



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

VANESSA FILIPA ROCHA CORREIA

***Utilização de Propranolol Oral no Tratamento de
Hemangiomas Infantis***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DR. GUSTAVO MACHADO GUIMARÃES JANUÁRIO SANTOS
DR. PATRÍCIA ALEXANDRA BATISTA MAÇÃO

MARÇO/2022

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Utilização de Propranolol Oral no Tratamento de
Hemangiomas Infantis**

Vanessa Correia¹, Leonor Ramos², Gustavo Januário^{3,4}, Patrícia Mação^{3,4}

¹Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

²Consulta de Dermatologia Pediátrica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

⁴Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Email: vanessacorreia53274@gmail.com

Resumo

Introdução: Os hemangiomas infantis (HI) são os tumores vasculares benignos mais comuns em crianças, com uma incidência estimada de 4 a 10%. A maioria dos HI tem uma evolução favorável no sentido da resolução espontânea e sem sequelas, mas em alguns casos, associam-se a complicações locais ou sistêmicas, podendo ser potencialmente fatais. Nestes casos, é recomendado tratamento precoce com propranolol oral.

O objetivo deste trabalho foi analisar e caracterizar os casos de HI tratados com propranolol oral e avaliar a sua eficácia e efeitos adversos.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo, em que foram incluídos todos os lactentes com o diagnóstico de HI, tratados com propranolol oral, entre fevereiro de 2018 a junho de 2021, e seguidos na consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC). Os doentes foram sujeitos a terapêutica com propranolol oral em ambulatório na dose de 1mg/kg/dia até um máximo de 3mg/kg/dia. Foram analisados dados demográficos, localização do HI, número de HI e classificação do tipo (superficial, profundo ou misto). Avaliou-se ainda a evolução das lesões cutâneas e eventuais efeitos adversos do propranolol.

Resultados: Foram incluídos 46 lactentes, dos quais 30 do sexo feminino (65,2%). A idade média de início da terapêutica foi de 3,7 meses, sendo que 84,8% iniciaram a terapêutica antes dos 5 meses de idade. A localização mais frequente do HI foi na cabeça (80,4%), seguida do tronco (32,6%), membro superior (17,4%), genitais (10,8%), zona perianal (6,5%) e membro inferior (2,2%). Em 30,4% existiam hemangiomas múltiplos e 17,4% apresentaram ulceração. A duração média da terapêutica foi de 11 meses. Terminaram o tratamento 32 doentes, tendo-se verificado regressão completa da lesão em 6 casos (18,8%), telangiectasias discretas em 13 casos (40,6%), lesão cicatricial em 5 casos (15,6%), lesão eritematosa em 4 casos (12,5%) e lesão com áreas nacaradas em 4 casos (12,5%). 14 doentes mantêm-se sob terapêutica com propranolol oral. Existiram dois casos de recidiva (4,3%). Os efeitos adversos registados foram hipotensão, alterações do sono, anorexia e irritabilidade.

Discussão: A utilização de propranolol oral para o tratamento de HI revelou-se eficaz, e com um excelente perfil de segurança. Uma avaliação multidisciplinar é fundamental para um diagnóstico atempado, exclusão de contraindicações ao tratamento e início precoce da terapêutica com propranolol.

Palavras-chave: Hemangioma; Infantil; Propranolol; Beta-Bloqueante; Lactentes

Abstract

Introduction: Infantile haemangiomas (IH) are benign vascular tumors and the most common in children with an estimated incidence of 4 to 10%. Most IH have a favorable evolution towards spontaneous resolution and without sequels, but in certain cases they are associated with complications that can even be potentially fatal. In these cases, early treatment with oral propranolol is recommended.

The objective of this work is to analyze and characterize the cases of IH treated with propranolol and to evaluate its efficacy and adverse effects.

Methods: Retrospective observational study, in which included all infants diagnosed with IH, treated with oral propranolol, between February 2018 and June 2021, and followed up in Pediatric Dermatology consultation at the Pediatric Hospital of the Coimbra Hospital and University Center (PH-CHUC). Patients received ambulatory treatment with oral propranolol at a dose of 1mg/kg/day to a maximum of 3mg/kg/day. Demographic data, HI location, number of haemangiomas and classification of haemangioma type (superficial, deep or mixed) were recorded. The evolution of skin lesions and possibility of adverse effects were also evaluated.

Results: 46 infants were included, of which 30 were female (65.2%). The mean age at initiation of therapy was 3.7 months, with 84.8% starting therapy before 5 months of age. The most frequent location of the IH was in the head (80.4%), followed by the upper body (32.6%), upper limbs (17.4%), genitals (10,8%), perianal area (6,5%) and lower limb (2.2%). In 30.4% of the infants had multiple haemangiomas and 17.4% had ulceration. The median duration of therapy was 11 months. 32 patients finished the treatment, 6 cases (18,8%) with complete regression of the lesion, 13 cases (40,6%) mild telangiectasias, 5 cases (15,6%) scarring , 4 cases (12,5%) erythematous lesion and 4 cases (12,5%) lesion with nacreous areas. 14 patients remain on oral propranolol therapy. There were two cases of recurrence (4.3%). Adverse effects recorded were hypotension, sleep disturbances, anorexia, and irritability.

Discussion: The use of oral propranolol for the treatment of IH proved to be effective, and with an excellent safety profile. A multidisciplinary evaluation is essential for a timely diagnosis, exclusion of contraindications to the treatment and early initiation of propranolol therapy.

Keywords: Haemangioma; Infantile; Propranolol; Beta-Blocker; Infants;

Introdução

Os hemangiomas infantis (HI) são os tumores vasculares mais comuns na infância, caracterizando-se por uma anormal proliferação de células endoteliais e formação de vasos sanguíneos aberrantes [1, 2]. Têm uma incidência estimada de 4 a 10%, sendo mais frequentes no sexo feminino, nos caucasianos e nos prematuros [2, 3].

A patogênese dos HI ainda não é completamente conhecida, mas parece resultar de uma desregulação da vasculogênese e da angiogênese, para a qual podem contribuir fatores externos como hipóxia tecidual e fatores ambientais [4].

Os HI podem classificar-se de acordo com a extensão a nível cutâneo em: superficiais, profundos ou mistos [1, 2, 4]. Os HI superficiais atingem a derme reticular e papilar, tendo uma morfologia nodular ou em placas, com uma consistência elástica, pouco compressível e de cor vermelha. Os HI profundos envolvem a derme profunda e o tecido celular subcutâneo apresentando-se com um aspeto nodular, parcialmente compressíveis, e com cor azulada, com telangiectasias superficiais, podendo ter uma temperatura aumentada à palpação. Os HI mistos combinam um componente superficial, de uma tonalidade vermelha viva, com um componente profundo, de cor azulada [4].

Também se podem classificar de acordo com a sua morfologia em focais, segmentares ou indeterminados [4]. Os HI focais são o tipo mais comum, apresentando-se como uma lesão de limites bem definidos e com origem a partir de um ponto focal central. Os HI multifocais são lesões focais que envolvem mais de um local anatómico [2]. Os HI segmentares são lesões maiores, em placa, e têm uma maior correlação com anomalias estruturais, complicações e necessidade de tratamento [1, 4]. Os HI que não podem ser classificados como focais ou segmentares são chamados indeterminados [2].

A história natural dos HI compreende 3 fases clínicas: fase proliferativa (ou de crescimento), fase de quiescência ou *plateau* e uma fase de involução [5]. A fase proliferativa inicia-se dias ou semanas após o nascimento, tornando-se a lesão cutânea evidente às 2-3 semanas de vida. A fase de crescimento tem uma duração de cerca de seis meses, no entanto, pode estender-se até aos 9 - 12 meses. Após esta fase segue-se uma fase de estabilização do crescimento que dura até aos 12 - 18 meses de idade. Posteriormente, surge uma fase de involução lenta do hemangioma. A regressão deste, em 80% dos casos, encontra-se terminada até aos 4 anos de idade. À medida que o HI regride, a lesão vai diminuindo as suas dimensões, a sua tonalidade passa de um vermelho vivo a um vermelho mais escuro, com áreas acinzentadas e há uma diminuição da temperatura local. [1, 4, 6-8]. Na maioria dos casos, a sua evolução é favorável e benigna resolvendo

espontaneamente e sem sequelas [1, 2]. No entanto, alguns casos associam-se a complicações, podendo até ser fatais em caso de obstrução da via aérea [9].

A complicação mais comum é a ulceração e pode associar-se a dor e desconforto. O tamanho, localização e o tipo de hemangioma determinam o risco de ulceração, sendo mais comum em lesões de maiores dimensões, em HI segmentares ou mistos e superficiais e com localização na cabeça, pescoço, zona perioral, perineal ou perianal [1, 7]. A ulceração dos hemangiomas pode originar hemorragia e infecção secundária [10]. A hemorragia e infecção ocorrem mais frequentemente quando os HI são focais e se localizam no globo ocular, pirâmide nasal, pavilhões auriculares, lábios, vias aéreas ou região anogenital [4]. Os HI que se localizam no globo ocular podem também levar a compromisso visual com o desenvolvimento de astigmatismo, ambliopia e ptose. Também pode existir compromisso na alimentação quando os HI se localizam na região perioral ou na via aérea [10]. Os HI na via aérea também podem levar a deformidades nasais e obstrução da via aérea, esta última, principalmente associada a HI com distribuição na zona da “barba”[1].

Atualmente o propranolol é considerado a terapêutica de 1º linha no tratamento dos HI [3]. Trata-se de um beta-bloqueante não seletivo com efeito nos recetores β_1 e β_2 [9]. O seu mecanismo de ação nesta patologia não se encontra completamente esclarecido, mas assume-se que inclua vasoconstrição, inibição da angiogénese, inibição da produção de óxido nítrico, inibição do sistema renina-angiotensina e apoptose das células endoteliais [1, 4].

O propranolol apresenta um bom perfil de segurança, superior aos fármacos que eram tradicionalmente usados no tratamento dos HI (corticóides sistémicos, vincristina, interferão), no entanto, podem provocar alguns efeitos secundários como sonolência, irritabilidade, distúrbios do sono, alterações da memória, diarreia, extremidades frias e broncoespasmo [7, 11]. Outros efeitos secundários, embora raros, mas potencialmente graves incluem bradicardia, hipotensão, bloqueio atrioventricular e hipoglicemia [7].

O propranolol encontra-se contra-indicado nos doentes que apresentem bradicardia, bloqueio aurículo-ventricular 2º ou 3º grau, insuficiência cardíaca, hipotensão, asma descompensada, doença pulmonar crónica, feocromocitoma e síndrome de raynaud [9].

Antes do início da terapêutica é importante excluir comorbilidades que possam levar a um maior risco de complicações. Para isso, deve ser realizada uma boa história clínica, sendo importante questionar sobre história familiar de arritmias, síncope, morte súbita, cardiopatia congénita, doença autoimune materna e realizar um bom exame físico, com avaliação de ritmo e frequência cardíaca, medição da tensão arterial, auscultação cardíaca e pulmonar [4].

O tratamento com propranolol deve ser iniciado o mais precocemente possível, normalmente entre as 5 semanas e os 5 meses de idade. A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg/dia, que deve ser ajustada durante as 3 semanas seguintes, até perfazer a dose terapêutica de 3 mg/kg/dia. A duração de tratamento recomendada é de 6 meses, no entanto, algumas lesões podem recidivar ou necessitar de uma terapêutica mais prolongada [8, 12].

O objetivo deste trabalho foi analisar e caracterizar os casos de HI tratados com propranolol que foram seguidos na consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC). Como objetivo secundário pretendeu-se avaliar a eficácia e efeitos adversos da terapêutica com propranolol neste grupo de crianças.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo observacional e descritivo, que envolveu todos os casos com o diagnóstico de HI que iniciaram terapêutica com propranolol, entre fevereiro de 2018 a junho de 2021 (duração de 40 meses), seguidos na consulta de Dermatologia Pediátrica do HP-CHUC.

Foram excluídos do estudo três doentes por faltas às consultas de seguimento.

A terapêutica com propranolol oral foi iniciada após observação clínica (com avaliação da tensão arterial e frequência cardíaca) e avaliação do *status* cardíaco do doente, recorrendo à realização de ECG. Quando necessário foram realizados outros exames complementares de diagnóstico (ecocardiograma, ressonância magnética e ecografia).

O esquema terapêutico iniciou-se com a dose de 1mg/kg/dia, com aumento progressivo até à dose alvo de 3 mg/kg/dia. A dosagem do fármaco foi ajustada de acordo com a alteração do peso corporal do doente. Foi recomendada a administração do propranolol juntamente com as refeições. A duração da terapêutica foi decidida consoante a evolução do HI. A resposta ao tratamento foi classificada da seguinte forma: regressão completa da lesão (sem lesão visível), existência de telangiectasias discretas, lesão cicatricial, lesão eritematosa e lesão com áreas nacaradas. Definiu-se recidiva quando após suspensão da terapêutica com propranolol oral houve um aumento de dimensões e/ou volume da lesão.

Os dados foram obtidos retrospectivamente, através da consulta dos processos clínicos informatizados.

Foram analisados dados demográficos (sexo, idade no início da terapêutica), localização, presença de vários hemangiomas e classificação dos hemangiomas em superficial, profundo ou misto, duração da terapêutica, complicações, resposta ao tratamento e efeitos adversos.

A análise estatística foi efetuada recorrendo a uma base de dados em Excel, onde se calcularam as frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e a média e o desvio-padrão para as variáveis quantitativas.

Resultados

Durante o período do estudo estiveram sob terapêutica com propranolol 46 lactentes, das quais 30 eram do sexo feminino (65,2%) e 16 do sexo masculino (34,8%). A idade média de início da terapêutica foi de $3,7 \pm 1,8$ meses, sendo a mínima de 1,1 meses e a máxima de 9,0 meses. Todos os doentes iniciaram tratamento antes dos 12 meses de vida, sendo que 84,5% o fizeram antes dos 5 meses de idade.

A localização mais frequente do HI foi na cabeça (80,4%). Nesta localização, os mais frequentes foram periorbitários (11 casos, 23,9%), seguindo-se periorais (7 casos, 15,2%), e por último os nasais (2 casos, 4,3%). A localização dos restantes HI encontra-se discriminada na Tabela 1.

Em 14 casos estavam descritos hemangiomas múltiplos (30,4%). Nenhum doente apresentou HI de localização hepática (0/2).

Em oito casos os HI apresentaram ulceração (17,4%), localizados na região genital (n=3), na região peri-anal (n=3), na região periorbitária (n=1) e no membro superior (n=1).

Em três casos de HI periorbitários (3/11; 27,3%) existiu uma diminuição da abertura ocular.

Quanto à sua classificação 47 hemangiomas eram mistos (68,1%), 19 superficiais (27,5%) e três profundos (4,3%).

Em todos os casos o propranolol foi iniciado em hospital de dia. A duração média da terapêutica foi de 11,0 meses, com mínimo de 4,0 meses e máximo de 19,1 meses. Em 13 casos foi associado timolol tópico.

Em todos os doentes (n=46) sujeitos a tratamento com propranolol oral existiu uma regressão parcial da lesão tanto em volume como em dimensão. Destes 46 doentes, apenas 32 terminaram tratamento com propranolol à data da finalização deste trabalho, tendo-se verificado regressão completa da lesão em 6 casos (18,8%), telangiectasias discretas em 13 casos (40,6%), lesão cicatricial em 5 casos (15,6%), lesão eritematosa em 4 casos (12,5%) e lesão com áreas nacaradas em 4 casos (12,5%). Ainda se encontram em tratamento 14 doentes. Existiram dois casos de recidiva (4,3%).

Registaram-se 3 casos (6,5%) com efeitos adversos do tratamento, nomeadamente hipotensão (n=1), alterações no sono (n=2), anorexia (n=1) e irritabilidade (n=1). Nenhum destes casos necessitou de suspender definitivamente a terapêutica com propranolol. No caso em que se registou hipotensão, foi necessário ajustar a dose para 0,8mg/kg/dia e posteriormente foi possível atingir a dose de 3 mg/Kg/dia sem efeitos adversos. Em outro lactente que foi internado com bronquiolite aguda houve necessidade de suspensão

transitória da terapêutica com propranolol, sendo posteriormente introduzida não havendo comprometimento do resultado, tendo-se verificado regressão total do HI.

Os principais resultados obtidos nesta casuística encontram-se na tabela 1.

Tabela 1- Dados demográficos e características dos hemangiomas infantis.

Sexo	N (46)	%
Masculino	16	34,8%
Feminino	30	65,2%

Idade		
Mínima		1,1 meses
Média		3,7 meses
Máxima		9,0 meses

Localização		
Cabeça	37	80,4%
Periorbitário	11	23,9%
Perioral	7	15,2%
Nasal	2	4,3%
Tronco	15	32,6%
Membro superior	8	17,4%
Genitais	5	10,8%
Peri-anal	3	6,5%
Membro inferior	1	2,2%
Múltiplos	14	30,4%
Ulceração	8	17,4%

Nº Hemangiomas		
Um	32	69,6%
Dois	9	19,6%
Três	3	6,5%
Cinco	2	4,3%

Duração da terapêutica		
Mínimo		4,0 meses
Média		11,0 meses
Máximo		19,13meses
Em curso	13 casos	

Discussão

A prevalência dos hemangiomas foi superior no sexo feminino, o que coincide com o reportado por outros estudos [9, 13]. No nosso estudo a localização mais frequente dos HI foi ao nível da cabeça tal como descrito previamente na literatura [14].

A ulceração é a complicação mais frequente [2]. Na nossa série, a ulceração também foi a complicação mais frequente e prevaleceu nos HI mistos e com localização perineal.

A presença de cinco ou mais hemangiomas cutâneos associa-se em 16% dos casos a lesões hepáticas e é necessário a sua exclusão recorrendo a ecografia, pois pode associar-se a complicações nomeadamente insuficiência cardíaca congestiva [4, 9, 15]. No nosso estudo nos casos que apresentaram cinco ou mais HI (n=2) foi realizada ecografia hepática e nenhum deles se associou a lesões hepáticas, no entanto, tal pode dever-se ao reduzido tamanho da amostra.

O esquema terapêutico utilizado foi baseado noutras séries experimentais [16-18]. A duração da terapêutica não se encontra ainda estabelecida, mas é recomendado 6 meses de tratamento, podendo ser adaptada caso a caso e consoante a evolução do HI do doente, evitando-se assim fenómenos de rebound que podem ocorrer após a suspensão de propranolol oral. No entanto, sabe-se que a terapêutica deve ser iniciada o mais cedo possível, idealmente, entre as 5 semanas e os 5 meses de vida [11, 16]. Na sua maioria, os doentes envolvidos neste estudo iniciaram terapêutica antes dos 5 meses (84,8%).

Na generalidade, em todos os 46 doentes, a resposta dos hemangiomas é visível logo nos primeiros dias de terapêutica com propranolol, havendo uma diminuição de dimensões e volume da lesão, bem como mudanças de coloração. Dos 32 doentes que terminaram a terapêutica, todos os hemangiomas regrediram em dimensão e em 18,8% dos casos a lesão regrediu completamente sem lesão cutânea perceptível, 40,6% mantêm telangiectasias discretas, 15,6% lesão cicatricial, 12,5% lesão eritematosa e 12,5% lesão com áreas nacaradas. Existiram dois casos de recidiva (4,3%) na qual foi necessária a reintrodução de propranolol oral.

Existem situações em que a involução da lesão é mais lenta ou com uma taxa de resposta menor, podendo associar-se uma terapêutica adjuvante tópica para melhores resultados. O timolol tópico é um fármaco tradicionalmente indicado para o tratamento tópico de glaucoma, no entanto, tem tido uma indicação off-label para o tratamento do HI. A literatura disponível ainda carece de informações consistentes sobre a segurança e o perfil farmacocinético do timolol tópico e as suas repercussões a nível sistémico, mas o maior estudo retrospectivo realizado aponta para uma taxa de resposta de 92% e foram reportados

3,4% de efeitos adversos [16]. Das 13 crianças que complementaram a terapêutica com timolol tópico, a sua taxa de resposta melhorou, não se verificando efeitos adversos, com exceção de uma criança que referia irritação no local da aplicação. A *American Academy of Pediatrics* classifica a terapêutica com timolol tópico com grau B e recomendação moderada, não existindo evidência de benefício da terapêutica em associação com propranolol oral [10].

O tratamento com propranolol oral normalmente não se associa a efeitos secundários graves e quando surgem são habitualmente reversíveis (alterações do sono, do trânsito intestinal, irritabilidade ou agitação, acrocianose e sonolência) podendo afetar até um quarto dos doentes. Os efeitos adversos graves são mais raros (<1,5%), e incluem alterações do sistema cardiovascular (hipotensão, bradicardia), metabólico (hipoglicemia, hipercaliémia) ou respiratório (broncoespasmo e hiperreactividade brônquica) [16]. Os pais/cuidador das crianças devem ser informados e educados para a deteção de eventuais efeitos adversos e como proceder nestas situações.

Neste estudo não foram detetados efeitos adversos graves, apenas alterações no sono, irritabilidade e anorexia, os quais não têm indicação para alteração da posologia. Existiu apenas um lactente com hipotensão no início da terapêutica, tendo-se ajustado a dose de propranolol oral e não foi necessário a suspensão do tratamento.

Em conclusão, a terapêutica com propranolol nos HI é eficaz e com um bom perfil de segurança, pelo que é o tratamento de primeira linha usado atualmente. Uma avaliação multidisciplinar envolvendo pediatras, dermatologistas, cardiologistas pediátricos e quando necessário oftalmologistas e otorrinologistas é fundamental para um diagnóstico precoce, exclusão de contraindicações ao tratamento e uma adequada orientação para que haja um impacto significativo no prognóstico destes doentes.

Agradecimentos

Ao Dr. Gustavo Januário por todo contributo na realização do trabalho.

À Dr.^a Patrícia Mação por todo o apoio, pela compreensão, colaboração e sugestões na realização do trabalho.

Ao Pedro, aos meus pais e irmã pelo apoio permanente, paciência, carinho e amor. Obrigado por tornarem esta etapa da minha vida possível.

Aos meus amigos, especialmente à Sandra, Patrícia e Gladys por todo o apoio, amizade e partilha neste percurso académico.

Referências

1. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma: Executive Summary. *Pediatrics*. 2015;136(4):786-91.
2. Tiemann L, Hein S. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(7):586-99.
3. Baselga E, Dembowska-Baginska B, Przewratil P, González-Enseñat MA, Wyrzykowski D, Torrelo A, et al. Efficacy of Propranolol Between 6 and 12 Months of Age in High-Risk Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2018;142(3).
4. Maria João S, Jorge P, Mónica R, Erica T. Infantile Hemangioma and Updated Recommended Treatment. 2019;77(1):39-46.
5. Park MR. Infantile hemangioma: timely diagnosis and treatment. 2021;64(11):573-574.
6. Droitcourt C, Kerbrat S, Rault C, Botrel M-A, Happe A, Garlantezec R, et al. Safety of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma. 2018;141(6).
7. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *The Lancet*. 2017;390(10089):85-94.
8. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Ciofi Degli Atti M, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174(7):855-65.
9. Saraiva de Melo I, Gonçalves V, Anjos R. Propranolol nos hemangiomas infantis: casuística nacional com 30 doentes. *Portuguese Journal of Pediatrics*. 2012;43(5):190-4.
10. 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).
11. Ramos L. A Era do propranolol nos hemangiomas infantis. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*. 2019;77(1):13
12. 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.
13. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007;150(3):291-4.
14. Kim J, Hong JW, Roh TS, Lee WJ. Oral propranolol therapy in 23 infants with infantile hemangioma. 2018; 45(6):517-524.
15. Hoover L. Infantile Hemangioma: AAP Releases Guideline for Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(3):186-7.

16. Katarína K, Felicidade S. Infantile Hemangiomas and Beta-Blockers: 10 Years After Therapeutic Revolution. 2019;77(1):47-54.
17. Bernabeu-Wittel J, Pereyra-Rodríguez JJ, Mantrana-Bermejo ME, Fernández-Pineda I, de Agustín JC, Conejo-Mir J. [Propranolol for the treatment of severe hemangiomas of infancy: results from a series of 28 patients]. Actas Dermosifiliogr. 2011;102(7):510-6.
18. Moredo RE PF. Experiences in treating infantile hemangiomas with Cubanmade propranolol. 2014;86(2):147-158.