NI; cabeça, pescoço, face, periorbital, vias aéreas e parótida	1.264	Propranolol
36	Xu, 2013[60]	10 total; ECR, coorte prospectiva e retrospectiva	NI; NI	419	Propranolol oral vs corticoide oral; propranolol oral vs placebo; propranolol intralesional vs corticoide intralesional; propranolol oral vs nadolol oral; corticoide tópico vs corticoide intralesional; corticoide oral vs corticoide intralesional; timolol tópico vs observação
37	Leonardi-Bee, 2011[61]	4 ECR	Superficial, profundo e misto; cabeça e pescoço, tronco, braço, perna e área da fralda	271	PDL vs observação; radiação; corticoide oral vs corticoide intravenoso
38	Peridis, 2011[62]	10 relatos de caso, 2 estudos retrospectivos, 1 estudo observacional	Vias aéreas	36	Propranolol vs corticoide, laser CO_2 ou vincristina
39	Prasetyono, 2011[63]	22 total; revisões de casos retrospectivas e prospectivas	Profundo ou misto; cabeça e pescoço	749	Corticoide intralesional
40	Spiteri, 2011[64]	19 Delineamento NI	Superficial; periocular ou ocular	100	Propranolol oral
41	Ranchod, 2005[65]	4 séries de caso	NI; periocular	28	Corticoide tópico ou intralesional
42	Bennett, 2001[66]	10 séries de casos	NI;cutâneo	184	Corticoide oral

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não randomizado; Nd:YAG: *Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet* (Granada de Alumínio e Ítrio Dopada com Neodímio); NI: não informado; PDL: *Pulsed Dye Laser* (Laser de Corante Pulsado).

Busca manual

Considerando a particularidade dos achados na literatura, foi realizada uma busca manual em bases de dados indexadas com o objetivo de identificar materiais não localizados. Os estudos identificados são apresentados no **Quadro I**.

Quadro I. Estudos identificados por busca manual

Estudos
Chamli A, Aggarwal P, Jamil RT, Litaiem N. Hemangioma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538232/
Gullabzada M, Brito Y, Gonzalez AI, Zena D, Jabri MN. Infantile Hemangioma in Infancy: A Case Study on the Natural Course and Therapeutic Management. Cureus. 2024;16(6):e63156. doi: 10.7759/cureus.63156
Ziad K, Badi J, Roaa Z, Emily AH. Laser treatment of infantile hemangioma. J Cosmet Dermatol. 2023;22 Suppl 2:1-7. doi: 10.1111/jocd.15671
Mariani LG, Ferreira LM, Rovaris DL, Bonamigo RR, Kiszewski AE. Infantile hemangiomas: risk factors for complications, recurrence and unaesthetic sequelae. An Bras Dermatol. 2022;97(1):37-44. doi: 10.1016/j.abd.2021.05.009
Stillo F, Mattassi R, Diociaiuti A, Neri I, Baraldini V, *et al*. Guidelines for Vascular Anomalies by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). Int Angiol. 2022;41(2 Suppl 1):1-130. doi: 10.23736/S0392-9590.22.04902-1
Fernández Faith E, Shah S, Witman PM, Harfmann K, Bradley F, Blei F, Pope E, Alsumait A, Gupta D, Covelli I, Streicher JL, Cotton C, Tollefson M, Nguyen H, Hunt R, Moore-Clingenpeel M, Frieden IJ. Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Interventions for Ulceration in Patients With Infantile Hemangioma. JAMA Dermatol. 2021;157(5):566-572. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0469
Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. J Am Acad Dermatol. 2021;85(6):1379-1392. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.019
Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera AL, Wong LF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. J Am Acad Dermatol. 2021;85(6):1395-1404. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.020
Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L, Boon LM, *et al*. The Infantile Hemangioma Referral Score: A Validated Tool for Physicians. Pediatrics. 2020;145(4):e20191628. doi: 10.1542/peds.2019-1628
Esposito F, Ferrara D, Di Serafino M, Diplomatico M, Vezzali N, *et al*. Classification and ultrasound findings of vascular anomalies in pediatric age: the essential. J Ultrasound. 2019;22(1):13-25. doi: 10.1007/s40477-018-0342-1
Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, *et al*. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med. 2015;372(8):735-46. doi: 10.1056/NEJMoa1404710
Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, *et al*. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008;358(24):2649-51. doi: 10.1056/NEJMc0708819
Moltoni G, Lucignani G, Sgrò S, Guarnera A, Rossi Espagnet MC, *et al*. MRI scan with the "feed and wrap" technique and with an optimized anesthesia protocol: a retrospective analysis of a single-center experience. Front Pediatr. 2024;12:1415603. doi: 10.3389/fped.2024.1415603.

Estudos
Stier MF, Glick SA, Hirsch RJ. Laser treatment of pediatric vascular lesions: Port wine stains and hemangiomas. J Am Acad Dermatol. 2008;58(2):261-85. doi: 10.1016/j.jaad.2007
Bahia LRM, Pimentel DR, Costa IMC, Valle LFA, Carvalho FVD. Tratamento dos hemangiomas infantis. *An Bras Dermatol*. 2006;81(4):301–11. doi:10.1590/S0365-05962006000400003
Raulin C, Greve B. Retrospective clinical comparison of hemangioma treatment by flashlamp-pumped (585 nm) and frequency-doubled Nd:YAG (532 nm) lasers. Lasers Surg Med. 2001;28(1):40-3. doi: 10.1002/1096-9101(2001)28:1<40::AID-LSM1014>3.0.CO;2-2
North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol. 2000;31(1):11-22. doi: 10.1016/s0046-8177(00)80192-6
Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. Pediatr Radiol. 1999;29(12):879-93. doi: 10.1007/s002470050718

Sínteses de evidência

Uso do sirolimo no tratamento do hemangioma infantil e outras malformações vasculares

Conforme solicitação do painel de especialistas durante a reunião de escopo para atualização do PCDT do Hemangioma Infantil, foi conduzida uma revisão rápida da literatura cujo objetivo foi identificar ensaios clínicos e estudos observacionais sobre o uso de sirolimo no tratamento de pacientes diagnosticados com hemangioma infantil ou outras anomalias/malformações vasculares.

Para a identificação dos estudos, a pergunta de pesquisa, formulada com base no acrônimo PICO (população, intervenção, comparador, desfechos [*outcome*] e desenho de estudo [*study type*]), está descrita no **Quadro J**.

Quadro J. Pergunta de pesquisa

Qual a eficácia, efetividade, segurança e impacto na qualidade de vida do uso de sirolimo no tratamento de pacientes diagnosticados com hemangioma infantil ou outras anomalias/malformações vasculares, em comparação com o melhor cuidado disponível?	
População	Pacientes diagnosticados com hemangioma infantil ou outras anomalias/malformações vasculares
Intervenção	Sirolimo
Comparador	Melhor cuidado disponível ou placebo
Desfechos	Eficácia (resposta ao tratamento, melhora clínica, retardo da progressão), segurança (eventos adversos) e qualidade de vida (percepção e melhora de escores validados)
Desenho de estudo	Ensaios clínicos, randomizados ou não, e estudo observacionais

Métodos e resultados da busca

Com base na pergunta de pesquisa descrita, foram realizadas buscas sistematizadas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, LILACS (via BVS) e Cochrane Library, em 13 de fevereiro de 2025. Não foram aplicadas restrições quanto a data ou idioma de publicação. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro K**.

Quadro K. Estratégias de busca para cada base de dados pesquisada

Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Medline (via Pubmed)	(("Sirolimus"[Mesh] OR Rapamycin OR Rapamune OR AY 22-989 OR AY 22989 OR AY 22 989 OR I-2190A OR I2190A OR I 2190A) AND ("Vascular Malformations"[Mesh] OR Vascular Malformation OR Malformations, Vascular OR Malformation, Vascular OR "Hemangioma, Capillary Infantile"[Supplementary Concept] OR "Neoplastic Syndromes, Hereditary"[Mesh] OR "Hemangioma, Capillary"[Mesh] OR "Hemangioma"[Mesh]))	1593
Embase	('hemangioma'/exp OR 'benign hemangioma' OR 'haemangioma' OR 'haemangioma planum' OR 'hemangioma' OR 'hemangioma planum' OR 'hemangiomata' OR 'hemangiomatous' OR 'ossifying haemangioma' OR 'ossifying hemangioma' OR 'congenital blood vessel malformation'/exp OR 'blood vessel anomaly' OR 'blood vessel malformation' OR 'blood vessel malformation, congenital' OR 'congenital blood vessel malformation' OR 'congenital vessel malformation' OR 'vascular anomaly' OR 'vascular malformation' OR 'vascular malformations' OR 'vascular system anomaly' OR 'vessel malformation') AND ('sirolimus'/exp OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propanyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone' OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23,	888

Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone' OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) isopropyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone' OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) propan 2 yl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone' OR 'abi 009' OR 'abi009' OR 'albumin bound rapamycin' OR 'ay 22989' OR 'ay22989' OR 'coll-r' OR 'cypher (drug)' OR 'de 109' OR 'de109' OR 'drgt18 2' OR 'drgt182' OR 'fyarro' OR 'hyftor' OR 'ms r001' OR 'msr001' OR 'nab-rapamycin' OR 'nab-sirolimus' OR 'npc 12' OR 'npc 12g' OR 'npc 12t' OR 'npc 12y' OR 'npc12' OR 'npc12g' OR 'npc12t' OR 'npc12y' OR 'opsiria' OR 'pascomer' OR 'perceiva' OR 'ptx 001' OR 'ptx 367' OR 'ptx001' OR 'ptx367' OR 'rapalimus' OR 'rapammune' OR 'rapamune' OR 'rapamycin' OR 'sila 9268a' OR 'sila9268a' OR 'sirogen' OR 'sirolimus' OR 'stn 10109' OR 'stn 1010900' OR 'stn 1010905' OR 'stn10109' OR 'stn1010900' OR 'stn1010905' OR 'tarzifyx' OR 'tavt 18' OR 'tavt18' OR 'tmb 002' OR 'tmb002' OR 'wy 090217' OR 'wy090217') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
Lilacs	(mh:(sirolimo OR sirolimus) OR rapamicina OR sirolimus OR sirrólimo) AND (mh:("Malformações Vasculares" OR "Vascular Malformations") OR "Malformation, Vascular" OR "Malformations, Vascular" OR "Vascular Malformation" OR mh:(Hemangioma OR Angioma OR Corioangioma) OR Histiocytoid OR "Hemangioma, Intramuscular" OR Hemangiomas OR "Hemangiomas, Histiocytoid" OR "Hemangiomas, Intramuscular" OR "Histiocytoid Hemangioma" OR "Histiocytoid Hemangiomas" OR "Intramuscular Hemangioma" OR "Intramuscular Hemangiomas" OR "Hemangioma Histiocitoide" OR "Hemangioma Intramuscular")	3
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Hemangioma] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees #4 #1 OR #2 #5 #3 AND #4	23
Total		2.507

A elegibilidade dos estudos identificados foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes e as divergências, quando necessário, foram resolvidas por um terceiro revisor. A primeira consistiu na avaliação por título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®[1]. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

Inclusão:

Estudos que avaliem pelo menos um dos desfechos elencados na pergunta de pesquisa;

Exclusão:

Estudos pré-clínicos, *in vitro* ou em modelos animais;

Relatos de caso e séries de casos com menos de 10 pacientes;

Estudos que avaliam o uso de sirolimo associado a outro medicamento;

Revisões, cartas ao editor, opiniões de especialistas e resumos de congressos sem dados primários.

Foram identificados inicialmente 2.507 registros. Após a remoção das duplicatas, triagem pela leitura de títulos e resumos e verificação das listas de referências, 50 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo, sendo incluídas 31 publicações (**Figura C**). Os estudos excluídos, bem como os motivos de exclusão, são descritos no **Quadro L**.

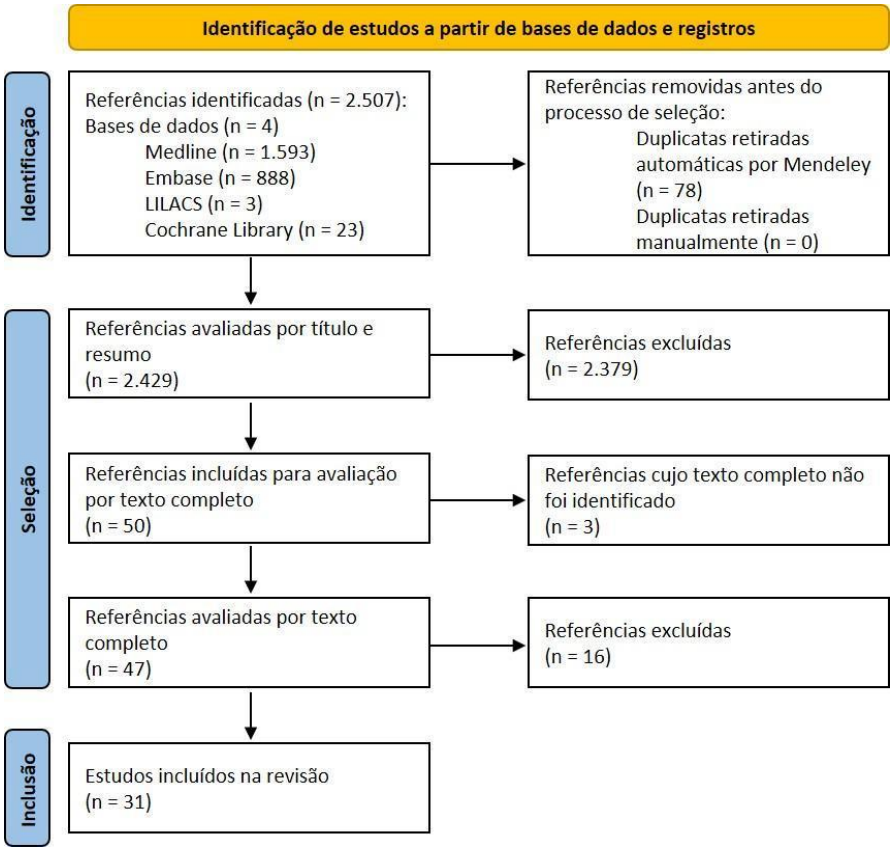


Figura C. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos.

Fonte: Adaptado de Page *et al*. (2021)[2].

Quadro L. Estudos excluídos pela elegibilidade

Registros de outra publicação já incluída
Maruani, A., Tavernier, E., Boccara, O., Mazereeuw-Hautier, J., Leducq, S., Bessis, D., *et al*. Sirolimus (rapamycin) for slow-flow malformations in children: the observational-phase randomized clinical PERFORMUS trial. JAMA dermatology, 2021, 157(11), 1289-1298.
Treatment of Port Wine Stains Using Pulsed Dye Laser, Erbium Yag Laser and Topical Sirolimus, NCT02214706, 2014. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02214706
Intervenção
Chen, P. L., Hong, J. B., Shen, L. J., Chen, Y. T., Wang, S. J., & Liao, Y. H. The efficacy and safety of topical rapamycin–calcitriol for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. British Journal of Dermatology, 2020, 183(4), 655-663.
Dulamea, A. O., Arbune, A. A., Anghel, D., Boscaiu, V., Andronesi, A., & Ismail, G. Neurological and Dermatological Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: Report from a Romanian Tertiary Hospital Cohort. Journal of Clinical Medicine, 2023, 12(20), 6550.
Krueger, D. A., Capal, J. K., Curatolo, P., Devinsky, O., Ess, K., Tzadok, M., *et al*. Short-term safety of mTOR inhibitors in infants and very young children with tuberous sclerosis complex (TSC): multicentre clinical experience. European journal of paediatric neurology, 2018, 22(6), 1066-1073.
Qiu, T., Li, Y., Gong, X., Zhou, J., Yang, K., Zhang, X., *et al*. Oral antibiotic prophylaxis for infection in patients with vascular anomalies receiving sirolimus treatment: a multicenter retrospective study. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2023, 18(1), 121.
Saffari, A., Brösse, I., Wiemer-Kruel, A., Wilken, B., Kreuzaler, P., Hahn, A., *et al*. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age–a multicenter retrospective study. Orphanet journal of rare diseases, 2019, 14, 1-13.
Tian, R., Liang, Y., Wang, J., Shan, Y., Gao, H., Zhang, L., *et al*. Propranolol for infantile hepatic hemangioendothelioma: Clinical evaluation of drug efficacy and safety using a single-center patient cohort. Annals of Hepatology, 2020, 19(5), 530-534.
Valdés-Loperena, S., Lizardo-Rodríguez, A. E., Hinojosa-Gutiérrez, C. G., Bernal-Moreno, M. A., Montejo-Ruiz, G. A., Guerrero-Hernández, M., *et al*. Vascular malformations in pediatric patients: 10-year experience of a vascular anomalies clinic. Boletin medico del Hospital Infantil de Mexico, 2024, 81(4), 232-244.
Desfechos
Hamada, I., Yukutake, Y., Morita, Y., Ishikawa, N., Shimizu, K., & Wataya-Kaneda, M. Validation of the Index for Facial Angiofibromas: Data analysis from a randomized controlled trial of sirolimus gel treatment in patients with tuberous sclerosis complex. The Journal of Dermatology, 2024, 51(6), 752-758.
Li, S., Zhan, M., Wu, S., Liao, J., Xu, H., Sun, D., *et al*. Population pharmacokinetic analysis and dosing optimization of sirolimus in children with tuberous sclerosis complex. The Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 62(8), 948-959.
Overwater, I. E., Rietman, A. B., Bindels-de Heus, K., Looman, C. W., Rizopoulos, D., Sibindi, T. M., ... & de Wit, M. C. Y. Sirolimus for epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: a randomized controlled trial. Neurology, 2016, 87(10), 1011-1018.
Wang, D., Chen, X., & Li, Z. Population pharmacokinetics of sirolimus in pediatric patients with kaposiform hemangioendothelioma: A retrospective study. Oncology Letters, 2019, 18(3), 2412-2419.
Critério de exclusão
Dodds, M., Tollefson, M., Castelo-Soccio, L., Garzon, M. C., Hogeling, M., Hook, K., *et al*. Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: a multicenter case series. *Pediatric Dermatology*, 2020, *37*(2), 272-277.
Não foi possível traduzir adequadamente o idioma
HE, R., Zhang, B., Li, L. I., Wei, L., Zhang, N., YU, T., *et al*. Clinical efficacy and safety of topical sirolimus in the treatment of 19 cases of superficial vascular malformation in children. Chinese Journal of Dermatology, 2022, 129-134.

Wataya-Kaneda, M. New theraphy to facial angiofibroma of tuberous sclerosis complex with topical rapamycin (Sirolimus) formulation. Drug Delivery System, 2018, 33(4), 273-284.
Texto completo indisponível
Cabrera López, C., Martí, T., Catalá, V., Torres, F., Mateu, S., Ballarín Castán, J., & Torra Balcells, R. Effects of rapamycin on angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. Nefrología (English Edition), 2011, 31(3), 292-298.
Guided Discontinuation Versus Maintenance Treatment of Sirolimus in Pediatric Patients With Kaposiform Hemangioendothelioma, NCT04448873, 2020. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04448873
Vore, E., Cooke-Barber, J., Brungardt, J., Tiao, G., Hammill, A., Ricci, K., *et al*. Management, Trends, and Recommendations for Intra-Abdominal Lymphatic Malformations: A Single-Center Retrospective Review. Journal of Pediatric Surgery, 2025, 162223.

Resumo das evidências

Para responder à pergunta de pesquisa, foram identificados 31 estudos que avaliaram o uso de sirolimo tópico ou oral no tratamento de anomalias e malformações vasculares, incluindo nove ensaios clínicos randomizados, oito ensaios clínicos abertos, 12 estudos observacionais retrospectivos e dois prospectivos. Esses estudos investigaram a eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes, abrangendo malformações vasculares de baixo fluxo, anomalias linfáticas, angiofibromas faciais e condições raras como a doença de Gorham-Stout e a síndrome de Sturge-Weber. Nenhum estudo incluiu hemangioma infantil, evidenciando a falta de dados clínicos robustos sobre essa aplicação e a necessidade de mais pesquisas nessa população. O **Quadro M** apresenta as principais características dos estudos incluídos.

O sirolimo tópico demonstrou eficácia significativa na redução do volume das lesões e melhora dos angiofibromas faciais associados à esclerose tuberosa, com taxas de melhora acima de 73% e boa tolerabilidade[2,3]. Os eventos adversos foram predominantemente leves a moderados, incluindo irritação local, pele seca e prurido. Contudo, não houve benefício significativo em outras condições, como a Síndrome de Birt-Hogg-Dubé e a Síndrome de Sturge-Weber[4,5].

O sirolimo oral apresentou alta taxa de resposta clínica no tratamento de anomalias e malformações vasculares, especialmente em crianças. A taxa de resposta global variou entre 70,3% e 85,7%, com melhora clínica e radiológica confirmada em diversos estudos[6–8]. O impacto na qualidade de vida foi relevante, com 79,4% dos pacientes relatando melhora[9]. Entre os eventos adversos mais comuns destacam-se: mucosite oral (até 47% dos pacientes[9]), hiperlipidemia e infecções respiratórias (44,8%[6]). Eventos graves foram relativamente raros, embora Rossler (2021) tenha documentado 17 casos, incluindo sepse e trombose venosa profunda, levando à interrupção do tratamento em 36% dos pacientes[10].

No tratamento de anomalias e malformações linfáticas, o sirolimo oral demonstrou benefício clínico significativo, principalmente na redução do volume das lesões e melhora funcional. Ricci (2019) observou melhora global em 83% dos pacientes, com 63% apresentando recuperação funcional em casos com envolvimento ósseo[11]. Ozeki (2024) identificou resposta parcial em 54,5% dos pacientes com anomalias linfáticas intratáveis, enquanto Holm (2021) relatou que 15%

dos pacientes com malformações linfáticas extensas e traqueostomia planejada conseguiram sua remoção[12,13]. No entanto, os eventos adversos foram comuns, incluindo mucosite oral, hiperlipidemia e dermatite acneiforme, com estomatite ocorrendo em até 81,8% dos pacientes[12]. Eventos graves foram raros, mas incluíram edema laríngeo[11] e necrose no local do cateter[13].

Para hemangioendotelioma kaposiforme, os estudos indicam que o sirolimo oral é altamente eficaz, com 96% dos pacientes apresentando melhora em 6 meses e 98%, em 12 meses[14]. Em pacientes com complicações musculoesqueléticas, 94,7% melhoraram a amplitude de movimento e 100% relataram alívio da dor crônica em 3 meses[15]. Apesar da presença de alterações ósseas em 75,9% dos casos e lesões em extremidades em 90% dos pacientes, não houve necessidade de interrupção por toxicidade ou mortes relacionadas ao medicamento, reforçando sua eficácia e segurança.

O sirolimo oral também demonstrou benefícios em condições específicas, como na Síndrome de Sturge-Weber, onde promoveu melhora do processamento cognitivo e desempenho escolar[16], e em tumores vasculares, com resposta clínica em 76% dos pacientes[17]. Entretanto, na neurofibromatose tipo 1, não houve redução volumétrica dos tumores, embora crianças tenham apresentado melhora em domínios emocionais e escolares[18]. O perfil de segurança foi variável, com hiperlipidemia, estomatite e cefaleia sendo os eventos adversos mais comuns[18,19].

As evidências analisadas reforçam que o sirolimo é uma opção terapêutica eficaz e segura para diversas anomalias vasculares, especialmente em malformações linfáticas, hemangioendotelioma kaposiforme e angiofibromas faciais da esclerose tuberosa. Os benefícios clínicos incluem redução do volume das lesões, melhora funcional e impacto positivo na qualidade de vida, com altas taxas de resposta em diversas condições. No entanto, os eventos adversos são frequentes, exigindo monitoramento contínuo, especialmente para mucosite, hiperlipidemia e infecções.

Apesar dos resultados positivos, há limitações importantes nos estudos disponíveis. A predominância de estudos observacionais retrospectivos e tamanhos amostrais reduzidos limita a robustez das conclusões. Além disso, o número de ensaios clínicos randomizados é pequeno, e eles não possuem comparadores ativos, dificultando a avaliação da superioridade do sirolimo em relação a outras opções terapêuticas. O curto tempo de seguimento também impede uma análise completa da eficácia e segurança a longo prazo.

Dessa forma, embora as evidências atuais sustentem o uso do sirolimo em diversas anomalias vasculares, há necessidade de mais ensaios clínicos randomizados, estudos com amostras maiores e seguimento prolongado, especialmente para condições menos estudadas, como hemangioma infantil.

Quadro M. Características dos estudos incluídos

Autor, ano	Desenho do estudo	Condição clínica	Amostra (sexo)	Idade média (variação)	Intervenção	Comparador	Desfechos e resultado
Aitken, 2023[20]	ECR	Angiofibromas faciais associados ao complexo da esclerose tuberosa	107 (58 F/ 49 M)	26,5 (6-65)	Sirolimo tópico (0,5% ou 1% 1x/dia por 26 semanas)	Placebo	Qualidade de vida: Melhora de um grau na avaliação global do investigador: 0,5% (56%), 1% (61%), placebo (24%), estatisticamente significativo (p = 0,005 para 0,5% e p = 0,004 para 1%). Melhora no Índice de Gravidade do Angiofibroma Facial: redução média significativa na pontuação com 1% (-1,73; p<0,001) e 0,5% (-1,63; p=0,001) em comparação ao placebo (-0,71) Eventos adversos: Cutâneos: 1% (67%), 0,5% (69%) e placebo (39%). Comuns: Sensação de queimação (22,4%), prurido (21,5%), eritema (15,9%) e pele seca (11,2%)
Cabrera-López, 2012[21]	Ensaio clínico fase II/III, unicêntrico	Angiomiolipoma renal em pacientes com esclerose tuberosa	17 (9 F/ 8 M)	31,8	Sirolimo oral (dose ajustada até níveis séricos entre 4-e 8 ng/mL)	NA	Melhora clínica: 58,8% dos pacientes apresentaram redução ≥50% no volume dos angiomiolipomas em 24 meses 82,4% apresentaram redução ≥ 30% em 12 meses A média de redução de volume tumoral foi de 55,18% em 6 meses (p < 0,001) e 66,38% em 12 meses (p < 0,001) Eventos adversos: Mais comuns: mucosite oral (29,4%), hiperlipidemia (29,4%), microalbuminúria (41%), diarreia (17,6%) e acneiforme (11,8%) 2 eventos adversos graves (nefropatia com proteinúria e exacerbação de eritema nodoso) levaram à interrupção do tratamento
Gabeff. 2019[22]	Retrospectivo multicêntrico	Malformações arteriovenosas extracranianas	7 (1 F/ 6 M)	(2-12,5)	Sirolimo oral (0,6 a 3,5 mg/m^2, ajustada até níveis séricos entre 5–10 ng/mL)	NA	Melhora clínica: Nenhum paciente apresentou resposta completa 50% apresentaram resposta parcial 50% não responderam ao tratamento Em 2 pacientes com resposta inicial, houve progressão da doença após 9 e 24 meses Eventos adversos: 100% dos pacientes relataram, sendo os mais comuns úlceras orais (6/7), acne (1/7) e proteinúria transitória (1/7) Sem eventos adversos graves registrados

Autor, ano	Desenho do estudo	Condição clínica	Amostra (sexo)	Idade média (variação)	Intervenção	Comparador	Desfechos e resultado
Gijezen, 2014[4]	ECR	Fibrofoliculomas na Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	19 (6 F/ 13 M)	52 (34-70)	Sirolimo tópico (0,1% 2x/dia por 6 meses)	Placebo	Melhora clínica: Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos na melhora cosmética dos fibrofoliculomas (p = 1,000 para avaliação médica e p = 0,344 para percepção dos pacientes) Mudança na aparência cosmética: melhora mínima em 10,5% das metades tratadas com sirolimo e 10,5% no grupo placebo Número de fibrofoliculomas: redução em 32% dos pacientes tratados com sirolimo e 37% com placebo (p = 1,000) Eventos adversos: 68% dos pacientes tratados com sirolimo e 58% com placebo (p = 0,625) Mais comuns: sensação de queimação, eritema, prurido e ressecamento da pele Nenhum evento adverso grave foi registrado
Greveling, 2017[5]	ECR intra-paciente*	Síndrome de Sturge-Weber	14 (10 F/ 4 M)	31 (24-45)	Sirolimo tópico (0,1% sozinho e em combinação com laser)	NA	Melhora clínica: Nenhuma melhora significativa na despigmentação Eventos adversos: Prurido no local de aplicação foi comum Dermatite de contato leve em 1 paciente
Harbers, 2023[23]	Ensaio clínico aberto, fase II	Malformações vasculares de baixo fluxo	50 (36 F/ 15 M)	25,8	Sirolimo oral (níveis séricos entre 4 e 10 ng/mL)	NA	Qualidade de vida: Melhora da qualidade de vida em 29/44 (65,9%) pacientes Em crianças, melhora em 14/18 (77,8%) e piora em 2/18 (11,1%) Em adultos, melhora em 15/26 (57,7%) e piora em 3/26 (11,5%) Efeito moderado a alto na magnitude da mudança nos domínios de "funcionamento físico", "funcionamento social" e "funcionamento psicossocial"

Autor, ano	Desenho do estudo	Condição clínica	Amostra (sexo)	Idade média (variação)	Intervenção	Comparador	Desfechos e resultado
Holm, 2021[13]	Retrospectivo multicêntrico	Malformação linfática extensa da cabeça e pescoço com necessidade de traqueostomia	13 (6 F/ 7 M)	3,1 (0,1-18)	Sirolimo oral (0,8 mg/m^2 a cada 12 horas, ajustada até níveis séricos entre 5 e 15 ng/mL)	NA	Melhora clínica: Melhora significativa em 15% pacientes, com remoção da traqueostomia planejada. Resposta insuficiente ou ausência de resposta em 23% pacientes, impossibilitando a remoção da traqueostomia Eventos adversos 77% pacientes relataram, sendo a maioria leves (90%) mais comuns: infecções virais leves em (54%), linfopenia em (15%), toxicidade cutânea, hipofosfatemia e febre recorrente em 8% cada 1 evento adverso grave: necrose no local de inserção de cateter, necessitando interrupção do sirolimo e hospitalização
Hu, 2024[6]	Coorte retrospectiva de braco único	Anomalias vasculares diversas	67 (35 F/ 32 M)	3,4 (0-13,6)	Sirolimo oral (0,1 mg/kg/dia ou 0,8 mg/m^2/dia, 2x ao dia em intervalo de 12 horas, ajustado até níveis séricos entre 10 e 15 ng/mL)	NA	Taxa de resposta: 70,3% dos pacientes apresentaram resposta total ao sirolimo 29,7% das crianças apresentaram doença estável ou progressiva Evento adverso: 44,8% de eventos leves e moderados (hiperlipidemia, reações gastrointestinais, infecção de trato respiratório, mucosite e aumento de enzimas hepáticas)
Ji, 2017[14]	Coorte retrospectiva multicêntrica	Hemangioendoteliom a kaposiforme	52 (27 F/ 25 M)	10,6 (0,5-98)	Sirolimo oral (0.8 mg/m^2 2x/dia até níveis séricos entre 10 e 15 ng/mL)	NA	Melhora clínica: 96% dos pacientes após 6 meses 98% dos pacientes após 12 meses Eventos adversos: Sem interrupção por toxicidade, sem mortes relacionadas ao medicamento

Autor, ano	Desenho do estudo	Condição clínica	Amostra (sexo)	Idade média (variação)	Intervenção	Comparador	Desfechos e resultado
Ji, 2018[15]	Coorte retrospectiva multicêntrica	Hemangioendotelioma kaposiforme sem fenômeno de Kasabach-Merritt e complicações musculoesqueléticas	29 (13 F/ 16 M)	4,5 (0,3-50)	Sirolimo oral (dose ajustada individualmente)	NA	Melhora clínica: 94,7% dos pacientes apresentaram melhora da amplitude de movimento (ROM) e da dor crônica Melhora rápida na ROM foi observada em todos os pacientes Em 8 pacientes com dor crônica, 100% relataram alívio significativo em 3 meses Eventos adversos: Lesões mais comuns em extremidades (90%). 75,9% dos pacientes tiveram erosão óssea e alterações nas articulações Apenas 1 paciente não respondeu ao tratamento
Ji, 2021[9]	Ensaio clínico fase II, multicêntrico	Anomalias vasculares complicadas	126 (62 F / 64 M)	4,8 (0-14)	Sirolimo oral (doses ajustadas até níveis séricos entre 10 e 15 ng/mL)	NA	Progressão e resposta objetiva: 2 óbitos devido progressão da doença 77,8% apresentaram resposta objetiva (> 20% redução do volume da lesão) Eventos adversos: Total de 290 eventos relacionados ao tratamento Mais comum: mucosite (47 pacientes) Mais sério: pneumonite grau 4 (3 pacientes) Qualidade de vida: Melhora em 79,4% pacientes
Koenig, 2012[24]	ECR	Angiofibromas faciais em pacientes com esclerose tuberosa	28 (13 F/ 15 M)	23	Sirolimo tópico (0,003% ou 0,015%, 1x/dia por 6 meses)	Placebo	Melhora clínica: 73% dos pacientes no grupo sirolimo relataram melhora na aparência dos angiofibromas, comparado a 38% no grupo placebo (p = 0,18) Nenhuma absorção sistêmica detectável (níveis plasmáticos <1,0 ng/mL em todos os pacientes) Nenhuma alteração significativa nos níveis de hemoglobina, leucócitos ou plaquetas Eventos adversos: Leves: sensação de ardência na aplicação em 2 pacientes (7,1%) 1 grave não relacionado ao estudo (paciente com TSC apresentou aspiração pulmonar e pneumonia, levando a sepse)

Autor, ano	Desenho do estudo	Condição clínica	Amostra (sexo)	Idade média (variação)	Intervenção	Comparador	Desfechos e resultado
Koenig, 2018[25]	ECR	Angiofibromas faciais	179 (99 F/ 80 M)	20,5 (3-61)	Sirolimo tópico (1% ou 0,1%)	Placebo	Avaliação da melhora visual das lesões (fotos) em relação ao baseline: Grupo sirolimo 1%: 81,8% dos pacientes Grupo do sirolimo 0,1%: 65,5% dos pacientes Grupo placebo: 25,5% dos pacientes Sirolimo foi estatisticamente superior ao placebo (P < 0,001) e sirolimo 1% foi estatisticamente superior ao 0,1% (P= 0,03)
Maruani, 2021[26]	Ensaio clínico com fase observacional randomizada	Malformações vasculares de fluxo lento em crianças	59 (35 F/ 24 M)	11,6	Sirolimo oral (oral 0,08 mg/kg 2x/dia, até níveis séricos entre 4 e 12 ng/mL)	NA	Melhora clínica: Redução significativa no volume das malformações linfáticas puras (p < 0,05) Diminuição significativa da dor (p = 0,009 para malformações combinadas) Redução de sangramento e exsudação de 39% para 5,1% e de 30,5% para 13,6%, respectivamente Eventos adversos: 94,9% dos pacientes tiveram: úlceras orais (49,2%), infecções do trato respiratório superior (37,3%) e cefaleia (27,1%) Graves em 5 pacientes (8,5%), incluindo sepse e trombose venosa profunda
Marqués, 2015[27]	ECR fase II	Malformações capilares vasculares na Síndrome de Sturge-Weber	23 (12 F/ 11 M)	(17-35)	Sirolimo tópico (1% 1x/dia por 12 semanas)	Placebo e PDL	Melhora clínica: Estatisticamente significativa com a combinação de PDL + sirolimo (p < 0,001) Redução significativa na quantidade de vasos sanguíneos na histologia do grupo PDL + sirolimo (p = 0,001) Eventos adversos: Leves a moderados: acne leve (8 pacientes), aftas (3 pacientes), herpes labial (1 paciente), dormência transitória no lábio superior (4 pacientes), ardência temporária no local da aplicação (14 pacientes) Nenhum evento adverso grave relatado

Autor, ano	Desenho do estudo	Condição clínica	Amostra (sexo)	Idade média (variação)	Intervenção	Comparador	Desfechos e resultado
Mercouris, 2022[8]	Estudo retrospectivo	Anomalias vasculares complexas em crianças	25 (14 F/ 11 M)	2,9 (0-13)	Sirolimo oral (0,8 mg/m^2 a cada 12 horas, ajustada até níveis séricos entre 5 e 15 ng/mL)	NA	Melhora clínica: 83% dos pacientes mostraram resposta objetiva (clínica, radiológica ou laboratorial). 1 paciente apresentou hiperlipidemia transitória, sem necessidade de estatinas 20% apresentaram Síndrome de Kasabach-Merritt Eventos adversos: 1 paciente morreu, iniciado o tratamento tardiamente Nenhum paciente apresentou eventos adversos graves devido ao tratamento
Oliveira, 2023[7]	Retrospectivo unicêntrico	Anomalias vasculares complexas em pediatria	18 (10 F/ 8 M)	Oral: 0,3-17 Tópico: 0,9-16,9	Sirolimo oral (0,6 a 1 mg/m^2 a cada 12 horas, até níveis séricos entre 5 e 15 ng/mL) Sirolimo tópico (0,1% a 0,4% a cada 12 horas)	NA	Sirolimo oral: Taxa de resposta global: 85,7% (3 resposta completa, 3 parcial, 1 progressão) Interrupção do tratamento em 2 pacientes (1 por progressão e 1 por resolução completa) Eventos adversos em 4/7 pacientes (57,1%): Dislipidemia (2 casos), infecções recorrentes (1 caso), mucosite oral (1 caso) Sirolimo tópico: Taxa de resposta global: 72,7% (8 resposta parcial, 2 progressão, 1 não avaliado) Interrupção do tratamento em 3 casos (2 por progressão, 1 por estabilidade) Eventos adversos em 3/11 pacientes (27,3%): Prurido (2 casos), descamação e irritação (1 caso)
Ozeki, 2024[12]	Ensaio clínico aberto	Anomalias linfáticas intratáveis (malformação linfática cística, anomalia linfática generalizada, doença de Gorham-Stout)	11 (7 F/ 4 M)	17,5 (3-32)	Sirolimo oral (1 ou 2mg/dia até níveis séricos entre 5–15 ng/mL)	NA	Melhora clínica: 54,5% dos pacientes apresentaram resposta parcial (redução do volume da lesão) Eventos adversos: 81,8% dos pacientes tiveram estomatite 72,7% dos pacientes tiveram dermatite acneiforme 54,5% dos pacientes tiveram diarreia e febre

Autor, ano	Desenho do estudo	Condição clínica	Amostra (sexo)	Idade média (variação)	Intervenção	Comparador	Desfechos e resultado
Ricci, 2019[11]	Retrospectivo e prospectivo multicêntrico	Anomalia linfática generalizada e Doença de Gorham-Stout	18 (10 F/ 8 M)	(1-23,2)	Sirolimo oral (dose ajustada até níveis séricos entre 10–15 ng/mL)	NA	Melhora clínica: 83% dos pacientes apresentaram melhora global Melhora no estado clínico de 83% dos pacientes 28% apresentaram melhora nas imagens radiológicas Em 16 pacientes com envolvimento ósseo, 10 (63%) apresentaram melhora funcional Nenhum paciente teve progressão da doença Qualidade de vida: Melhora no escore de 78% dos pacientes Eventos adversos: mais comuns: mucosite oral, hipertrigliceridemia e supressão da medula óssea graves ocorreram em 3 pacientes (14%), incluindo edema laríngeo, resultando em interrupção temporária do tratamento
Rossler, 2021[10]	Retrospectivo multicêntrico	Anomalias vasculares complexas	14	< 2 anos (5 pacientes), 2 a 6 anos (5 pacientes), > 12 anos (4 pacientes)	Sirolimo oral (dose ajustada até níveis séricos entre 2,7–21 ng/mL)	NA	Eventos adversos: 17 eventos adversos graves (SAEs) identificados em 14 pacientes, com 3 pacientes apresentando 2 eventos cada 47% dos eventos adversos graves ocorreram nos primeiros 3 meses de tratamento 35% (6/17) entre 3 e 12 meses e 18% (3/17) após 1 ano de tratamento Infecções respiratórias graves foram os eventos adversos mais comuns (47%, 8/17 casos). 2 óbitos não relacionados ao tratamento Outros eventos adversos graves incluíram sepse por pneumococo, meningite, infecção por Candida e tromboflebite. 57% dos pacientes receberam sirolimo em baixa dose (2–6,9 ng/mL) e 43% em alta dose (7,0–15,0 ng/mL). 36% dos pacientes interromperam o tratamento após o primeiro SAE

Autor, ano	Desenho do estudo	Condição clínica	Amostra (sexo)	Idade média (variação)	Intervenção	Comparador	Desfechos e resultado
Sebold, 2021[16]	Ensaio clínico aberto	Síndrome de Sturge-Weber	9 (5 F/ 4 M)	12 (0,7-12,2)	Sirolimo oral (2 mg/dia até níveis séricos entre 4 e 6 ng/mL)	NA	Velocidade de processamento cognitivo: Aumento significativo após 6 meses de tratamento (p=0.031) em 55,55 dos pacientes Três pacientes com histórico de AVC tiveram tempo de recuperação reduzido durante o uso de sirolimo Melhora significativa nos escores de cognição (p=0.015), raiva (p=0.011) e depressão (p=0.046) Eventos adversos: Nenhum evento adverso grave foi relatado Mais comuns: hiperlipidemia (40%), aftas orais (30%), cefaleia (20%) e alterações hepáticas leves (20%) Um paciente saiu do estudo devido a crises epilépticas e problemas comportamentais Qualidade de vida: Seis pacientes relataram melhora no desempenho escolar (melhoria na leitura, vocabulário e comportamento) Toxicidade Não significativa
Seront, 2023[28]	Ensaio clínico fase III, multicêntrico	Malformações vasculares de fluxo lento	132 (86 F/ 46 M)	NR	Sirolimo oral	NA	Melhora clínica, viabilidade para cirurgia e recorrência: 85% dos pacientes apresentaram melhora clínica 15% melhoraram a viabilidade para cirurgia ou escleroterapia 54% relataram recorrência dos sintomas após 13 meses e interrupção de sirolimo Eventos adversos: 18% relataram eventos adversos graves

Autor, ano	Desenho do estudo	Condição clínica	Amostra (sexo)	Idade média (variação)	Intervenção	Comparador	Desfechos e resultado
Tole, 2019[17]	Coorte retrospectiva	Tumores vasculares e malformações vasculares	38	10 (0-17,5)	Sirolimo oral (0,8 mg/m^2 2x/dia ou 2,5 mg/m^2 1x/dia para crianças ≥ 5 anos, até níveis séricos entre 5 e 15 ng/mL)	NA	Melhora clínica: 76% dos pacientes apresentaram resposta clínica 76% dos pacientes com exames de imagem de acompanhamento mostraram redução da lesão Tempo mediano para resposta: 49 dias (variação: 12 – 134 dias). Taxa de resposta: por faixa etária: 100% para crianças < 4 anos e 75% para ≥ 4 anos Eventos adversos: 76% apresentaram hipertrigliceridemia leve 52% relataram estomatite (úlceras orais) 10,5% tiveram complicações infecciosas (sepse, meningite recorrente, pneumonia e colite 5 pacientes interromperam a terapia após boa resposta, mas 3 tiveram recidiva e reiniciaram o tratamento com sucesso
Wang, 2024[19]	Coorte retrospectiva	Esclerose tuberosa e/ou linfangioleiomiomatose	1.738 (871 F/ 867 M))	(0,8-45,6)	Sirolimo oral (1 mg/m^2/dia, ajustado durante 2 semanas até alvo níveis séricos entre 5 e 10 ng/mL)	NA	Perfil de segurança: Nenhum impacto significativo no crescimento infantil (altura, peso e IMC dentro dos padrões normais) Aumento transitório de hemoglobina, leucócitos e plaquetas no primeiro ano, retornando ao normal Hiperlipidemia transitória, principalmente no primeiro ano, com LDL e colesterol total elevados a longo prazo 38 pacientes descontinuaram o tratamento, 7 devido a eventos adversos (1 por estomatite recorrente, 6 por infecções recorrentes) Eventos adversos: mais comuns: estomatite (52,9%), irregularidade menstrual em mulheres adultas (48,5%) graves raros: apenas 2 casos grau ≥ 3 (0,12%), incluindo edema de membros inferiores e disfunção urinária

Autor, ano	Desenho do estudo	Condição clínica	Amostra (sexo)	Idade média (variação)	Intervenção	Comparador	Desfechos e resultado
Wataya-Kaneda, 2015[2]	Prospectivo unicêntrico	Máculas hipomelanóticas em pacientes com complexo da esclerose tuberosa	6 (2 F/ 4 M)	11,7 (3-33)	Sirolimo tópico (0,2% 2x/dia por 12 semanas)	NA	Melhora clínica: Melhora significativa nas máculas hipomelanóticas após 12 semanas ($p < 0,05$), persistente após 16 semanas ($p < 0,01$) e 24 semanas ($p < 0,001$) Eventos adversos: Não houve relatados e sem detecção de sirolimo no sangue A microscopia eletrônica demonstrou aumento na uniformidade do número de melanosomas nos melanócitos tratados com sirolimo
Wataya-Kaneda, 2017[29]	ECR fase II	Angiofibromas faciais	36 (23 F/ 13 M)	40 (6-47)	Sirolimo tópico (0,05%, 0,1% ou 0,2%)	Placebo	Melhora clínica: sirolimo 0,2% foi mais eficaz na redução do tamanho e vermelhidão das lesões ($p < 0,001$) Eventos adversos: Nenhum significativo (36% secura leve e 31% irritação leve da pele)
Wataya-Kaneda, 2018[30]	ECR fase III	Angiofibromas faciais	62 (34 F/ 28 M)	(6-53)	Sirolimo tópico (0,2% 2x/dia por 12 semanas)	Placebo	Melhora clínica: Resposta aos 4, 8 e 12 semanas no grupo sirolimo: 20% (IC 95%: 8%-39%; $p = 0,01$), 43% (IC 95%: 26%-63%; $p < 0,001$), 60% (IC 95%: 41%-77%; $p < 0,001$) No grupo placebo, a resposta foi 0% em todas as semanas Qualidade de vida Classificação global do investigador como "Marcadamente melhorado" (17%) e "Melhorado" (43%) no grupo sirolimo Nenhum paciente no grupo placebo foi classificado como "Melhorado" ou superior Eventos adversos: 90% dos pacientes no grupo sirolimo e 69% no grupo placebo tiveram eventos adversos leves a moderados Comuns: irritação no local da aplicação (37%), pele seca (37%), prurido (23%) Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a eventos adversos

Autor, ano	Desenho do estudo	Condição clínica	Amostra (sexo)	Idade média (variação)	Intervenção	Comparador	Desfechos e resultado
Wataya-Kaneda, 2020[3]	Ensaio clínico aberto, não controlado	Esclerose tuberosa	94 (sexo NI)	21 (3-53)	Sirolimo tópico (2x ao dia)	NA	Taxa de resposta: 78,2% de resposta para angiofibromas, 82.1% adultos e 74.5% criancas 66,7% para placas cefálicas 72,2% para máculas hipomelanóticas Eventos adversos: 76.6% dos pacientes, 72.7% adultos e 80% crianças irritação (30,9%), pele seca (27,7%), acne (20,2%)
Weiss, 2014[18]	Ensaio clínico fase II	Neurofibromatose tipo 1 associada a neurofibromas plexiformes não progressivos	12 (7 F/ 5 M)	16 (3-35)	Sirolimo oral (0,8 mg/m^2 2x/dia até níveis séricos entre 10 e 15 ng/mL)	NA	Melhora clínica: Nenhum paciente apresentou redução volumétrica significativa dos tumores após 6 meses de tratamento Um paciente apresentou progressão da doença (crescimento tumoral ≥ 20%). Qualidade de vida: Melhora em crianças: aumento significativo nos domínios emocional (p = 0,0354) e escolar (p = 0,0055) Nenhuma melhora significativa na dor ou qualidade de vida em adultos Eventos adversos: mucosite oral (33%), cefaleia (16%), hipertensão (8%), elevação de triglicerídeos (8%) e diarreia grau 3 (8%) Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a toxicidade
Weiss, 2015[31]	ECR fase II	Neurofibromatose tipo 1 com neurofibromas plexiformes	Sirolimo 29 (15 F/ 14 M) Placebo 49 (24 F/ 25 M)	Sirolimo 8,2 (3-17,7) Placebo 7,9 (3-45,4)	Sirolimo oral (0,8 mg/m^2 2x/dia até níveis séricos entre 10 e 15 ng/mL)	Placebo	Tempo até progressão: 15,4 versus 11,9 meses (95% IC: 14,3-23,7; P < 0,001) em favor do sirolimo Toxicicidade: Não significativa
Wheless, 2019[32]	Estudo prospectivo aberto	Angiofibromas faciais em pacientes com complexo da esclerose tuberosa	11	(9-27)	Sirolimo tópico (0,1% 2x/dia por 2 semanas, depois 1x/dia)	NA	Melhora clínica: Melhora da aparência do angiofibroma em 100% dos pacientes Lesões menos eritematosas e sem sangramento espontâneo Melhora visível a partir de 4 semanas de tratamento Persistência dos benefícios ao longo de 2,5 anos Eventos adversos: Nenhum efeito adverso relatado. 5/11 pacientes usaram o creme por mais de 1 ano sem eventos adversos

Notas: * O termo “intra-paciente” em um estudo clínico refere-se a um desenho experimental em que diferentes tratamentos são testados dentro do mesmo paciente. Isso significa que cada paciente recebe múltiplas intervenções em diferentes momentos ou em diferentes áreas do corpo, funcionando como seu próprio controle.
Legenda: F: sexo feminino; M: sexo masculino; ECR: ensaio clínico randomizado; NA: não se aplica; NI: não informado; PDL: *Pulsed Dye Laser* (Laser de Corante Pulsado); TSC: *Tuberous Sclerosis Complex* (Complexo de Esclerose Tuberosa).

Referências

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210.
2. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, *et al*. Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. JAMA Dermatology. 2015;151(7):722.
3. Wataya-Kaneda M, Nagai H, Ohno Y, Yokozeki H, Fujita Y, Niizeki H, *et al*. Safety and Efficacy of the Sirolimus Gel for TSC Patients With Facial Skin Lesions in a Long-Term, Open-Label, Extension, Uncontrolled Clinical Trial. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(4):635–50.
4. Gijezen LMC, Vernooij M, Martens H, Oduber CEU, Henquet CJM, Starink TM, *et al*. Topical Rapamycin as a Treatment for Fibrofolliculomas in Birt-Hogg-Dubé Syndrome: A Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Split-Face Trial. Romano MF, organizador. PLoS One. 2014;9(6):e99071.
5. Greveling K, Prens EP, van Doorn MB. Treatment of port wine stains using Pulsed Dye Laser, Erbium YAG Laser, and topical rapamycin (sirolimus)—A randomized controlled trial. Lasers Surg Med. 2017;49(1):104–9.
6. Hu YH, Zhao YT, Guo HL, Li Y, Zhang YY, Wang J, *et al*. Therapeutic Drug Monitoring for Sirolimus in Children with Vascular Anomalies: What Can We Learn from a Retrospective Study. Pharmaceuticals. 2024;17(10):1255.
7. Fernández Oliveira C, Martínez Roca C, Gómez Tellado M, Salvador Garrido M, Outeda Macías M, Martín Herranz I. Treatment with oral or topial sirolimus in complex vascular anomalies in pediatrícs. Experience in a third-level hospital. Cirugía Pediátrica. 2023;36(2):60–6.
8. Mercouris M, Davidson A, Kahl G, De Quintal H, Hendricks M. The paediatric oncologist and the evolving medical management of complex vascular anomalies: An institutional experience. South African J Oncol. 2022;6.
9. Ji Y, Chen S, Yang K, Zhou J, Zhang X, Jiang X, *et al*. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. J Vasc Surg. 2021;74(5):1673-1681.e3.
10. Rössler J, Baselga E, Davila V, Celis V, Diociaiuti A, El Hachem M, *et al*. Severe adverse events during sirolimus "off-label" therapy for vascular anomalies. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(8).
11. Ricci KW, Hammill AM, Mobberley-Schuman P, Nelson SC, Blatt J, Bender JLG, *et al*. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham–Stout disease. Pediatr Blood Cancer. 22 de maio de 2019;66(5).
12. Ozeki M, Endo S, Yasue S, Nozawa A, Asada R, Saito AM, *et al*. Sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: an open-label, single-arm, multicenter, prospective trial. Front Med. 2024;11.
13. Holm A, te Loo M, Schultze Kool L, Salminen P, Celis V, Baselga E, *et al*. Efficacy of Sirolimus in Patients Requiring Tracheostomy for Life-Threatening Lymphatic Malformation of the Head and Neck: A Report From the European Reference Network. Front Pediatr. 2021;9.
14. Ji Y, Chen S, Xiang B, Li K, Xu Z, Yao W, *et al*. Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter retrospective study. Int J Cancer. 2017;141(4):848–55.
15. Ji Y, Yang K, Chen S, Peng S, Lu G, Liu X. Musculoskeletal complication in kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach–Merritt phenomenon: clinical characteristics and management. Cancer Manag Res. 2018;Volume 10:3325–

31.
16. Sebold AJ, Day AM, Ewen J, Adamek J, Byars A, Cohen B, *et al*. Sirolimus Treatment in Sturge-Weber Syndrome. Pediatr Neurol. 2021;115:29–40.
17. Tole S, Fantauzzi M, Cottingham D, Amaral JG, John PR, Lara-Corrales I, *et al*. The use of rapamycin to treat vascular tumours and malformations: A single-centre experience. Paediatr Child Health. 2019;26(1):e25–32.
18. Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, Vinks AA, Cantor A, *et al*. Sirolimus for non-progressive NF1-associated plexiform neurofibromas: An NF clinical trials consortium phase II study. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(6):982–6.
19. Wang YY, Zou LP, Xu KF, Xu WS, Zhang MN, Lu Q, *et al*. Long-term safety and influence on growth in patients receiving sirolimus: a pooled analysis. Orphanet J Rare Dis. 2024;19(1):299.
20. Aitken P, Stanescu I, Boddington L, Mahon C, Fogarasi A, Liao YH, *et al*. A novel rapamycin cream formulation improves facial angiofibromas associated with tuberous sclerosis complex: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Br J Dermatol. 2023;189(5):520–30.
21. Cabrera-López C, Martí T, Catalá V, Torres F, Mateu S, Ballarín J, *et al*. Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis: a two years trial. Orphanet J Rare Dis. 2012;7(1):87.
22. Gabeff R, Boccara O, Soupre V, Lorette G, Bodemer C, Herbreteau D, *et al*. Efficacy and Tolerance of Sirolimus (Rapamycin) for Extracranial Arteriovenous Malformations in Children and Adults. Acta Derm Venereol. 2019;
23. Harbers VEM, Bouwman FCM, van Rijnsoever IMP, Verhoeven BH, van der Vleuten CJM, Schultze Kool LJ, *et al*. Magnitude and relevance of change in health-related quality of life in patients with vascular malformations treated with sirolimus. Front Med. 2023;10.
24. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, Samuels J, Slopis J, Woerner A, *et al*. Topical Rapamycin Therapy to Alleviate the Cutaneous Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. Drugs R D. 2012;12(3):121–6.
25. Koenig MK, Bell CS, Hebert AA, Roberson J, Samuels JA, Slopis JM, *et al*. Efficacy and Safety of Topical Rapamycin in Patients With Facial Angiofibromas Secondary to Tuberous Sclerosis Complex. JAMA Dermatology. 2018;154(7):773.
26. Maruani A, Tavernier E, Boccara O, Mazereeuw-Hautier J, Leducq S, Bessis D, *et al*. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children. JAMA Dermatology. 2021;157(11):1289.
27. Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, *et al*. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: Phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2015;72(1):151-158.e1.
28. Seront E, Van Damme A, Legrand C, Bisdorff-Bresson A, Orcel P, Funck-Brentano T, *et al*. Preliminary results of the European multicentric phase III trial regarding sirolimus in slow-flow vascular malformations. JCI Insight. 2023;8(21).
29. Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, *et al*. Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex. JAMA Dermatology. 2017;153(1):39.
30. Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, *et al*. Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. JAMA Dermatology. 2018;154(7):781.
31. Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, Vinks A, Cantor A, *et al*. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. Neuro Oncol. 2015;17(4):596–603.

32. Wheless MC, Takwi AA, Almoazen H, Wheless JW. Long-Term Exposure and Safety of a Novel Topical Rapamycin Cream for the Treatment of Facial Angiofibromas in Tuberous Sclerosis Complex: Results From a Single-Center, Open-Label Trial. Child Neurol Open. 2019;6.

Evidências sobre o uso do timolol para tratamento do hemangioma infantil

Foi conduzida uma busca sistematizada com o objetivo de mapear na literatura científica revisões sistemáticas sobre o uso do medicamento maleato de timolol tópico para o tratamento de crianças diagnosticadas com hemangioma infantil.

Para a identificação dos estudos, a pergunta de pesquisa, formulada com base no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, desfechos e tipo de estudo), está descrita no **Quadro N**.

Quadro N. Pergunta de pesquisa

O que as revisões sistemáticas relatam sobre o uso do maleato de timolol tópico para o tratamento de pacientes com hemangioma infantil?	
População	Pacientes com diagnóstico confirmado de hemangioma infantil
Intervenção	Maleato de timolol tópico
Comparador	Terapia padrão disponível no SUS
Desfechos	Qualquer medida de eficácia e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas

Métodos e resultados da busca

Com base na pergunta de pesquisa descrita acima, foram realizadas buscas sistematizadas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Embase, LILACS, Cochrane Library e Scielo em 27 de agosto de 2024. Não foram aplicadas restrições quanto a data. As estratégias de busca para cada base de dados estão descritas no **Quadro O**.

Quadro O. Estratégias de busca para cada base de dados pesquisada

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Medline (via Pubmed)	("Hemangioma"[Mesh] OR Hemangioma OR Hemangiomas OR Hemangioma, Histiocytoid OR Hemangiomas, Histiocytoid OR Histiocytoid Hemangioma OR Histiocytoid Hemangiomas OR Hemangioma, Intramuscular OR Hemangiomas, Intramuscular OR Intramuscular Hemangioma OR Intramuscular Hemangiomas OR Chorioangioma OR Chorioangiomas OR Chorangioma OR Chorangiomas OR Angioma) AND (((systematic* [ti] AND review [ti]) OR Systematic overview* [ti] OR Cochrane review* [ti] OR systemic review* [ti] OR scoping review [ti] OR scoping literature review [ti] OR mapping review [ti] OR Umbrella review* [ti] OR (review of reviews [ti] OR overview of reviews [ti]) OR meta-review [ti] OR (integrative review [ti] OR integrated review [ti] OR integrative overview [ti] OR meta-synthesis [ti] OR metasynthesis [ti] OR quantitative review [ti] OR quantitative synthesis [ti] OR research synthesis [ti] OR meta-ethnography [ti]) OR Systematic literature search [ti] OR Systematic literature research [ti] OR meta-analyses [ti] OR metaanalyses [ti] OR metaanalysis [ti] OR meta-analysis [ti] OR meta-analytic review [ti] OR meta-analytical review [ti] OR meta-analysis [pt] OR ((search* [tiab] OR medline [tiab] OR pubmed [tiab] OR embase [tiab] OR Cochrane [tiab] OR scopus [tiab] or web of science [tiab] OR sources of information [tiab] OR data sources [tiab] OR following databases [tiab]) AND (study selection [tiab] OR selection criteria [tiab] OR eligibility criteria [tiab] OR inclusion criteria [tiab] OR exclusion criteria [tiab])) OR systematic review [pt]) NOT (letter [pt] OR editorial [pt] OR comment [pt] OR case reports [pt] OR historical article [pt] OR report [ti] OR protocol [ti] OR protocols [ti] OR withdrawn [ti] OR retraction of publication [pt] OR retraction of publication as topic [mesh] OR retracted publication [pt] OR reply [ti] OR published erratum [pt]))	253
Embase	('hemangioma'/exp OR 'benign hemangioma' OR 'haemangioma' OR 'haemangioma planum' OR 'hemangioma' OR 'hemangioma planum' OR 'hemangiomata' OR 'hemangiomatous' OR 'ossifying haemangioma' OR 'ossifying hemangioma' OR 'vascular tumor'/exp OR 'arterial neoplasm' OR 'arterial tumor' OR 'arterial tumour' OR 'artery neoplasm' OR 'artery tumor' OR 'artery tumour' OR 'blood vessel neoplasm' OR 'blood vessel tumor' OR 'blood vessel tumour' OR 'hemangiomatous tumor' OR 'neoplasm, blood vessel' OR 'neoplasm, vascular' OR 'neoplasma vascularis' OR 'tumor vascular' OR 'tumor vascularis' OR 'tumor, blood vessel' OR 'tumor, vein' OR 'tumour vascular' OR 'tumour vascularis' OR 'tumour, blood vessel' OR 'tumour, vein' OR 'vascular neoplasm' OR 'vascular neoplasms' OR 'vascular tumor' OR 'vascular tumour' OR 'vein neoplasm' OR 'vein tumor' OR 'vein tumour' OR 'venal neoplasm' OR 'venal tumor') AND ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'integrated':ti,ab,kw OR 'integrative':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'narrative':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw	1.236

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'narrative review':ti,ab,kw OR 'narrative reviews':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'integrated review':ti,ab,kw OR 'integrated reviews':ti,ab,kw OR 'integrative review':ti,ab,kw OR 'integrative reviews':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR ('prisma':ti,ab,kw AND 'preferred':ti,ab,kw) OR 'prisma-p':ti,ab,kw OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'state of the art review':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
LILACS	(mh:("hemangioma")) OR (tw: Angioma OR Chorangioma OR Chorangiomas OR Chorioangioma OR Chorioangiomas OR Hemangioma, Histiocytoid OR Hemangioma, Intramuscular OR Hemangiomas OR Hemangiomas, Histiocytoid OR Hemangiomas, Intramuscular OR Histiocytoid Hemangioma OR Histiocytoid Hemangiomas OR Intramuscular Hemangioma OR Intramuscular Hemangiomas) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("systematic_reviews"))	4
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Hemangioma] explode all trees	2
Scielo	(hemangioma infantile) OR (hemangioma infantil) OR (hemangioma, capillary) AND type:("review-article" OR "undefined")	11
Total		1.506

A elegibilidade dos estudos identificados foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes e as divergências, quando necessário, foram resolvidas por um terceiro revisor. A primeira parte consistiu na avaliação por título e

resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®[1]. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo.

Foram identificados inicialmente 1.506 registros. Após a remoção das duplicatas (n=198) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 80 publicações foram selecionadas para leitura do texto completo, sendo incluídos 11 estudos (**Figura D**). Os estudos excluídos, bem como os motivos de exclusão, são descritos no **Quadro P**.

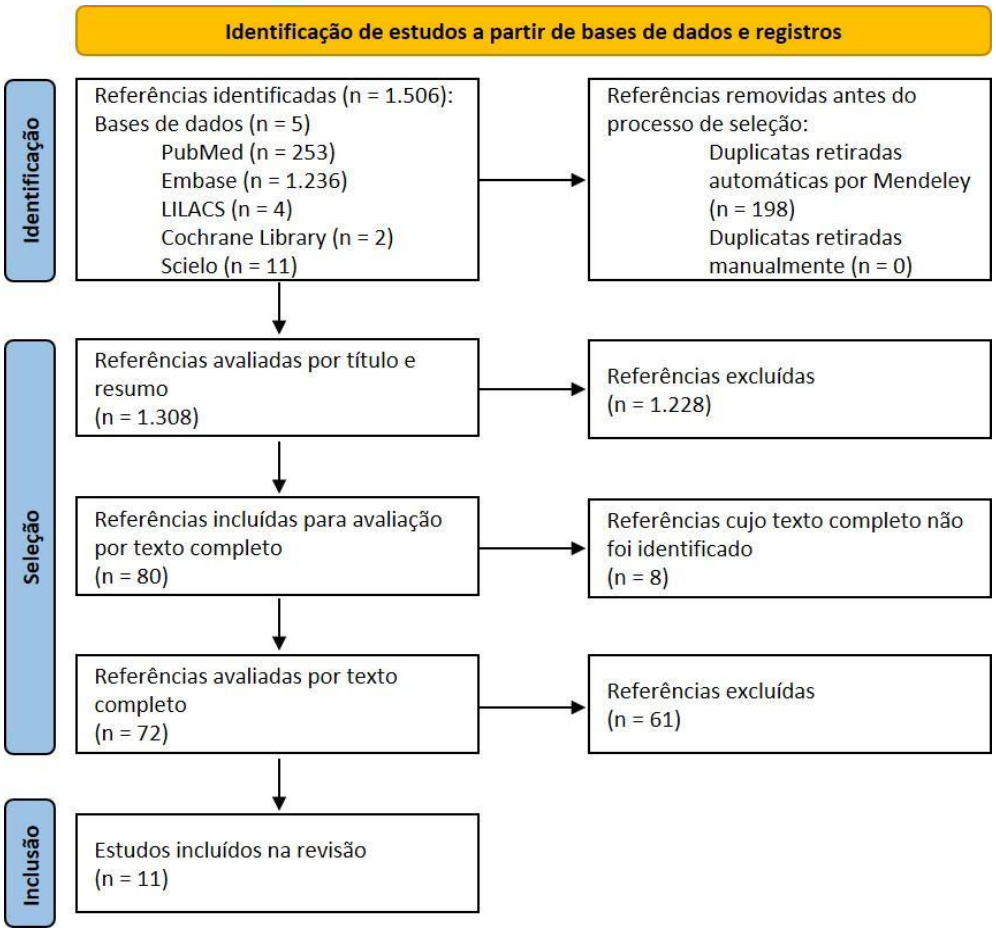


Figura D. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos.

Fonte: Adaptado de Page *et al.* (2021)[2].

Quadro P. Estudos excluídos pela elegibilidade

Texto completo indisponível
Aziz H, Brown ZJ, Baghdadi A, Kamel IR, Pawlik TM. A comprehensive review of hepatic hemangioma management. J Gastrointest Surg. 2022 Sep;26(9):1998–2007. doi: 10.1007/s11605-022-05382-1
Choudhary N, Gandhi J, Maran R, Hora MK. Lasers for treatment of hemangiomas: A review. J Cardiovasc Dis Res. 2022;13(5):303–9. http://dx.doi.org/10.31838/jcdr.2022.13.05.29
Fang C, Xue LL, Li YD. Efficacy and security of lauromacrogol and pingyangmycin in treatment of hemangioma and venous malformation: A meta-analysis. Med J Chin People's Liberation Army. 2019;44(9):767–72. http://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2019.09.08
Khan M, Hanif F, Syed AA. Surgical management for symptomatic giant liver hemangiomas: a meta-analysis. J Coll Physicians Surg Pak. 2017 Mar;27(3):173–82
Tolosa MTS, Eubanas GAS. Topical beta-blockers alone or in combination are efficacious for the treatment of cutaneous infantile hemangiomas—a systematic review and meta-analysis. J Dermatol Nurses Assoc. 2020;24th World Congress of Dermatology
Tuxun T, Apaer S, Zhou CM, Zhang JH, Zhao JM, Tai QW, *et al*. Surgery vs. observation for liver hemangioma: a systematic review and meta-analysis. Hepatogastroenterology. 2014 Nov–Dec;61(136):2377–82
Yang T, Huang X, Zhang H, Lu JH, Wu MC, Shen F. Systematic review and meta-analysis of surgical treatment for liver hemangioma. HPB. 2015;5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association
Yilmaz L, Kacenelenbogen N. Les anomalies vasculaires cutanées chez l'enfant [Cutaneous vascular anomalies in children]. Rev Med Brux. 2015 Sep;36(4):348–57
Delineamento
Goel N, Grunzweig K, Kumar A. Focal facial infantile hemangiomas in pediatric patients: Impact of pretreatment on surgical outcomes—A literature review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2018;American Academy of Dermatology 2018 Annual Meeting. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.592
Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas. Cochrane Database Syst Rev. 2007. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006545
Li LL, Yan L, Luo MX, Cai YX, Mi XB, Zhang TD. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas: a meta-analysis in Chinese patients. Pediatr Dermatol. 2015 Sep–Oct;32(5):e210–4. doi: 10.1111/pde.12627
Meni C, Taieb CR, Voisard JJ. Infantile hemangioma and risk factors: A literature review. J Am Acad Dermatol. 2013;71st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.12.394
Meni C, Taieb CR, Voisard JJ. Infantile hemangioma: Epidemiology update. J Am Acad Dermatol. 2013;71st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.12.395
Meza Viteri V, Aranibar L. Oral atenolol compared to oral propranolol for infantile hemangioma. Medwave. 2023 Dec 7;23(11):e2753. doi: 10.5867/medwave.2023.11.2753
Sun Y, Zhao J, Meng Y, Luo X, Jiang C, Deng G, *et al*. The prevalence, complications, and risk factors for infantile hemangioma: A systematic review and meta-analysis. Int J Dermatol. 2024 Jun;63(6):737–46. doi: 10.1111/ijd.17062
Theunissen CI, Smitt JH, van der Horst CM. Propranolol versus corticosteroids: what should be the treatment of choice in infantile hemangiomas? Ann Plast Surg. 2015 Feb;74(2):237–41. doi: 10.1097/SAP.0b013e318299cd4e
Tominaga S, Mendelsohn M, Schild S, Liang J, Rosenfeld R, Plum A. Surgical management for subglottic hemangioma: A systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2021. http://dx.doi.org/10.1177/01945998211030910g
Vlastarakos PV, Papacharalampous GX, Chrysostomou M, Tavoulari EF, Delidis A, Protopapas D, *et al*. Propranolol is an effective treatment for airway haemangiomas: a critical analysis and meta-analysis of published interventional studies. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012 Aug;32(4):213–21
Zhang J, Kang X. 257 Risk factors for infantile hemangioma: A systematic review and meta-analysis. J Investig Dermatol. 2019;Society for Investigative Dermatology (SID) 2019. http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2019.03.333

Zhang XW, Yan LN, Yang JY. Efficacy and safety of radiofrequency ablation in the management of hemangiomas of the liver: A systematic review. HPB. 2013;4th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association. http://dx.doi.org/10.1111/hpb.12093
Idioma
Jianmin Z, Zhisheng Z, Chaoyang W, Shize Z. Meta-analysis of the efficacy and safety of oral atenolol versus oral propranolol in the treatment of infantile hemangioma. Chin J Plast Surg. 2022;38(3):275–83. http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn114453-20210927-00394
Zhu Z, Zhou X, Lin X, Wu S, Wang C, Zhu S. Efficacy and safety of oral atenolol for the treatment of infantile haemangiomas: A single-arm meta-analysis. Chin J Plast Surg. 2023;39(11):1192–203. http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn114453-20221008-00308
Conceito
Alshalan A, Khurayzi T, Assiri M, Alsanosi A. Clinical approaches to external auditory canal hemangiomas: a systematic review. Ear Nose Throat J. 2024 Feb;103(2):90–9. doi: 10.1177/01455613211042449
Cheng WL, Qi YQ, Wang B, Tian L, Huang W, Chen Y. Enucleation versus hepatectomy for giant hepatic haemangiomas: a meta-analysis. Ann R Coll Surg Engl. 2017 Mar;99(3):237–41. doi: 10.1308/rcsann.2016.0349
Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, Xiang F, Kang XJ. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. World J Pediatr. 2020 Aug;16(4):377-384. doi: 10.1007/s12519-019-00327-2
Estupinan B, Souchik A, Kiszluk A, Desai S. Comprehensive review of thermomechanical fractional injury device: Applications in medical and cosmetic dermatology. J Clin Aesthet Dermatol. 2024;17(2):32–42
Fei L, Hongsong X. Effectiveness of microwave ablation for the treatment of hepatic hemangioma - meta-analysis and meta-regression. Int J Hyperthermia. 2023;40(1):2146214. doi: 10.1080/02656736.2022.2146214
Gao Z, Zhang Y, Li W, Shi C. Effectiveness and safety of polidocanol for the treatment of hemangiomas and vascular malformations: a meta-analysis. Dermatol Ther. 2018 Jan;31(1). doi: 10.1111/dth.12568
Jiang B, Shen ZC, Fang XS, Wang XM. Enucleation versus hepatectomy for hepatic hemangiomas: A meta-analysis. Front Surg. 2022 Jul 28;9:960768. doi: 10.3389/fsurg.2022.960768
Jien H, Xiaohua L. Laparoscopic versus open surgery in the treatment of hepatic hemangioma: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Feb 26;100(8):e24155. doi: 10.1097/MD.000000000002415
Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. Pediatr Dermatol. 2008;25(2):168–73. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00626.x
Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(5):CD006545. doi: 10.1002/14651858.CD006545
Li W, Kang J, Bai S, Yuan L, Liu J, Bi Y, Sun J, He Y. Skin sequelae in patients with infantile hemangioma: a systematic review. Eur J Pediatr. 2023 Feb;182(2):479-488. doi: 10.1007/s00431-022-04688-1
Liu X, Qu X, Zheng J, Zhang L. Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Sep 16;10(9):e0138100. doi: 10.1371/journal.pone.0138100
Liu Y, Wei X, Wang K, Shan Q, Dai H, Xie H, *et al*. Enucleation versus anatomic resection for giant hepatic hemangioma: a meta-analysis. Gastrointest Tumors. 2017 Mar;3(3–4):153–62. doi: 10.1159/000455846
Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, Arevalo-Rodriguez I. Interventions for infantile haemangiomas of the skin: abridged Cochrane systematic review and GRADE assessments. Br J Dermatol. 2019 Mar;180(3):527-533. doi: 10.1111/bjd.17407
Osunronbi T, Pwint PMN, Usuah J, Cain J, Mathur S, Gurusinghe NT, *et al*. Cavernous sinus haemangioma: systematic review and pooled analysis relating to a rare skull base pathology. Neurosurg Rev. 2022 Aug;45(4):2583–92. doi: 10.1007/s10143-022-01796-2

Price A, Rai S, Mcleod RWJ, Birchall JC, Elhassan HA. Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Dec;32(12):2083-2089. doi: 10.1111/jdv.14963
Prodromidou A, Machairas N, Garoufalia Z, Kostakis ID, Tsaparas P, Paspala A, *et al*. Liver transplantation for giant hepatic hemangioma: a systematic review. Transplant Proc. 2019 Mar;51(2):440–2. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.018
Roca IC, Cojocaru E, Rusu CD, Trandafir LM, Saveanu CI, Lupu VV, *et al*. The role of natural extracts in the management of infantile hemangiomas and vascular tumors. Pediatr Health Med Ther. 2024:1–16. http://dx.doi.org/10.2147/PHMT.S439537
Siegel DH, Tefft KA, Kelly T, Johnson C, Metry D, Burrows P, *et al*. Stroke in children with posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities (PHACE) syndrome: a systematic review of the literature. Stroke. 2012 Jun;43(6):1672–4. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.650952
Stuepp RT, Scotti FM, Melo G, Munhoz EA, Modolo F. Effects of sclerosing agents on head and neck hemangiomas: a systematic review. J Clin Exp Dent. 2019 Nov 1;11(11):e1033–44. doi: 10.4317/jced.56143
Thai T, Wang CY, Chang CY, Brown JD. Central Nervous System Effects of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2019 Feb 22;8(2):268. doi: 10.3390/jcm8020268
Torkian P, Li J, Kaufman JA, Jahangiri Y. Effectiveness of transarterial embolization in treatment of symptomatic hepatic hemangiomas: systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 Jan;44(1):80–91. doi: 10.1007/s00270-020-02611-5
Wang JY, Ighani A, Ayala AP, Akita S, Lara-Corrales I, Alavi A. Medical, Surgical, and Wound Care Management of Ulcerated Infantile Hemangiomas: A Systematic Review [Formula: see text]. J Cutan Med Surg. 2018 Sep/Oct;22(5):495-504. doi: 10.1177/1203475418770570
Wang X, Feng W, Zhao X, Liu Z, Dong L. The Efficacy and Safety of Topical β-Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. Dermatology. 2021;237(3):433-443. doi: 10.1159/000510029
Wat H, Wu DC, Rao J, Goldman MP. Application of intense pulsed light in the treatment of dermatologic disease: a systematic review. Dermatol Surg. 2014 Apr;40(4):359–77. doi: 10.1111/dsu.12424
Yang H, Hu DL, Shu Q, Guo XD. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. World J Pediatr. 2019 Dec;15(6):546-558. doi: 10.1007/s12519-019-00285-9
Yang H, Hu DL, Xuan XX, Chen JJ, Xu S, Wu XJ, Zhang H, Shu Q, Guo XD. The efficacy and safety of treatments for infantile hemangiomas: a Bayesian network meta-analysis. Int J Dermatol. 2020 Nov;59(11):1320-1331. doi: 10.1111/ijd.15015
Intervenção de interesse não abordada
Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. Arch Dermatol. 2001;137(9):1208-13. doi: 10.1001/archderm.137.9.1208
Chen T, Gudipudi R, Nguyen SA, Carroll W, Clemmens C. Should Propranolol Remain the Gold Standard for Treatment of Infantile Hemangioma? A Systematic Review and Meta-Analysis of Propranolol Versus Atenolol. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2023 Mar;132(3):332-340. doi: 10.1177/00034894221089758
Fei Q, Lin Y, Chen X. Treatments for infantile Hemangioma: A systematic review and network meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020 Aug 18;26:100506. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100506
Hardison S, Wan W, Dodson KM. The use of propranolol in the treatment of subglottic hemangiomas: A literature review and meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016 Nov;90:175-180. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.09.012
Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. Plast Reconstr Surg. 2013 Mar;131(3):601-613. doi: 10.1097/PRS.0b013e31827c6fab

Kleinman EP, Blei F, Adams D, Greenberger S. Sirolimus for diffuse intestinal infantile hemangioma with PHACE features: systematic review. Pediatr Res. 2023 May;93(6):1470-1479. doi: 10.1038/s41390-022-02325-z
Léaute-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopinet C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, Gautier S, Ortis V, Lafon M, Montagne A, Delarue A, Voisard JJ. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. Pediatrics. 2016 Oct;138(4):e20160353. doi: 10.1542/peds.2016-0353
Liu Z, Wu C, Song D, Wang L, Li J, Wang C, Guo L. Atenolol vs. propranolol for the treatment of infantile haemangiomas: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med. 2020 Aug;20(2):1644-1652. doi: 10.3892/etm.2020.8842
Lou Y, Peng WJ, Cao Y, Cao DS, Xie J, Li HH. The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies. Br J Clin Pharmacol. 2014 Jul;78(1):44-57. doi: 10.1111/bcp.12235
Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. Pediatr Dermatol. 2013 Mar-Apr;30(2):182-91. doi: 10.1111/pde.12089
Pattanshetti SA, Mahalmani VM, Sarma P, Kaur H, Ali MM, Malik MA, Peters NJ, Prajapat M, Kumar S, Medhi B, Samujh R. Oral Atenolol versus Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2022 May-Jun;27(3):279-286. doi: 10.4103/jiaps.jiaps_3_21
Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011 Apr;75(4):455-60. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.01.028
Prasetyono TO, Djoenaedi I. Efficacy of intralesional steroid injection in head and neck hemangioma: a systematic review. Ann Plast Surg. 2011 Jan;66(1):98-106. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181d49f52
Ranchod TM, Frieden IJ, Fredrick DR. Corticosteroid treatment of periorbital haemangioma of infancy: a review of the evidence. Br J Ophthalmol. 2005;89(9):1134-8. doi: 10.1136/bjo.2005.070508
Schwartz T, Faria J, Pawar S, Siegel D, Chun RH. Efficacy and rebound rates in propranolol-treated subglottic hemangioma: A literature review. Laryngoscope. 2017 Nov;127(11):2665-2672. doi: 10.1002/lary.26818
Shen L, Zhou G, Zhao J, Li P, Xu Q, Dong Y, Zhang Z. Pulsed dye laser therapy for infantile hemangiomas: a systemic review and meta-analysis. QJM. 2015 Jun;108(6):473-80. doi: 10.1093/qjmed/hcu206
Spiteri Cornish K, Reddy AR. The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma--a systematic review. Eye (Lond). 2011;25(10):1277-83. doi: 10.1038/eye.2011.164
Wang Q, Xiang B, Chen S, Ji Y. Efficacy and safety of oral atenolol for the treatment of infantile haemangioma: A systematic review. Australas J Dermatol. 2019 Aug;60(3):181-185. doi: 10.1111/ajd.12966
Xu S, Jia R, Ge S, Lin M, Fan X. Treatment of periorbital infantile haemangiomas: a systematic literature review on propranolol or steroids. J Paediatr Child Health. 2014 Apr;50(4):271-9. doi: 10.1111/jpc.12464
You Y, Li Y, Xiao Y, Zhang J. Propranolol vs. steroids in the treatment of infantile hemangiomas: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2021 Aug;15(2):156. doi: 10.3892/mco.2021.2318

Resumo das evidências

Foram incluídas 11 revisões sistemáticas para responder à pergunta de interesse. Os estudos elegíveis foram publicados entre os anos de 2013 e 2022. Os **Quadros Q** e **R** apresentam as principais características dos estudos incluídos e os resultados sobre timolol, respectivamente.

Os principais objetivos dos estudos foram fornecer uma visão abrangente das alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento do hemangioma infantil, comparando-as isoladamente ou combinadas, a fim de avaliar a segurança e a eficácia de cada abordagem, com base na análise das evidências disponíveis.

Os delineamentos envolvidos nas revisões sistemáticas foram ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, além de relatos e séries de casos. Os principais desfechos avaliados nos estudos foram eficácia e segurança e as terapias mais abordadas em comparação ao timolol foram propranolol oral ou tópico e laser.

As formas farmacêuticas do timolol tópico identificadas nos estudos foram gel, solução formadora de gel ou pomada nas concentrações de 0,1%, 0,25% ou 0,5%. Seu uso demonstrou boa eficácia na redução do hemangioma infantil, com um bom perfil de segurança, sendo mais associado a eventos adversos locais leves e apresentando baixa incidência de eventos adversos sistêmicos. O efeito positivo pode ser potencializado quando combinado a outras terapias, como o laser. No entanto, sua eficácia é inferior ao propranolol oral, que continua sendo a modalidade de escolha de primeira linha para hemangiomas mais complicados. A qualidade metodológica dos estudos foi variável, com alto risco de viés em algumas análises, já que os estudos, de modo geral, apresentaram limitações importantes.

Em resumo, o maleato de timolol tópico é uma opção terapêutica viável para o tratamento de hemangiomas infantis superficiais, comparável a outros tratamentos padrões, porém, necessitando de mais estudos para confirmar sua eficácia a longo prazo e sua segurança em diferentes cenários clínicos.

Quadro Q. Características gerais das revisões sistemáticas incluídas

Autor, ano	Objetivo	Estudos incluídos na revisão/ Estudos incluídos que abordaram sobre timolol	Delineamento dos estudos incluídos na revisão sistemática/ Delineamento dos estudos incluídos que abordaram sobre timolol	Desfechos	Terapias abordadas no estudo	Intervenção/ comparador de interesse	Forma farmacêutica; concentração do timolol
Xu, 2013[3]	Resumir as evidências descritas na literatura e avaliar a qualidade dos estudos envolvendo betabloqueadores e corticoides para o tratamento de hemangiomas infantis cutâneos.	10 estudos com um total de 419 crianças/ 2 estudos	Ensaio clínico randomizado; Estudo de coorte prospectivo; Estudo de coorte retrospectivo/ 2 estudos de coorte retrospectivo	- Mudança de volume; - Aparências gerais; - Funções oculares; - Eventos adversos.	- Betabloqueadores (propranolol, nadolol e timolol tópico; - Corticoides.	Timolol tópico/ Observação	Gel ou solução formadora de gel; 0,1%, 0,25% ou 0,5%.
Ovadia, 2015[4]	Discutir a eficácia e os efeitos adversos dos betabloqueadores administrados localmente para o tratamento do hemangioma infantil.	17 estudos com um total de 554 pacientes/9 estudos	11 estudos de coorte prospectivos; 3 estudos de coorte retrospectivos; 3 ensaios clínicos randomizados/ 6 estudos de coorte prospectivos; 2 estudos de coorte retrospectivos; 1 ensaio clínico randomizado	- Eficácia; - Eventos adversos.	- Timolol tópico; - Propranolol tópico; - Propranolol intralesional.	Timolol tópico/ Propranolol tópico	Gel; 0,1%, 0,25% ou 0,5%.
Chinnadurai, 2016[5]	Revisar sistematicamente os estudos sobre o tratamento do hemangioma infantil com laser.	29 estudos/ 2 estudos	4 ensaios clínicos randomizados; 8 estudos de coorte retrospectivos; 17 séries de casos/ 1 ensaio clínico randomizado; 1 estudo de coorte retrospectivo	- Eficácia; - Eventos adversos.	- Timolol tópico; - Laser.	Timolol tópico/ PDL e Nd:YAG	Solução; 0,5%
Chinnadurai, 2016[6]	Metanalisar estudos de intervenções farmacológicas para crianças com hemangioma infantil.	18 estudos com um total de 1.265 crianças/ 5 estudos	10 ensaios clínicos randomizados; 4 estudos de coorte prospectivos; 4 estudos de coorte retrospectivos/ 2 ensaios clínicos randomizados; 1 estudo de coorte prospectivo; 2 estudos de coorte retrospectivos	- Melhora no hemangioma infantil.	- Timolol tópico; - Propranolol oral; - Corticoides orais; - Corticoides intralesionais.	Timolol tópico/ placebo, observação, propranolol oral ou corticoides	NI/ 0,5%
Khan, 2017*[7]	Revisão sistemática e metanálise da literatura sobre a eficácia e os	31 estudos com um total de 691	Relatos de caso; ensaios clínicos randomizados/	**Primário:**	- Timolol tópico; - Propranolol;	Timolol tópico/ placebo, observação,	Gel ou solução formadora de gel;

Autor, ano	Objetivo	Estudos incluídos na revisão/ Estudos incluídos que abordaram sobre timolol	Delineamento dos estudos incluídos na revisão sistemática/ Delineamento dos estudos incluídos que abordaram sobre timolol	Desfechos	Terapias abordadas no estudo	Intervenção/ comparador de interesse	Forma farmacêutica; concentração do timolol
	eventos adversos do timolol tópico para o tratamento do hemangioma infantil.	pacientes/ 31 estudos	Relatos de caso; ensaios clínicos randomizados	- Eficácia do tratamento na remissão do hemangioma infantil; **Secundários:** - Eventos adversos; - Crescimento de rebote após a interrupção do tratamento.	- Imiquimode tópico; - Laser.	propranolol, imiquimode tópico, PDL ou laser Nd:YAG	0,1%, 0,25% ou 0,5%
Zheng, 2018*[8]	Analisar a taxa de resposta e os eventos adversos do timolol tópico no tratamento de hemangiomas infantis.	10 estudos com um total de 887 lactantes/ 10 estudos	5 ensaios clínicos randomizados; 3 estudos de coorte prospectivos; 2 estudos de coorte retrospectivos/ 5 ensaios clínicos randomizados; 3 estudos de coorte prospectivos; 2 estudos de coorte retrospectivos	- Taxa de resposta; - Eventos adversos.	- Timolol tópico; - Propranolol oral; - Laser.	Timolol tópico/ laser, propranolol oral, placebo ou observação	Gel ou solução; 0,25% ou 0,5%
Novoa, 2019**[9]	Avaliar os efeitos das intervenções no tratamento de hemangiomas infantis em crianças.	28 estudos com um total de 1.728 crianças/ 6 estudos	28 Ensaios clínicos randomizados/ 6 Ensaios clínicos randomizados	**Primários:** - Remissão; - Medida subjetiva de melhora; - Eventos adversos. **Secundários:** - Outras medidas de resolução; - Proporção de pais que consideram que a criança ainda apresenta um problema; - Proporção de crianças que consideram ainda ter um problema; - Aparência estética;	- Timolol tópico; - Bleomicina tópica; - Propranolol tópico; - Propranolol oral; - Propranolol intralesional; - Atenolol; - Corticoides orais; - Captopril; - Laser; - Radiação; - Paracetamol; - Ibuprofeno - Azul de metileno intralesional; - Triamcinolona; - Metilprednisolona intravenosa; - Ultrassom microfocado.	Timolol tópico/ placebo, propranolol oral, laser Nd:YAG e PDL ou radiação ^{90}SR-^{90}Y	Gel ou solução formadora de gel; 0,25% ou 0,5%

Autor, ano	Objetivo	Estudos incluídos na revisão/ Estudos incluídos que abordaram sobre timolol	Delineamento dos estudos incluídos na revisão sistemática/ Delineamento dos estudos incluídos que abordaram sobre timolol	Desfechos	Terapias abordadas no estudo	Intervenção/ comparador de interesse	Forma farmacêutica; concentração do timolol
				- Necessidade de correção cirúrgica.			
Chen, 2020[10]	Investigar a eficácia e a segurança da terapia combinada com betabloqueadores adrenérgicos e lasers no tratamento de hemangiomas infantis.	14 estudos com um total de 2.658 pacientes/ 7 estudos	8 Ensaios clínicos randomizados; 6 Estudos de caso-controle/ NI	- Eficácia; - Segurança.	- Timolol tópico; - Propranolol oral; - Laser	Timolol tópico/ PDL ou Nd: YAG	NI/0,5%
Lin, 2020[11]	Avaliar a eficácia e a segurança de bloqueadores tópicos do receptor β no tratamento de hemangiomas infantis superficiais e comparar a eficácia e a segurança desses bloqueadores tópicos com outras terapias.	20 estudos com um total de 2.098 pacientes/ 16 estudos	11 Ensaios clínicos randomizados; 9 Estudos de coorte/ 7 ensaios clínicos randomizados; 9 estudos de coorte	- Eficácia; - Segurança.	- Timolol tópico; - Imiquimode tópico; - Propranolol oral.	Timolol tópico/ propranolol oral, imiquimode tópico, solução salina tópica ou observação	Solução ou pomada; 0,25% ou 0,5%
Qiao, 2020*[12]	Comparar a segurança e a eficácia do timolol tópico, do propranolol oral e de sua combinação no tratamento do hemangioma infantil em uma meta-análise.	8 estudos com um total de 759 pacientes/ 8 estudos	8 Ensaios clínicos randomizados/ 8 Ensaios clínicos randomizados	- Eficácia; - Segurança.	- Timolol tópico; - Propranolol oral.	Timolol tópico/ propranolol oral	Gel ou solução; 0,5%
Huang, 2022*[13]	Investigar a eficácia e segurança do timolol tópico isolado ou da combinação de lasers com timolol tópico em comparação com lasers isolados para o tratamento do hemangioma infantil por meio de uma meta-análise.	10 estudos com um total de 979 pacientes/ 10 estudos	10 Ensaios clínicos randomizados/ 10 Ensaios clínicos randomizados	- Eficácia; - Segurança.	- Timolol tópico; - Laser.	Timolol tópico/ laser	NI

Legenda: PDL: *Pulsed Dye Laser* (Laser de Corante Pulsado); NI: não informado; *Estudos focados em timolol; ** Revisão Cochrane completa sobre tratamentos para hemangioma infantil.

Quadro R. Principais resultados sobre timolol tópico das revisões sistemáticas incluídas

Autor, ano	Resultados sobre timolol
Xu, 2013[3]	Em relação ao timolol, não foram identificados estudos para o desfecho "Funções oculares". **- Mudança de volume:** Um estudo observacional analisou o timolol em duas doses (0,5% vs. 0,1%) e duas durações de tratamento (< 3 meses vs. > 3 meses). Foi observada uma melhora na redução do hemangioma infantil com uma dosagem mais alta e uma duração de tratamento mais prolongada (VAS= 24 ± 29 para timolol 0,1% vs. VAS= 48 ± 28 para timolol 0,5%, p=0,01; VAS= 38 ± 28 para < 3 meses vs. VAS= 52 ± 30 para > 3 meses de tratamento, p=0,04). **- Aparências gerais:** Um estudo observacional demonstrou que 92,3% (12/13) dos pacientes apresentaram diminuição do eritema e da elevação das lesões no grupo timolol (dose de 0,25%), enquanto 100% dos pacientes (10/10) no grupo observação apresentaram eritema das lesões. **- Efeitos adversos:** Um estudo observacional demonstrou que nenhum paciente apresentou eventos adversos sistêmicos decorrentes da aplicação tópica do timolol em comparação a um grupo de observação. Os resultados sugerem que o timolol pode ser eficaz na redução de hemangiomas infantis, com menores eventos adversos observados. A qualidade dos estudos foi avaliada pela escala *Downs & Black*. Ambos os estudos apresentaram qualidade alta com um *score* de 21.
Ovadia, 2015[4]	**- Eficácia:** Com base em 8 estudos observacionais e 1 ensaio clínico randomizado, as taxas de resposta para propranolol tópico e timolol tópico não foram significativamente diferentes (p=0,45), apresentando uma meta-estimativa de efeitos aleatórios da taxa de resposta de 83% (IC 95%: 65%–93%) para timolol e 76% (IC 95%: 62%–86%) para propranolol tópico. Em relação somente ao timolol, os 6 estudos de coorte prospectivos relataram taxas de resposta mais baixas (72%; IC 95%: 53%–86%) em comparação aos 2 estudos de coorte retrospectivos (97%; IC 95%: 84%–99%), com p<0,01. **- Eventos adversos:** Eventos adversos significativos ao uso do timolol foram raros e foram relatados por apenas 1 dentre os 9 estudos, observado em um único paciente que apresentou distúrbios significativos do sono, embora seja possível que o evento não tenha relação com o tratamento. Os achados sugerem que o timolol tópico tem uma taxa de resposta eficaz e apresenta poucos eventos adversos. Dentro dos grupos de tratamento, a regressão de Egger e o teste baseado em classificação de Begg foram conduzidos para avaliar empiricamente o potencial viés de publicação. Os resultados indicaram baixa probabilidade de viés de publicação dos estudos analisados (Teste de Egger: timolol tópico - inclinação estimada em −0,41 (p=0,01); Teste de Begg: timolol tópico - p=0,21).
Chinnadurai, 2016[5]	**- Eficácia:** Um ensaio clínico randomizado comparou timolol tópico isolado vs. PDL em combinação com laser Nd:YAG em 60 crianças, sendo 30 por grupo, com hemangiomas superficiais ou mistos. No grupo timolol, 40% das crianças tiveram uma resposta excelente (melhora de 76 a 100%) em comparação a 20% no grupo laser. Além disso, a idade (maior ou menor que 6 meses) não influenciou a resposta ao tratamento nos grupos. Em ambos os grupos, os hemangiomas superficiais tiveram melhor resposta em comparação aos hemangiomas mistos, e os hemangiomas mistos tiveram uma maior resposta ao laser em comparação ao timolol. O tamanho do componente superficial dos hemangiomas mistos respondeu mais rapidamente e de forma mais extensa ao timolol em comparação ao laser. Já o tamanho do componente profundo dos hemangiomas mistos apresentou resposta inferior ao timolol e superior ao laser. O valor de p não foi relatado pelo ensaio clínico. Um estudo observacional comparou timolol tópico isolado vs. timolol tópico em combinação com o PDL em 102 crianças com hemangiomas superficiais, sendo 61 pacientes tratados apenas com timolol e 41 pacientes tratados com a combinação de timolol e PDL. Os resultados mostraram que 97,1% das crianças (99 dentre 102) apresentaram melhora no hemangioma (3 crianças não apresentaram nenhuma melhora no grupo timolol isolado). Além disso, 27,5% das crianças (28 dentre 102) apresentaram uma taxa de melhora maior que 75%. A melhora foi significativamente maior no grupo tratado com a combinação timolol + PDL (mudança de GAS média de 2,66) em comparação ao timolol isolado (mudança de GAS média de 1,88), com um p=0,018. **- Eventos adversos:** Um estudo observacional comparou timolol tópico isolado vs. timolol tópico associado ao PDL em 102 crianças com hemangiomas superficiais. Foi relatado que não ocorreram eventos adversos em ambos os grupos. Um ensaio clínico randomizado comparou timolol tópico isolado vs. PDL em combinação com laser Nd:YAG em 60 crianças, sendo 30 por grupo, com hemangiomas superficiais ou mistos. No grupo tratado com a combinação de lasers, foram relatados eventos adversos leves, incluindo formação de crostas e hiperpigmentação, em 4 de 30 crianças, e perda de pelos das sobrancelhas, em 1 de 30 crianças. Os resultados sugerem que a combinação de timolol tópico e PDL oferece uma melhora mais significativa em comparação ao timolol isolado no tratamento de hemangiomas superficiais, com poucos eventos adversos, especialmente no grupo de timolol isolado.

Autor, ano	Resultados sobre timolol
	Os estudos foram avaliados quanto à qualidade metodológica com as ferramentas apropriadas. O ensaio clínico foi classificado com qualidade razoável e o estudo observacional foi classificado como qualidade baixa.
Chinnadurai, 2016[6]	**- Melhora no hemangioma infantil:** Timolol foi mais eficaz do que o placebo ou observação em 3 dentre 5 estudos. Na meta-análise em rede, a taxa média esperada de remissão para o grupo timolol tópico foi de 64%, em comparação a 2% para os grupos placebo ou observação. Em relação à conclusão da revisão sistemática, a maior estimativa média de remissão esperada foi para o propranolol oral (95%, BCI de 95%: 88%–99%), seguido pelo timolol (62%, BCI de 95%: 39%–83%) e pela triancinolona intralesional (58%, BCI de 95%: 22%–93%). Os resultados sugerem que o timolol é mais eficaz do que o placebo ou observação na melhora do hemangioma infantil, embora seja inferior ao propranolol oral. Dentre os 5 estudos, 1 foi classificado como boa qualidade, 2 como qualidade razoável e 2 como baixa qualidade. A força da evidência foi baixa para a eficácia do timolol em comparação ao placebo ou observação, necessitando de estudos adicionais.
Khan, 2017*[7]	**- Eficácia:** Em relação às comparações, apenas 1 ensaio clínico randomizado comparou timolol tópico com placebo. Dois estudos compararam timolol tópico com observação isolados, 1 estudo utilizou timolol tópico em conjunto com imiquimode tópico e 1 ensaio clínico não randomizado empregou timolol combinado com terapia a laser de corante pulsado com Nd:YAG. Outro relato de caso comparou timolol e propranolol em dois pacientes separados. A revisão sistemática não descreveu o comparador de todos os estudos incluídos. Foi realizada uma meta-análise de efeitos fixos de 1 ensaio clínico randomizado e 2 estudos observacionais, resultando em um RR de 9,04 (IC 95%: 3,22–25,41) e sem evidência de heterogeneidade (p=0,71, I^2=0%). Além disso, foi estimada a taxa média de melhora do RR (efeito fixo), apenas nos pacientes não tratados nesses 3 estudos, que foi de 0,09 (9%), sem evidência de heterogeneidade entre os estudos (p=0,71, I^2=0%). A partir dessa estimativa, um grupo controle foi imputado em outros 7 estudos, que originalmente não o tinham, incluindo 11 pacientes não tratados, dos quais 1 apresentou melhora. Essa suposição manteve a taxa de melhora observada nos estudos analisados (1/11=0,09), utilizando o tamanho amostral mínimo possível. Por fim, uma metanálise do RR entre os dois grupos, considerando os 10 estudos com os dados imputados, resultou em uma estimativa combinada de efeitos fixos da taxa de resposta, definida como qualquer melhora em relação à linha de base do hemangioma infantil após o tratamento com timolol tópico, de 8,96 (IC 95%: 5,07–15,47) e o tratamento foi, no geral, bem tolerado. Não houve evidência de heterogeneidade (p=0,99, I^2=0%). Sugere-se que o timolol tópico 0,5% seja uma modalidade de tratamento promissora e eficaz, apresentando uma taxa de remissão de 91% na metanálise combinada. **- Eventos adversos e crescimento de rebote:** A perturbação do sono foi o único evento adverso sistêmico relatado em 2 estudos. O perfil favorável de eventos adversos sugere que não é necessário um monitoramento específico para esses eventos, diferente da terapia com betabloqueadores orais. O crescimento de rebote ocorreu em 4 pacientes de 3 estudos. Em 3 desses casos, o tratamento foi reiniciado, levando à resolução completa do hemangioma. Sugere-se que o timolol tópico é um tratamento eficaz para hemangiomas infantis pequenos, sem eventos adversos significativos observados. Contudo, ainda há necessidade de ensaios clínicos randomizados adequadamente dimensionados para confirmar esses achados e avaliar mais profundamente sua segurança e seus efeitos a longo prazo, além do monitoramento, duração do tratamento, dosagem e indicações apropriadas para seu uso. O risco geral de viés foi avaliado em 6 estudos e classificado como sério, principalmente devido à confundidor, à seleção de participantes e à falta de uma análise por protocolo. A qualidade geral da evidência foi classificada como moderada a baixa.
Zheng, 2018*[8]	**- Taxa de resposta:** Todos os 10 estudos foram incluídos em uma meta-análise usando um modelo de efeito aleatório. Os estudos compreenderam um total de 887 crianças com hemangioma infantil, sendo 603 no grupo tratado com timolol e 284 no grupo controle. Foram envolvidos um total de 843 bebês com lesão superficial, 40 bebês com lesão mista e 4 bebês com lesão profunda. A taxa de resposta foi relatada em 8 estudos, que compararam o timolol tópico com laser, observação, placebo ou propranolol. No total, 569 pacientes foram analisados: 397 no grupo timolol e 172 no grupo controle. A heterogeneidade entre os estudos foi estatisticamente significativa (p<0,00001, I^2=83%), portanto, foi utilizado o modelo de efeito randômico para a análise. Os resultados mostraram uma diferença significativa na taxa de resposta favorável ao timolol (RR = 2,86; IC 95%: 1,31–6,24). Além disso, comparações específicas revelaram diferenças significativas nas comparações timolol vs. laser (RR = 1,80; IC 95%: 1,00–3,23), timolol vs. observação (RR = 6,37; IC: 95% 2,97–13,68) e timolol vs. placebo (RR = 5,76; IC 95%: 1,68–19,79). Não houve diferença significativa apenas para a comparação timolol vs. propranolol oral (RR = 0,99; IC 95%: 0,70–1,42). Os resultados sugerem que o timolol tópico é eficaz e bem tolerado, com uma taxa de resposta significativa, especialmente quando comparado ao placebo ou à observação. **- Eventos adversos:** Os eventos adversos foram relatados em 9 estudos que compararam timolol ao grupo controle. A análise incluiu 677 pacientes (427 no grupo timolol e 250 no grupo controle). A heterogeneidade não foi estatisticamente significativa (p=0,27; I^2 = 23%). A diferença nos eventos adversos foi estatisticamente significativa, favorecendo o timolol (RR = 0,21; IC 95%: 0,05–0,97). Os resultados sugerem que o timolol tópico leva a menos eventos adversos em relação ao grupo controle.

Autor, ano	Resultados sobre timolol
	A qualidade dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada utilizando a ferramenta da Colaboração Cochrane para análise do risco de viés. Além disso, foi utilizado um sistema de 9 estrelas da escala Newcastle-Ottawa para avaliar a qualidade dos estudos de coorte. Todos os ensaios clínicos apresentaram qualidade moderada ou alta. A qualidade dos estudos de coorte foi alta. Estudos adicionais com um desenho aprimorado são essenciais para confirmação dos resultados.
Novoa, 2019**[9]	Em relação ao timolol, não foram identificados estudos para os seguintes desfechos: Medida subjetiva de melhora; Proporção de pais que consideram que a criança ainda apresenta um problema; Proporção de crianças que consideram ainda ter um problema; Aparência estética; e Necessidade de correção cirúrgica. O estudo analisou as seguintes comparações: **- Timolol tópico vs. placebo** Para esta comparação foi incluído 1 ensaio clínico com 41 crianças, entre 5 e 24 semanas de idade, com hemangiomas superficiais, pequenos e focais. A dose do timolol tópico em gel utilizada foi de 0,5% duas vezes ao dia. A duração do tratamento e do acompanhamento foi de 6 meses em ambos os grupos. Nesta análise, foram avaliados os desfechos "eventos adversos" e "outras medidas de resolução". ● **Eventos adversos:** quanto a eventos cardiovasculares graves de curto ou longo prazo, não foram identificados casos de bradicardia ou hipotensão em nenhum dos grupos. A qualidade da evidência foi baixa devido à imprecisão. ● **Outras medidas de resolução:** foi relatada ausência de vermelhidão em 8 casos (19,5%). No grupo tratado com timolol, 7 de 19 crianças (36,8%) apresentaram clareamento das lesões, comparado a 1 de 22 (4,5%) no grupo placebo. A ausência de vermelhidão após o uso de timolol foi 8,11 vezes maior do que após o placebo (RR = 8,11; IC 95%: 1,09-60,09). A qualidade da evidência foi baixa devido à imprecisão. Foi relatada redução de volume (≥ 5%) em 11 casos (26,8%). No grupo timolol, 9 de 19 crianças (47,3%) apresentaram redução do volume da lesão, comparado a 2 de 22 (9%) no grupo placebo. A redução de volume após o uso de timolol foi 5,21 vezes maior do que após o placebo (RR = 5,21; IC 95%: 1,28-21,21). A qualidade da evidência foi baixa devido à imprecisão. **- Laser Nd:YAG vs. timolol tópico** Para esta comparação foi incluído 1 ensaio clínico com 60 crianças, divididas em 2 grupos: timolol tópico 0,5% duas vezes ao dia e combinação de laser de dupla onda sequencial (Nd:YAG e PDL) para hemangiomas superficiais planos. As intervenções foram realizadas em até 6 sessões, com acompanhamento das crianças até 3 meses. Nesta análise, foram avaliados os desfechos "eventos adversos" e "outras medidas de resolução". ● **Eventos adversos:** foi relatado narrativamente 4 casos de crostas e hiperpigmentação no grupo laser após a primeira sessão. No grupo timolol, 1 criança relatou falta de ar e insônia. ● **Outras medidas de resolução:** foi relatado que a média de hemoglobina após o tratamento com timolol foi de 1,67 (DP=0,54), enquanto no grupo laser Nd:YAG foi de 2,58 (DP=0,86). A diferença média de hemoglobina entre os dois grupos foi de -0,91 unidades (IC 95%: -1,27 a -0,55). Foi relatada melhora excelente (entre 76% a 100%) nos casos, com 12 casos entre 60 crianças (20%). No grupo laser Nd:YAG, 9 crianças de 30 (30%) apresentaram excelente melhora, enquanto no grupo timolol, 3 crianças de 30 (10%) obtiveram excelente melhora. No entanto, não foram encontradas diferenças entre os tratamentos devido à imprecisão dos dados (RR = 3,00, IC de 95%: 0,90-10,01). **- PDL + timolol tópico vs. PDL** Para esta comparação foi incluído 1 ensaio clínico com 32 crianças, divididas em 2 grupos: PDL (4 sessões) + timolol tópico 0,5% e PDL + placebo (gel lubrificante). A duração do tratamento não foi especificada, e as crianças foram acompanhadas por até 6 meses. Nesta análise, foram avaliados os desfechos "remissão", "eventos adversos" e "outras medidas de resolução". ● **Remissão:** foram relatados 2 casos de remissão completa (6,2%). Uma criança entre as 16 do grupo PDL + timolol tópico e 1 criança entre as 16 do grupo PDL + placebo alcançaram a remissão completa das lesões. O estudo não encontrou diferenças significativas nos tratamentos (RR = 1,00, IC 95%: 0,07-14,64). ● **Eventos adversos:** não foi relatado caso de eventos adversos graves, como hipotensão, bradicardia, distúrbios do sono ou ansiedade. ● **Outras medidas de resolução:** foi relatada a redução média do tamanho da lesão após o tratamento, com uma média de 17,62 cm (DP=6,97) para o grupo PDL + timolol tópico em comparação a uma média de 12 cm (DP=5,71) para o grupo PDL + placebo. A redução média do tamanho foi 5,62 cm maior após o uso de PDL + timolol tópico do que com o PDL + placebo (MD = 5,62, IC 95%: 1,21-10,03). **- Radiação ^{90}SR-^{90}Y + timolol tópico vs. radiação ^{90}SR-^{90}Y** Para esta comparação foi incluído 1 ensaio clínico com 72 crianças, divididas em 2 grupos: ^{90}SR-^{90}Y (1 a 2 sessões de terapia de contato) + timolol tópico 0,5% (aplicação externa local) e ^{90}SR-^{90}Y (1 a 2 sessões de terapia de contato) + solução salina (aplicação tópica local). A duração do tratamento variou de 3 a 6 meses e as crianças foram acompanhadas até 6 meses. Nesta análise, foram avaliados os desfechos "remissão" e "eventos adversos".

Autor, ano	Resultados sobre timolol
	● **Remissão:** foi relatado um total de 55 casos de remissão completa (76,3%). Trinta e três crianças de 37 (89,1%) no grupo ^{90}SR-^{90}Y + timolol tópico e 22 de 35 (62,8%) no grupo ^{90}SR-^{90}Y + solução salina alcançaram a remissão completa das lesões. A remissão após o uso de ^{90}SR-^{90}Y + timolol tópico foi 1,42 vezes maior do que após a ^{90}SR-^{90}Y + solução salina (RR = 1,42, IC 95%: 1,07-1,87). ● **Eventos adversos:** foram relatados eventos adversos, como coceira leve, descamação leve da pele e prurido, em 22 casos (30,5%). Doze crianças de 37 (32,4%) no grupo ^{90}SR-^{90}Y + timolol tópico e 10 de 35 (28,5%) no grupo ^{90}SR-^{90}Y + solução salina relataram eventos adversos. O estudo não encontrou diferenças significativas nos tratamentos (RR = 1,14, IC 95%: 0,56-2,29). **- Propranolol oral vs. timolol tópico** Para essa comparação foi incluído 1 ensaio clínico com 26 crianças com hemangiomas superficiais, divididas em 2 grupos: propranolol oral (comprimido de 1,0 mg/kg, uma vez ao dia) e timolol tópico (0,5%, duas vezes ao dia). A eficácia do tratamento foi avaliada com base em fotografias clínicas tiradas no início, durante e ao final do tratamento. O tratamento foi interrompido se as lesões tivessem regredido ou após 6 meses sem melhora. A duração do acompanhamento foi de 3 a 12 meses. Nesta análise, foram avaliados os desfechos “eventos adversos” e “outras medidas de resolução”. ● **Eventos adversos:** foram relatados diarreia severa, letargia e perda de apetite, em 3 casos (11,5%). Três crianças entre as 13 (23%) no grupo propranolol oral e nenhuma entre as 13 (0%) no grupo timolol tópico relataram eventos adversos. O estudo não encontrou diferenças entre os tratamentos (RR = 7,00; IC 95%: 0,40-123,35). A qualidade da evidência foi muito baixa devido ao risco não claro de viés de seleção e desempenho, bem como à imprecisão. ● **Outras medidas de resolução:** foi relatada redução do tamanho ≥ 50% após o tratamento em 17 casos (65,3%). Nove crianças entre as 13 (69,2%) no grupo propranolol oral e 8 entre as 13 (61,5%) no grupo timolol tópico alcançaram redução de tamanho ≥ 50%. O estudo não encontrou diferenças significativas nos tratamentos (RR = 1,13, IC 95%: 0,64-1,97). A qualidade da evidência foi baixa devido ao risco não claro de viés de seleção e desempenho, bem como à imprecisão. **- Propranolol oral + timolol tópico vs. propranolol oral** Para essa comparação foram incluídos 2 ensaios clínicos com um total de 57 crianças. Em um dos estudos, as crianças com hemangiomas superficiais foram divididas em 2 grupos iguais: propranolol oral + timolol tópico e propranolol oral isolado. O tratamento foi interrompido se as lesões tivessem regredido ou após 6 meses sem melhora. A duração do acompanhamento foi de 3 a 12 meses. No outro estudo, as crianças com hemangiomas mistos nas regiões oral e maxilofacial foram divididas em 2 grupos: propranolol oral + timolol tópico e propranolol oral isolado. O tratamento foi administrado por um período máximo de 8 meses ou até a regressão completa das lesões. A duração do acompanhamento foi de até 8 meses. Nesta análise, foram avaliados os desfechos “eventos adversos” e “outras medidas de resolução”. ● **Eventos adversos:** no primeiro estudo, foram relatados eventos adversos, como diarreia severa, letargia e perda de apetite, em 4 casos (15,3%). Uma criança entre as 13 (7,6%) no grupo propranolol oral + timolol tópico e 3 entre as 13 (23%) no grupo propranolol oral isolado relataram eventos adversos. O estudo não encontrou diferenças claras entre os tratamentos (RR = 0,33; IC 95%: 0,04-2,80). O segundo estudo não relatou evento adverso grave em ambos os grupos de estudo. ● **Outras medidas de resolução:** no primeiro estudo, foi relatada redução do tamanho ≥ 50% após o tratamento em um total de 20 casos (76,9%). Onze crianças entre as 13 (84,6%) no grupo propranolol oral + timolol tópico e 9 entre as 13 (69,2%) no grupo propranolol oral isolado alcançaram redução de tamanho ≥ 50%. O estudo não encontrou diferenças significativas nos tratamentos (RR = 1,22, IC 95%: 0,79-1,88). No segundo estudo, com base nas pontuações da escala analógica visual, foi relatado o desaparecimento da cor - média de 8,36 (DP=1,39) para o grupo propranolol + timolol tópico e média de 7,18 (DP= 1,71) para o grupo propranolol oral isolado - e a redução do tamanho (média de 8,0 (DP=1,75) para o grupo propranolol + timolol tópico e média de 7,59 (DP=1,8) para o grupo propranolol oral isolado. A média para o desaparecimento da cor após propranolol oral + timolol tópico foi 1,18 unidades maior do que após propranolol oral isolado (MD = 1,18, IC 95%: 0,09-2,27). Em relação à redução do tamanho, o estudo não encontrou diferenças significativas nos tratamentos (MD = 0,41, IC 95%: -0,84-1,66). **- Propranolol oral + timolol tópico vs. timolol tópico** Para essa comparação foi incluído 1 ensaio clínico com 26 crianças com hemangiomas superficiais, divididas em 2 grupos: propranolol oral + timolol tópico e timolol tópico. O tratamento foi interrompido se as lesões tivessem regredido ou após 6 meses sem melhora. A duração do acompanhamento foi de 3 a 12 meses. Nesta análise, foram avaliados os desfechos “eventos adversos” e “outras medidas de resolução”. ● **Eventos adversos:** foram relatados perda de apetite e vômito, em 1 caso (3,84%). Uma criança entre as 13 (7,6%) no grupo propranolol oral + timolol tópico e nenhuma entre as 13 (0%) no grupo timolol tópico relataram eventos adversos. O estudo não encontrou diferenças claras entre os tratamentos (RR = 3,00, IC 95%: 0,13-67,51) devido à imprecisão. ● **Outras medidas de resolução:** foi relatada redução do tamanho ≥ 50% após o tratamento em 19 casos (73%). Onze crianças entre as 13 (84,6%) no grupo propranolol oral + timolol tópico e 8 entre as 13 (61,5%) no grupo timolol tópico alcançaram redução de tamanho ≥ 50%. O estudo não encontrou diferenças significativas nos tratamentos (RR = 1,38, IC 95%: 0,84-2,24).

Autor, ano	Resultados sobre timolol
	Os resultados sugerem que o timolol tópico é mais benéfico que o placebo, porém, não foram encontradas evidências de diferenças com o propranolol oral, a terapia de primeira linha para o tratamento do hemangioma infantil. A qualidade da evidência foi citada acima conforme informada na revisão.
Chen, 2020[10]	O estudo realizou análises de terapia combinada e monoterapia, com os seguintes grupos: timolol e laser vs. timolol isolado; timolol e laser vs. laser isolado. **- Eficácia:** Em relação à primeira análise (timolol e laser vs. timolol isolado), o grupo de terapia combinada timolol tópico e laser incluiu 274 casos em 6 estudos, com 228 casos eficazes. Já o grupo de timolol tópico isolado incluiu 290 casos em 6 estudos, com 169 casos eficazes. Não houve heterogeneidade entre os grupos (p=0,65, I^2=0%). A análise pelo modelo de efeito fixo mostrou uma diferença significativa na taxa de eficácia total entre os grupos, indicando que a terapia combinada (timolol tópico e laser) foi mais eficaz do que o timolol tópico isolado (OR = 3,71; IC: 95% 2,46–5,59; p<0,00001). Em relação à outra análise (timolol e laser vs. laser isolado), o grupo de terapia combinada timolol tópico e laser incluiu 50 casos em 2 estudos, com 49 casos eficazes. Já o grupo de laser isolado incluiu 49 casos em 2 estudos, com 38 casos eficazes. Não houve heterogeneidade entre os grupos (p=0,32, I^2=0%). A análise pelo modelo de efeito fixo mostrou uma diferença significativa na taxa de eficácia total entre os grupos, indicando que a terapia combinada (timolol tópico e laser) foi mais eficaz do que o laser isolado (OR = 10,92; IC 95%: 1,90–62,70; p=0,007). Os resultados sugerem que a combinação das duas terapias, timolol e laser, pode proporcionar um maior benefício clínico no tratamento do hemangioma infantil. **- Segurança:** No grupo de monoterapia com timolol tópico, foram analisados 290 casos e, dentre esses, 31 casos apresentaram reações adversas, com uma incidência de 10,69%. As reações que mais ocorreram foram eritema com descamação, distúrbios do sono e inchaço com dor. A comparação entre os grupos de timolol e laser vs. timolol isolado mostraram alta heterogeneidade (p=0,02, I^2=67%) e OR = 0,50, IC 95%: 0,14, 1,80, p=0,75 no modelo de efeito aleatório. A comparação entre os grupos de timolol e laser vs. laser isolado não mostraram heterogeneidade (p=0,39, I^2=0%) e OR = 0,29, IC 95%: 0,06, 1,55, p=0,15 no modelo de efeito fixo. Os resultados sugerem que não houve diferenças significativas entre os grupos de terapia combinada e os de monoterapia quanto à incidência de reações adversas. O estudo utilizou a ferramenta de avaliação de risco de viés do Cochrane (software RevMan5.3) para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos. Os estudos apresentaram alta qualidade ou risco de viés aceitável.
Lin, 2020[11]	Foram realizadas análises comparativas do timolol tópico com propranolol oral, imiquimode tópico, observação e solução salina tópica. **- Eficácia:** O timolol tópico mostrou-se tão eficaz quanto o propranolol oral no tratamento de hemangiomas infantis superficiais (OR = 0,955, IC 95%: 0,700–1,302, p=0,769), com base em 5 estudos com 530 casos de hemangioma infantil e 518 controles e não heterogeneidade significativa entre os estudos (I^2<0,1%, p=0,721). Ainda, o timolol tópico mostrou-se mais eficaz do que o imiquimode tópico (OR = 2,561, IC 95%: 1,182–5,550, p=0,017), com base em 3 estudos com 99 casos de hemangioma infantil e 99 controles e não heterogeneidade significativa entre os estudos (I^2<0,1%, p=0,778); que a observação (OR = 18,458, IC 95%: 5,660–60,191, p<0,001), com base em 2 estudos com 45 casos de hemangioma infantil e 35 controles e não heterogeneidade significativa entre os estudos (I^2<0,1%, p=0,402); e que a solução salina tópica (OR = 19,193, IC 95%: 8,837–41,683, p<0,001), com base em 3 estudos com 105 casos de hemangioma infantil e 98 controles e heterogeneidade moderada entre os estudos (I^2=61,8%, p=0,073). Além disso, 4 estudos com 371 casos de hemangioma infantil e 81 controles avaliaram a taxa de regressão do timolol tópico em comparação à observação. Não foi identificada heterogeneidade significativa entre os estudos (I^2<0,1%, p=0,751). Os resultados demonstraram que o timolol tópico apresentou uma taxa de regressão superior à observação (OR = 16,195; IC 95%: 7,006–37,435; p<0,001). **- Segurança:** Os eventos adversos localizados mais comuns do timolol tópico incluíram descamação, choro noturno e eritema. O timolol tópico esteve associado a uma menor incidência de eventos adversos em comparação ao propranolol oral (OR = 0,191, IC 95%: 0,043–0,858, p=0,031), com base em 5 estudos com 530 casos de hemangioma infantil e 518 controles e heterogeneidade substancial entre os estudos (I^2= 81.5%, p=.001). Entretanto, não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos entre timolol tópico e imiquimode tópico (OR = 0,077, IC 95%: 0,005–1,206, p=0,068), com base em 3 estudos com 99 casos de hemangioma infantil e 99 controles e heterogeneidade substancial entre os estudos (I^2=70.8%, p=.064). Os resultados sugerem que o timolol tópico demonstrou eficácia comparável ao propranolol oral e superior ao imiquimode tópico, observação e solução salina tópica no tratamento de hemangiomas infantis superficiais. Além disso, apresentou um perfil de segurança mais favorável, com menor incidência de eventos adversos em comparação ao propranolol oral. O Cochrane *Handbook* foi utilizado para avaliar o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados e a escala de Newcastle–Ottawa foi aplicada para avaliar a qualidade dos estudos de coorte. A maioria dos ensaios clínicos randomizados demonstrou alta ou moderada qualidade com baixo risco de viés. Os estudos de coorte demonstraram alta qualidade.
Qiao, 2020*[12]	Todos os 8 estudos foram incluídos na metanálise. Os hemangiomas infantis foram classificados como superficiais em 5 estudos e mistos em 3 estudos.

Autor, ano	Resultados sobre timolol
	- Eficácia: O tratamento com timolol tópico isolado apresentou uma taxa de resposta semelhante à do propranolol oral (RR = 0,97, IC 95%: 0,85–1,11, p=0,63), sem heterogeneidade significativa (I^2=0%), com base em 5 estudos com 490 pacientes. O tratamento combinado com timolol tópico e propranolol oral mostrou uma taxa de resposta mais favorável em comparação ao tratamento apenas com timolol tópico isolado (RR = 1,31, IC 95%: 1,07–1,60, p=0,01), sem heterogeneidade significativa (I^2=0%), com base em 2 estudos com 236 pacientes. **- Segurança:** O timolol tópico apresentou menos eventos adversos em comparação ao propranolol oral (RR = 0,36, p=0,002), com base em 5 estudos com 490 pacientes. Porém, a incidência de eventos adversos foi comparável entre os grupos de terapia combinada (timolol tópico e propranolol oral) e timolol tópico isolado (RR = 1,31, p=0,25), com base em 2 estudos com 236 pacientes. Os resultados mostraram que o timolol tópico e o propranolol oral apresentaram eficácia semelhante no tratamento de hemangiomas infantis e o timolol tópico esteve associado a uma menor incidência de eventos adversos em comparação ao propranolol oral. A avaliação da qualidade dos estudos incluídos, conforme a ferramenta Cochrane, revelou baixa qualidade para todos os estudos. As análises indicaram baixo risco de viés de publicação para as comparações entre timolol tópico e propranolol oral, bem como para a terapia combinada vs. propranolol oral.
Huang, 2022*[13]	Todos os 10 estudos foram incluídos na meta-análise, utilizando um modelo de efeitos aleatórios. O estudo realizou análises de terapia combinada e monoterapia, com os seguintes grupos: timolol tópico vs. laser; terapia combinada (timolol tópico e laser) vs. laser isolado; e terapia combinada (timolol tópico e laser) vs. timolol tópico isolado. **- Eficácia:** O tratamento com timolol tópico isolado foi tão eficaz quanto o laser isolado no tratamento do hemangioma infantil (RR = 0,99, IC 95%: 0,78–1,27, p=0,94) com heterogeneidade significativa (I^2=58%, p=0,07), com base em 4 estudos com 242 pacientes. A diferença não foi estatisticamente significativa (RR = 1,67, p = 0,14). O tratamento combinado com timolol tópico e laser apresentou uma taxa de resposta mais favorável em comparação ao laser (RR = 1,23, IC 95%: 1,05–1,45; p=0,01) com heterogeneidade significativa (I^2=58%, p=0,09), com base em 3 estudos com 263 pacientes. A diferença de risco entre os dois grupos mostrou resultados semelhantes (RD = 0,18; p=0,0009). O tratamento combinado com timolol tópico e laser foi associado a uma taxa de resposta mais favorável em comparação com o timolol tópico isolado (RR = 1,35, IC 95%: 1,13–1,61; p = 0,001) com heterogeneidade significativa (I^2= 79%, p<0,0001), com base em 6 estudos com 684 pacientes. A diferença de risco entre os dois grupos mostrou resultados semelhantes (RD = 0,22; p<0,00001). **- Segurança:** A incidência de eventos adversos nos grupos timolol tópico e laser isolados foi semelhante (RR = 1,67, p=0,14; RD = 0,09, p=0,05), com base em 4 estudos com 242 pacientes. A incidência de eventos adversos no grupo laser isolado foi maior do que no grupo de terapia combinada (timolol tópico e laser) (RR = 0,39, p=0,004; RD = 0,14, p = 0,0009), com base em 3 estudos com 263 pacientes. A incidência de eventos adversos foi comparável no grupo de terapia combinada (timolol tópico e laser) e timolol tópico isolado (RR = 0,70, p = 0,38; RD = 0,02, p=0,40), com base em 6 estudos com 684 pacientes. Os resultados sugerem que, comparado ao tratamento com laser ou timolol tópico isolado, a terapia combinada pode ser mais eficaz no tratamento do hemangioma infantil. Embora a heterogeneidade tenha sido observada em algumas análises, de acordo com a Escala de Avaliação de Risco de Viés da Cochrane, 2 estudos foram classificados como alta qualidade, 2 como alto risco e 6 como médio risco. A análise de viés de publicação mostrou baixa probabilidade de viés.

Legenda: BCI: *Bayesian Credible Interval* (Intervalo Crível Bayesiano); DP: Desvio Padrão; GAS: *Global Assessment Scores* (Escore de Avaliação Global); IC: Intervalo de Confiança; MD: *Mean Difference* (Diferença de Médias); OR: *Odds Ratio* (Razão de Chances); PDL: *Pulsed Dye Laser* (Laser de Corante Pulsado); RD: *Risk Difference* (Diferença de Risco); RR: Risco Relativo; VAS: *Visual Analogue Scale* (Escala Visual Analógica); *Estudos focados em timolol; ** Revisão Cochrane completa sobre tratamentos para hemangioma infantil.

Referências

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210.
2. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
3. Xu SQ, Jia RB, Zhang W, Zhu H, Ge SF, Fan XQ. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review. World J Pediatr. 2013;9(3):221–9.
4. Ovadia SA, Landy DC, Cohen ER, Yang EY, Thaller SR. Local Administration of β-Blockers for Infantile Hemangiomas. Ann Plast Surg. 2015;74(2):256–62.
5. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. Lasers Surg Med. 2016;48(3):221–33.
6. Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, *et al*. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(2).
7. Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, Svensson Ñ, Wedgeworth E, Flohr C. The Role of Topical Timolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Systematic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2017;97(10):1167-71.
8. Zheng L, Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. Arch Dermatol Res. 2018;310(4):261–9.
9. Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, *et al*. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(4).
10. Chen X, Guo Y, Wang P, Qiu F, Sun Y, Shi Q, *et al*. Efficacy and safety of adrenergic beta-antagonist combined with lasers in the treatment of infantile hemangiomas: a meta-analysis. Pediatr Surg Int. 2020;36(10):1135–47.
11. Lin Z, Zhang B, Yu Z, Li H. The effectiveness and safety of topical β-receptor blocker in treating superficial infantile haemangiomas: A meta-analysis including 20 studies. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(2):199–209.
12. Qiao J, Lin J, Zhang D, Li J, Chen C, Yu H, *et al*. Efficacy of Combined Topical Timolol and Oral Propranolol for Treating Infantile Hemangioma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2020;11.
13. Huang H, Chen X, Cai B, Yu J, Wang B. Comparison of the efficacy and safety of lasers, topical timolol, and combination therapy for the treatment of infantile hemangioma: A meta-analysis of 10 studies. Dermatol Ther. 2022;35(12).

3. Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pelo Instituto Vértice, da Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema.

Os membros do Grupo Elaborador e os participantes das reuniões de elaboração do referido PCDT estão descritos no **Quadro S**.

Quadro S. Membros do Grupo Elaborador e participantes das reuniões de elaboração.

Participante
Bruna Bento dos Santos**
Bruna Bragança Boreli Volponi
Cecília de Oliveira Carvalho Faria**
Daiane de Mendonça Vieira
Daniela Oliveira de Melo**
Dov Charles Goldenberg*
Gabriela Roncada Haddad*
Gabrielle Ferrante Alves de Moraes**
Heloisa Galvão do Amaral Campos*
Izabella Barbosa de Brito
Juliana Cordeiro Dias Rodrigues
Juliana Soprani**
Karimy Hamad Mehanna*
Kerstin Taniguchi Abagge*
Luciana Baptista Pereira*
Luciana Gonzaga de Oliveira
Marta da Cunha Lobo Souto Maior
Maurício André Pereira Silva*
Nayara Castelano Brito
Patrícia Sasse Bril*
Patricia Yuko Hiraki*
Paula Stoll
Stéfani Sousa Borges**
Suyanne Camille Caldeira Monteiro
Tatiana Raquel Selbmann Coimbra

*Membros votantes na reunião de escopo; **Metodologistas.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (**Quadro T**).

Quadro T. Questionário de conflitos de interesse das diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	( ) Sim ( ) Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	( ) Sim ( ) Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	( ) Sim

	( ) Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	( ) Sim ( ) Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	( ) Sim ( ) Não
f) Algum outro benefício financeiro	( ) Sim ( ) Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	( ) Sim ( ) Não
b) Organização governamental ou não-governamental	( ) Sim ( ) Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	( ) Sim ( ) Não
d) Partido político	( ) Sim ( ) Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	( ) Sim ( ) Não
f) Outro grupo de interesse	( ) Sim ( ) Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	( ) Sim ( ) Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	( ) Sim ( ) Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	( ) Sim ( ) Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	( ) Sim ( ) Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	( ) Sim ( ) Não

O resumo dos conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador e participantes das reuniões de elaboração está no **Quadro U**.

Quadro U. Declaração de conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador e participantes das reuniões de elaboração.

Participante	Conflitos de interesses declarados	

	Questão	Descrição geral	Decisão tomada
Bruna Bento dos Santos	-	-	Declarar e participar
Cecília de Oliveira Carvalho Faria	-	-	Declarar e participar
Daniela Oliveira de Melo	-	-	Declarar e participar
Dov Charles Goldenberg	-	-	Declarar e participar
Gabriela Roncada Haddad	-	-	Declarar e participar
Gabrielle Ferrante Alves de Moraes	-	-	Declarar e participar
Heloisa Galvão do Amaral Campos	-	-	Declarar e participar
Izabella Barbosa de Brito	-	-	Declarar e participar
Juliana Cordeiro Dias Rodrigues	-	-	Declarar e participar
Juliana Soprani	-	-	Declarar e participar
Karimy Hamad Mehanna	-	-	Declarar e participar
Kerstin Taniguchi Abagge	1; 5.a e 5.b	Participou de encontro de especialistas patrocinado. Recebeu doações para estudo científico que comparou propranolol e timolol tópicos. Possui consultório particular.	Declarar e participar
Luciana Baptista Pereira	1; 6 e 7	Recebeu honorários por evento promovido por laboratório farmacêutico. Possui consultório particular. É professora da UFMG.	Declarar e participar
Marta da Cunha Lobo Souto Maior			Declarar e participar
Maurício André Pereira Silva	-	-	Declarar e participar
Patrícia Sasse Bri	-	-	Declarar e participar
Patricia Yuko Hiraki	-	-	Declarar e participar
Stéfani Sousa Borges	-	-	Declarar e participar

4. Referências

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210.
2. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
3. Toledo-Bahena ME, Camargo-Sánchez KA, Vidaurri-De la Cruz H, Valencia-

Herrera AM, Sáez-de Ocáriz MM, Duarte-Abdala MR, *et al*. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento del hemangioma infantil. Bol Med Hosp Infant Mex. 2024;81(92):1–28.
4. Katakam BK, Chiramel MJ, Gulati R, Gupta M, Munisamy M, Ranugha PSS, *et al*. IADVL SIG Pediatric Dermatology (Academy) Recommendations on Hemangioma of Infancy (HOI). Indian Dermatol Online J. 2023;14(2):172–86.
5. Diociaiuti A, Baselga E, Boon LM, Dompmartin A, Dvorakova V, El Hachem M, *et al*. The VASCERN-VASCA working group diagnostic and management pathways for severe and/or rare infantile hemangiomas. Eur J Med Genet. 2022;65(6):104517.
6. Zheng JW, Wang XK, Qin ZP, Fan XD, Li K, Yang YW, *et al*. Chinese expert consensus on the use of oral propranolol for treatment of infantile hemangiomas (version 2022). Front Oral Maxillofac Med. 2022;4:32–32.
7. Jung HL. Update on infantile hemangioma. Clin Exp Pediatr. 2021;64(11):559–72.
8. Harter N, Mancini AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. Pediatr Clin North Am. 2019;66(2):437–59.
9. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, *et al*. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1).
10. Panduro NT, Valderrama FV. HEMANGIOMA INFANTIL DIAGNÓSTICO Y MANEJO. Dermatología Pediátrica Latinoam. 2019;14(1):57–9.
11. Cheirif-Wolosky O, Novelo-Soto AD, Orozco-Covarrubias L, Sáez-de-Ocariz M. Hemangioma infantil: actualización del tratamiento tópico y sistémico. Bol Med Hosp Infant Mex. 2019;76(4).
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta SAS/SCTIE nº 6, de 23 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hemangioma Infantil [Internet]. 2018. p. 28. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/hemangioma-infantil-pcdt.pdf/view
13. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, Oliveira ZNP, Gontijo B. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. An Bras Dermatol. 2018;93(3):405–11.
14. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz Á, de Lucas Laguna R, *et al*. Consenso español sobre el hemangioma infantil. An Pediatría. 2016;85(5):256–65.
15. Carvalho S, Machado S, Selores M. Hemangioma infantil e propranolol oral – recomendações atuais. Nascer e Crescer. 2016;25(3):154–8.
16. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, *et al*. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. J Pediatr. 2016;178:24-33.e2.
17. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, Antaya RJ, Cohen B, *et al*. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. Pediatrics. 2015;136(4):e1060–104.
18. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, *et al*. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. Eur J Pediatr. 2015;174(7):855–65.
19. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, *et al*. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. Pediatrics. 2013;131(1):128–40.
20. Martin K, Bleib F, Chamlin SL, Chiu YE, Frieden IJ, Frommelt PC, *et al*. Propranolol Treatment of Infantile Hemangiomas: Anticipatory Guidance for Parents and Caretakers. Pediatr Dermatol. 2013;30(1):155–9.
21. Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, Mai HM, Wang YA, Fan XD, *et al*. A practical guide

to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. Int J Clin Exp Med. 2013;6(10):851–60.
22. Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, *et al*. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. Pediatrics. 2009;124(5):1447–56.
23. Grantzow R, Schmittenbecher P, Cremer H, Höger P, Rößler J, Hamm H, *et al*. Hemangiomas in infancy and childhood. JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft. 2008;6(4):324–9.
24. Chan YC, Giam YC. Guidelines of care for cutaneous haemangiomas. Ann Acad Med Singap. 2005;34(1):117–23.
25. Chen T, Gudipudi R, Nguyen SA, Carroll W, Clemmens C. Should Propranolol Remain the Gold Standard for Treatment of Infantile Hemangioma? A Systematic Review and Meta-Analysis of Propranolol Versus Atenolol. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2023;132(3):332–40.
26. Kleinman EP, Blei F, Adams D, Greenberger S. Sirolimus for diffuse intestinal infantile hemangioma with PHACE features: systematic review. Pediatr Res. 2023;93(6):1470–9.
27. Huang H, Chen X, Cai B, Yu J, Wang B. Comparison of the efficacy and safety of lasers, topical timolol, and combination therapy for the treatment of infantile hemangioma: A meta-analysis of 10 studies. Dermatol Ther. 2022;35(12).
28. Li W, Kang J, Bai S, Yuan L, Liu J, Bi Y, *et al*. Skin sequelae in patients with infantile hemangioma: a systematic review. Eur J Pediatr. 2022;182(2):479–88.
29. Pattanshetti SA, Mahalmani VM, Sarma P, Kaur H, Ali MM, Malik MA, *et al*. Oral Atenolol versus Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangioma. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2022;27(3):279–86.
30. Wang X, Feng W, Zhao X, Liu Z, Dong L. The Efficacy and Safety of Topical β-Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. Dermatology. 2021;237(3):433–43.
31. You Y, Li Y, Xiao Y, Zhang J. Propranolol vs. steroids in the treatment of infantile hemangiomas: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2021;15(2):156.
32. Chen X, Guo Y, Wang P, Qiu F, Sun Y, Shi Q, *et al*. Efficacy and safety of adrenergic beta-antagonist combined with lasers in the treatment of infantile hemangiomas: a meta-analysis. Pediatr Surg Int. 2020;36(10):1135–47.
33. Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, Xiang F, Kang XJ. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. World J Pediatr. 2020;16(4):377–84.
34. Fei Q, Lin Y, Chen X. Treatments for infantile Hemangioma: A systematic review and network meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020;26:100506.
35. Lin Z, Zhang B, Yu Z, Li H. The effectiveness and safety of topical β-receptor blocker in treating superficial infantile haemangiomas: A meta-analysis including 20 studies. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(2):199–209.
36. Liu Z, Wu C, Song D, Wang L, Li J, Wang C, *et al*. Atenolol vs. propranolol for the treatment of infantile haemangiomas: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med. 2020;20(2):1644–52.
37. Qiao J, Lin J, Zhang D, Li J, Chen C, Yu H, *et al*. Efficacy of Combined Topical Timolol and Oral Propranolol for Treating Infantile Hemangioma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2020;11.
38. Yang H, Hu D, Xuan X, Chen J, Xu S, Wu X, *et al*. The efficacy and safety of treatments for infantile hemangiomas: a Bayesian network meta-analysis. Int J Dermatol. 2020;59(11):1320–31.
39. Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, *et al*. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(4).
40. Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, *et al*.

Interventions for infantile haemangiomas of the skin: abridged Cochrane systematic review and <scp>GRADE</scp> assessments. Br J Dermatol. 2019;180(3):527–33.
41. Thai T, Wang CY, Chang CY, Brown JD. Central Nervous System Effects of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2019;8(2):268.
42. Wang Q, Xiang B, Chen S, Ji Y. Efficacy and safety of oral atenolol for the treatment of infantile haemangioma: A systematic review. Australas J Dermatol. 2018;60(3):181–5.
43. Yang H, Hu DL, Shu Q, Guo XD. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. World J Pediatr. 2019;15(6):546–58.
44. Price A, Rai S, Mcleod RWJ, Birchall JC, Elhassan HA. Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2018;32(12):2083–9.
45. Wang JY, Ighani A, Ayala AP, Akita S, Lara-Corrales I, Alavi A. Medical, Surgical, and Wound Care Management of Ulcerated Infantile Hemangiomas: A Systematic Review. J Cutan Med Surg. 2018;22(5):495–504.
46. Zheng L, Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. Arch Dermatol Res. 2018;310(4):261–9.
47. Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, Svensson Ö, Wedgeworth E, Flohr C. The Role of Topical Timolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Systematic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2017;97(10):1167-71.
48. Schwartz T, Faria J, Pawar S, Siegel D, Chun RH. Efficacy and rebound rates in propranolol-treated subglottic hemangioma: A literature review. Laryngoscope. 2017;127(11):2665–72.
49. Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, *et al*. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(2).
50. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. Lasers Surg Med. 2016;48(3):221–33.
51. Hardison S, Wan W, Dodson KM. The use of propranolol in the treatment of subglottic hemangiomas: A literature review and meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016;90:175–80.
52. Léaute-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopinet C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, *et al*. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. Pediatrics. 2016;138(4).
53. Liu X, Qu X, Zheng J, Zhang L. Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis. Arbiser J, organizador. PLoS One. 2015;10(9):e0138100.
54. Ovadia SA, Landy DC, Cohen ER, Yang EY, Thaller SR. Local Administration of β-Blockers for Infantile Hemangiomas. Ann Plast Surg. 2015;74(2):256–62.
55. Shen L, Zhou G, Zhao J, Li P, Xu Q, Dong Y, *et al*. Pulsed dye laser therapy for infantile hemangiomas: a systemic review and meta-analysis. QJM. 2015;108(6):473–80.
56. Lou Y, Peng W, Cao Y, Cao D, Xie J, Li H. The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(1):44–57.
57. Xu S, Jia R, Ge S, Lin M, Fan X. Treatment of periorbital infantile haemangiomas: A systematic literature review on propranolol or steroids. J Paediatr Child Health. 2014;50(4):271–9.
58. Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma. Plast Reconstr Surg. 2013;131(3):601–13.

59. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Years Later: A Systematic Review. Pediatr Dermatol. 2013;30(2):182–91.
60. Xu SQ, Jia RB, Zhang W, Zhu H, Ge SF, Fan XQ. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review. World J Pediatr. 2013;9(3):221–9.
61. Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. Cochrane Database Syst Rev. 2011;11(5):CD006545.
62. Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011;75(4):455–60.
63. Prasetyono TOH, Djoenaedi I. Efficacy of Intralesional Steroid Injection in Head and Neck Hemangioma. Ann Plast Surg. 2011;66(1):98–106.
64. Spiteri Cornish K, Reddy AR. The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma—a systematic review. Eye. 2011;25(10):1277–83.
65. Ranchod TM. Corticosteroid treatment of periorbital haemangioma of infancy: a review of the evidence. Br J Ophthalmol. 2005;89(9):1134–8.
66. Bennett ML, Fleischer, Jr AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral Corticosteroid Use Is Effective for Cutaneous Hemangiomas. Arch Dermatol. 2001;137(9).

APÊNDICE 2 – HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº 1.096/2026. [Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 76, de 01/09/2026.	Atualização do Protocolo sem preconizar a alfa-interferona	-	Cloridrato de Propranolol (solução oral 3,75 mg/mL) [Portaria SCTIE/MS nº 89/2018; Relatório de Recomendação nº 423/2018]
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 6/2018 [Relatório de Recomendação nº 334/2017]	Atualização da diretriz	-	-
Portaria SAS/MS nº 1.326/2013	Atualização da diretriz	-	-
Portaria SAS/MS nº 849/2011	Primeira versão da diretriz	-	-