



## Propranolol nos hemangiomas infantis: casuística nacional com 30 doentes

Isabel Saraiva de Melo<sup>1</sup>, Vivian Gonçalves<sup>2</sup>, Rui Anjos<sup>3,4,5</sup>

1. Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada
2. Serviço de Pediatria, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
3. Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.
4. Hospital da CUF Descobertas, Lisboa
5. Hospital da Luz, Lisboa

### Resumo

**Introdução:** Os hemangiomas infantis são tumores vasculares comuns no lactente. Têm habitualmente uma evolução favorável, mas podem surgir complicações: ulceração, compromisso visual, obstrução da via aérea, insuficiência cardíaca de alto débito, dificuldade alimentar ou desfiguração permanente. As terapêuticas disponíveis até recentemente tinham eficácia marginal e efeitos acessórios consideráveis. O propranolol tem surgido como alternativa eficaz e segura.

**Metodologia:** Foram incluídos lactentes e crianças com diagnóstico de hemangioma infantil que num período de 32 meses foram referenciados a Cardiologia Pediátrica e medicados com propranolol. A avaliação prévia incluiu ECG e ecocardiograma; a dose de propranolol foi aumentada gradualmente em ambulatório. Registaram-se dados demográficos, localização das lesões, resposta à terapêutica e eventuais efeitos adversos.

**Resultados:** Foram identificados 30 casos, 20 do sexo feminino. A localização mais frequente foi na cabeça (63%), seguida do tronco (20%), membros superiores (10%), hepáticos (7%) e períneo (7%); 23% eram orbitários; 17% ulcerados. A idade mediana no início da terapêutica foi quatro meses e a duração mediana de nove meses. A resposta foi favorável na cor em 100% dos casos, no volume em 96%, na superfície em 81%. Em 44% houve involução completa (idade inferior a seis meses ou hemangiomas hepáticos). Registámos dois casos de sibilância recorrente pós-bronquiolite que motivaram a suspensão do propranolol.

**Discussão:** Na medida do nosso conhecimento, esta é a maior série nacional de propranolol nos hemangiomas infantis. O protocolo revelou-se seguro, exequível em ambulatório e com resultados favoráveis, sobretudo quando iniciado precocemente. Uma avaliação multidisciplinar envolvendo em tempo útil pediatras, médicos de família, dermatologistas e cardiologistas pediátricos é fundamental nesta patologia.

**Palavras-chave:** Hemangioma, infantil, lactente, criança, propranolol, beta-bloqueante

*Acta Pediatr Port 2012;43(5):190-4*

### Infantile hemangiomas and propranolol

#### Abstract

**Background:** Infantile haemangiomas are common vascular tumours of infancy. The clinical course is usually mild, but there may be complications: ulceration, visual compromise, airway obstruction, cardiac compromise, feeding difficulties or permanent disfigurement. Available treatment until recently had marginal efficacy and considerable side-effects. Propranolol has emerged as an effective and safe option.

**Methods:** We included infants and children diagnosed with infantile haemangioma that over a period of 32 months were referred to Pediatric Cardiology and treated with propranolol. Pre-treatment evaluation included EKG and echocardiogram; propranolol was introduced in outpatient and titrated until target dosage. Demographic data, localization of lesions, therapeutic response and adverse effects were recorded.

**Results:** We identified 30 patients, 20 girls. Most frequent location was the head (63%), followed by the trunk (20%), upper limbs (10%), liver (7%) and perineum (7%); 23% were periorbital and 17% had ulceration. Median age at beginning of treatment was four months and median treatment duration nine months. The colour response was positive in 100%, volume response in 96%, surface response 81%; 44% had complete involution (infants under six months or hepatic haemangioma). Two cases of recurrent wheezing after bronchiolitis occurred which caused the withdrawal of propranolol.

**Discussion:** To our knowledge this is the largest Portuguese case series regarding propranolol use in infantile haemangioma. Our treatment protocol was safe, feasible in ambulatory setting

**Recebido:** 22.07.2012

**Aceite:** 20.12.2012

#### Correspondência:

Isabel Saraiva de Melo  
isabelff@yahoo.com  
Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital de Santa Cruz,  
Av. Prof. Reynaldo dos Santos  
2799-523 Carnaxide, Portugal

and had favourable outcome; the earlier treatment allowed for better results. A multidisciplinary and timely approach by primary care physicians, paediatricians, dermatologists and paediatric cardiologists is warranted.

**Key words:** Haemangioma, infant, child, propranolol, beta-blocker

Acta Pediatr Port 2012;43(5):190-4

### Introdução

Os hemangiomas são tumores vasculares benignos comuns no lactente e na criança. Tipicamente surgem nas primeiras semanas de vida, por vezes precedidos por uma lesão tipo telangiectasia<sup>1</sup>. Têm um padrão de evolução característico com uma fase de crescimento rápido (em regra até aos 5 meses de vida), seguido de uma fase de crescimento lento e posterior involução espontânea<sup>1</sup>. O diagnóstico diferencial é feito com manchas vinho-do-porto e malformações vasculares que apresentam um comportamento distinto<sup>2</sup>.

Embora tenham geralmente uma evolução favorável e um comportamento benigno, consoante as suas dimensões e localização podem surgir complicações: ulceração, compromisso visual, interferência com a alimentação, desfiguração permanente. São potencialmente fatais quando provocam obstrução da via aérea ou têm localização hepática (associados a insuficiência cardíaca de alto débito)<sup>3</sup>. Nestas situações têm sido recomendadas várias atitudes terapêuticas: corticoterapia sistémica (a mais utilizada) ou intralesional, interferão alfa, vincristina, entre outras, com eficácia marginal e efeitos adversos consideráveis<sup>2</sup>. A terapêutica com laser ou excisão cirúrgica foram também tentadas, com algum sucesso, mas mantendo alterações cicatriciais significativas<sup>3,4</sup>.

Em 2008 Leauté-Labreze *et al*<sup>5</sup> publicaram o primeiro relato da utilização do propranolol nestas lesões. Um lactente com volumoso hemangioma facial desenvolveu miocardiopatia hipertrófica secundária à corticoterapia sistémica, pelo que foi iniciada terapêutica com propranolol; verificou-se uma redução dramática do volume e coloração nos primeiro dia de terapêutica, e após desmame da corticoterapia sob propranolol houve involução da lesão<sup>5</sup>. Desde então têm-se multiplicado as publicações versando este tópico na literatura internacional<sup>6-12</sup>; recentemente, estudos comparativos retrospectivos demonstraram a superioridade do propranolol face aos corticóides sistémicos<sup>13,14</sup>. Encontra-se em curso um ensaio clínico multicêntrico prospectivo e aleatorizado comparativo entre o propranolol e os corticoesteróides sistémicos<sup>15</sup>.

O propranolol é um beta-bloqueante não selectivo com efeito nos receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , com extensa utilização em cardiologia pediátrica nos últimos 40 anos. Está indicado em patologia cardíaca como arritmias, tetralogia de Fallot, estenose subaórtica ou hipertensão arterial, e patologia não cardíaca, como tremor essencial, enxaqueca, hipertiroidismo, feocromocitoma<sup>16</sup>. Apresenta um bom perfil de segurança; está contra-indicado em situações de bradicárdia, bloqueio auriculoventricular, insuficiência cardíaca descompensada, asma

ou hiperreactividade brônquica, doença pulmonar crónica, doença de Raynaud<sup>16</sup>.

Ainda não está completamente esclarecido o mecanismo de acção do propranolol nos hemangiomas infantis. Tem sido postulado que o bloqueio dos receptores  $\beta$  provoca uma inibição da proliferação das células endoteliais dos hemangiomas induzida pelos dois factores pró-angiogénicos mais importantes nestes tumores, o factor de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth-factor* VEGF) e o factor de crescimento básico do fibroblasto (*basic fibroblast growth-factor* bFGF)<sup>11</sup>. O bloqueio dos receptores  $\beta$  pode também induzir ou acelerar a apoptose das células endoteliais ao bloquear a produção de renina a nível do rim, inibindo assim o eixo renina-angiotensina, e o efeito da angiotensina II na proliferação de células endoteliais progenitoras e na produção de VEGF<sup>17</sup>.

Com esta casuística procurámos documentar a experiência do nosso grupo com a utilização de propranolol nos hemangiomas infantis. Avaliámos o protocolo utilizado relativamente à evolução dos hemangiomas e efeitos adversos apresentados.

### Metodologia

Foram incluídos os lactentes e crianças com diagnóstico de hemangioma infantil referenciados a consulta de Cardiologia Pediátrica em três instituições, entre Setembro de 2009 e Maio de 2012 (duração de 32 meses), a quem foi iniciada terapêutica com propranolol.

A avaliação pré-terapêutica incluiu observação clínica (com avaliação da tensão arterial e frequência cardíaca), ECG e ecocardiograma. Foram consideradas contra-indicações absolutas à terapêutica com beta-bloqueante doença do nódulo sinusal, bloqueio aurículo ventricular do segundo ou terceiro grau, miocardiopatia, insuficiência cardíaca, disfunção sistólica. A bradicárdia sinusal e o bloqueio aurículo-ventricular de primeiro grau foram consideradas contra-indicações relativas, justificando o início em regime de internamento. Um mês após o início de propranolol foi repetido o ECG; as crianças foram reavaliadas em consulta 6 a 9 meses após o início, consoante a idade e evolução inicial.

O esquema terapêutico está ilustrado no **Quadro 1**; a dose alvo foi de 1mg/kg.dose em três tomas. Utilizámos a solução manipulada de propranolol (1 mg/mL) para doses inferiores a 5 mg (peso inferior a 6 kg). Dada a disponibilidade de comprimidos de 10mg de propranolol no mercado português, entre os 6 e 10 kg utilizámos a dose de 5 mg (meio comprimido de 10 mg) e acima dos 10 kg a dose de 10 mg (um comprimido) de 8/8h. Foi recomendada a administração com as refeições. Os responsáveis pelo lactente ou pela criança foram alertados para vigiar como manifestações adversas sudorese, prostração e sonolência. A duração da terapêutica foi decidida caso a caso, mas em regra foi mantida pelo menos até aos doze meses; a terapêutica foi reduzida gradualmente ao longo de uma a duas semanas.

Os dados da casuística foram obtidos retrospectivamente, através da consulta dos processos clínicos. Foram registados

dados demográficos (sexo, idade no início da terapêutica), localização e dimensões do hemangioma, presença de múltiplas lesões e ulceração. Avaliámos a evolução após a terapêutica relativamente à cor, volume, diâmetro e involução das lesões. Os efeitos adversos registados incluíram hipoglicémia, broncoespasmo, hipotensão, bradicárdia, vasoconstricção periférica, alterações gastrointestinais, diarreia, alterações de comportamento, alterações do sono, erupção cutânea, sudorese profusa. Quando necessário a informação contida no processo clínico foi completada por contacto telefónico.

Sempre que possível, e com o devido consentimento dos responsáveis legais, as lesões foram documentadas com fotografia antes e após o início da terapêutica.

**Quadro 1.** Esquema de introdução em ambulatório do propranolol (solução manipulada 1mg/1mL) nos hemangiomas infantis.

Dose de propranolol	Intervalo	Duração
0,1 – 0,15mg/kg.dose	8/8h	3 dias
0,2 – 0,3mg/kg.dose	8/8h	3 a 7 dias
0,3 – 0,5mg/kg.dose	8/8h	3 a 7 dias
0,5 – 1mg/kg.dose	8/8h	3 a 7 dias
1mg/kg.dose (dose-alvo)	8/8h	6 a 12 meses

## Resultados

O **Quadro 2** ilustra uma síntese dos principais resultados. Foram identificados 30 casos durante 32 meses; 20 (67%) eram do sexo feminino. A mediana de idade ao iniciar propranolol foi quatro meses, mínimo nove dias e máximo sete anos. Vinte doentes (67%) tinham idade inferior a 12 meses.

A localização mais frequente foi na cabeça (20 casos, 67%): seis na órbita, quatro perioral, um nasal. Em seis casos a lesão estava localizada no tronco (20%), em três nos membros superiores (10%), em dois no períneo (7%) e dois apresentavam lesões hepáticas (7%). Cinco casos (17%) apresentavam ulceração: os dois hemangiomas do períneo, dois do tronco e um no membro superior. Num dos casos as lesões hepáticas estavam associadas a hemangiomatose cutânea difusa. Nove doentes apresentavam mais do que uma lesão, cinco em múltiplas localizações; nos dois casos de hemangiomas hepáticos, estes eram múltiplos.

Nenhuma criança apresentou na avaliação cardiológica contra-indicação para beta-bloqueante; foram descritos dois sopros funcionais, uma comunicação interventricular, uma persistência de canal arterial e um síndrome QT longo familiar.

Em apenas dois casos foi iniciada terapêutica em internamento. O primeiro tratava-se dum recém-nascido com 20 dias (35 semanas de idade corrigida), internado na neonatologia em contexto de prematuridade e baixo peso, que apresentava um extenso hemangioma do períneo. O segundo caso foi o de uma criança de doze meses com extensa hemangiomatose cutânea e múltiplos hemangiomas hepáticos previamente medicada com deflazacort. Os restantes 28 doentes (93%) iniciaram terapêutica em ambulatório. A duração mediana da terapêutica foi de nove meses (mínimo três meses e máximo dezoito meses); onze crianças (23%) estavam ainda sob propranolol quando foi submetido o manuscrito.

**Quadro 2.** Principais resultados da casuística de propranolol nos hemangiomas infantis (n=30)

Sexo	
Masculino	10 (33%)
Idade	
Mínima	9 dias
Mediana	4 meses
Máxima	7 anos
Localização	
Cabeça	20 (67%)
Órbita	6 (20%)
Perioral	4 (14%)
Nasal	1 (3%)
Tronco	6 (20%)
Membros superiores	3 (10%)
Períneo	2 (7%)
Hepáticos	2 (7%)
Múltiplos	9 (30%)
Ulceração	5 (17%)
Duração terapêutica (meses)	
Mínimo	3
Mediana	9
Máximo	18
Em curso	11
Resposta (27/30 doentes)	
Cor	27 (100%)
Volume	26 (96%)
Superfície	21 (81%)
Involução	12 (44%)
Efeitos adversos	
Sibilância recorrente	2
Tonturas e irritabilidade	1
Sudorese	1

Foi possível obter dados relativos ao seguimento em 27 doentes. Vinte e sete (100%) tiveram resposta favorável ao nível da cor, tipicamente nos primeiros dias de terapêutica. Houve diminuição do volume em vinte e seis casos (96%): não se verificou resposta no caso duma criança de sete anos com uma lesão extensa na mão provocando impotência funcional. Em vinte e um casos (81%) houve diminuição das dimensões da superfície do hemangioma. A mediana de idades das crianças que não responderam nas dimensões da superfície do hemangioma foi de 18 meses, e das que responderam 3,5 meses. A involução completa do hemangioma sob terapêutica ocorreu em doze casos (44%). Estes tratavam-se de lactentes com idade inferior a seis meses ao iniciar terapêutica, com excepção dos dois casos de hemangiomas hepáticos (seis e doze meses), que apresentaram involução da maioria das lesões. As **Figuras 1 e 2** são ilustrativas da resposta clínica ao propranolol. Dos efeitos adversos possíveis registámos sibilância recorrente pós-bronquiolite em dois lactentes de dez e doze meses. Por este motivo, foi suspenso o propranolol ao fim de nove e três meses de terapêutica, respectivamente, mas mantiveram sibilância recorrente. O segundo apresentou ainda sudorese difusa. A criança de doze meses previamente medicada com deflazacort apresentou tonturas e irritabilidade transitórias. Não se objectivou hipoglicémia em nenhum caso.

### Discussão

Na medida do nosso conhecimento, esta é a maior casuística nacional de lactentes e crianças com hemangiomas infantis tratados com propranolol. A maior prevalência destas lesões no sexo feminino tem sido consistentemente descrito a nível internacional, tal como a localização mais frequente na cabeça<sup>18</sup>. Nesta série o compromisso visual por localização orbitária foi a complicação mais frequente (20%), seguida pela ulceração (17%); na literatura tem sido descrita uma maior prevalência da ulceração do que localização ocular<sup>18</sup>.



**Figura 1.** Hemangioma orbitário em recém-nascido medicado com propranolol desde os nove dias, com involução completa ao 38º dia de propranolol oral.

Os hemangiomas cutâneos múltiplos (cinco ou mais lesões) associam-se em 16% dos casos a lesões hepáticas, como aconteceu nesta série, estando nestes casos preconizada a realização de ecografia abdominal<sup>3,20</sup>. Os hemangiomas faciais segmentares de grande dimensão podem estar associados a alterações da fossa posterior, doença cerebrovascular, cardiopatia congénita e anomalias oculares (associação conhecida pelo acrónimo PHACE)<sup>3</sup>. Nestes casos deverá ser realizado ecocardiograma, ressonância magnética ou angio-ressonância da cabeça e pescoço, e observação por oftalmologia<sup>3</sup>. Os hemangiomas faciais e cervicais com distribuição “tipo barba” estão mais frequentemente associados a lesões na via aérea, e a presença de estridor ou respiração ruidosa implicam a observação por ORL<sup>3</sup>. Finalmente os hemangiomas lombossagrados na linha média ou na região perineal poderão estar associados a medula ancorada, lipomielenocele e anomalias genitourinárias<sup>3</sup>.

O protocolo utilizado, baseado na literatura internacional<sup>10</sup>, revelou-se seguro, exequível em ambulatório e com resultados favoráveis. Na generalidade dos doentes verificou-se uma diminuição da intensidade da cor e do volume do hemangioma nos primeiros dias após o início do propranolol. As respostas mais impressionantes ocorreram nos lactentes mais jovens, mas mesmo nas crianças mais velhas verificou-se uma melhoria clínica. Tal é consistente com o período de

crescimento rápido dos hemangiomas, em que 80% das suas dimensões são atingidas até aos 5 meses<sup>1</sup>, e justifica uma referenciação precoce destes casos para a melhor reposta terapêutica. A duração da terapêutica não é consensual, estando descritos casos de crescimento das lesões após a suspensão; baseados no padrão de crescimento dos hemangiomas mantivemos pelo menos até aos 12 meses de idade, seguido duma redução progressiva em duas semanas para prevenir taquicardia ricochete<sup>1,3-4</sup>; não se verificou nenhuma recidiva após a suspensão da terapêutica.



**Figura 2.** Hemangioma do tronco em lactente de dois meses, com excelente resposta ao nível da cor e volume em duas semanas de terapêutica com propranolol.

Nesta casuística não foram detectados efeitos adversos graves. Os dois lactentes com sibilância recorrente pós-bronquiolite que suspenderam o propranolol mantiveram sibilância clinicamente sobreponível. O broncoespasmo surge habitualmente

em crianças com sibilância recorrente prévia à terapêutica com propranolol; durante intercorrência respiratória viral tem sido recomendado suspender a terapêutica<sup>20</sup>.

A hipoglicémia tem sido descrita como um efeito adverso preocupante<sup>20-23</sup>. Ocorre sobretudo no período neonatal ou em lactentes previamente medicados com corticoterapia sistêmica, justificando nestes casos a introdução da terapêutica em internamento tal como foi efectuada<sup>20,21</sup>. Alguns autores preconizam a suspensão do propranolol em intercorrências virais ou de diminuição da ingesta para prevenir esta complicação<sup>22,23</sup>.

Habitualmente verifica-se uma redução dos valores da tensão arterial, mas na generalidade dos casos para valores pouco preocupantes e sem repercussão clínica<sup>22</sup>. Outros efeitos adversos descritos podem ser cardiovasculares: bradicardia, diminuição da contractilidade miocárdica, agravamento de alteração da condução auriculo-ventricular, vasoconstrição periférica. A nível do sistema nervoso central tem sido descrito letargia, fadiga, sonolência, e tonturas. Pode ainda causar hipercaliémia, efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), alterações de comportamento, terrores nocturnos, erupção cutânea tipo psoriático e sudorese profusa<sup>16,22,24</sup>. Uma abordagem multidisciplinar por clínicos familiarizados com o perfil de segurança do propranolol poderá permitir detectar precocemente manifestações subtis de efeitos adversos<sup>22</sup>.

A avaliação cardiológica prévia é fundamental para excluir as mais importantes contra-indicações, nomeadamente alterações do ritmo ou da função contráctil do miocárdio. Por outro lado estes profissionais apresentam uma maior experiência na prescrição deste fármaco. Uma avaliação multidisciplinar envolvendo em tempo útil pediatras, médicos de família, dermatologistas e cardiologistas pediátricos (e eventualmente oftalmologistas, cirurgiões pediátricos ou otorrinolaringologistas) é fundamental para a atempada e adequada orientação destes doentes.

### Agradecimentos

Aos pais das crianças que permitiram a publicação das fotografias dos seus filhos e a todos os colegas que referenciaram os seus doentes, em particular à Dra Maria Manuel Vilhena pela colaboração no protocolo inicial.

### Referências

- Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122:360-7.
- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-22.
- Maguiness SM, Frieden IJ. Management of difficult infantile haemangiomas. *Arch Dis Child* 2012; 97:266-71.
- Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child* 2011;96:890-893.
- Léauté-Labrèze C, de la Roque ED, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy [letter]. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
- Cheng JF, Gole GA, Sullivan TJ. Propranolol in the management of periorbital infantile haemangioma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:547-53.
- Laguna RL. Tratamiento de los hemangiomas infantiles con propranolol. *Evid Pediatr* 2011;7-79.
- Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for haemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol* 2009;26:610-4.
- Li Y, Mccahon E, Rowe NA, Martin PA, Wilcsek GA, Martin FJ. Successful treatment of infantile haemangiomas of the orbit with propranolol. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:554-9.
- Marsciani A, Pericoli R, Alaggio R, Brisigotti M, Vergine G. Massive response of severe infantile hepatic hemangioma to propranolol. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:176.
- Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazeureuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009;124:e423-31.
- Peridis S, Pilgrim G, Athanopoulos I, Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:455-60.
- Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol* 2011;28:649-54.
- Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 2011;147:1371-6.
- ClinicalTrials.gov [home page on the internet] Propranolol versus prednisolone for treatment of symptomatic hemangiomas. [updated May 25, 2012]. Acessível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967226?cond=%22hemangioma+of+infancy%22&rank=1>.
- Propranolol: Pediatric drug information. In: Lexi-Drugs Online. Hudson, OH: Lexi-Comp, Inc.; 2012. Acessível em <http://online.lexi.com/>
- Greenberg S, Bischoff J. Infantile Haemangioma - mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1:a006460.
- Haemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007;150:291-4.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118:882-7.
- Horii KA, Drolet BA, Frieden IJ, Baselga E, Chamlin SL, Haggstrom AH, et al. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2011;28:245-53.
- Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini SA. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;359:2846.
- De Graaf M, Breur JMPJ, Raphaël MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol*;2011;65:320-7.
- Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, Mancini AJ, Wyatt D, Drolet BA. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile haemangioma. *Arch Dermatol* 2010;146:775-8.
- Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U, Dai Y, Richter GT. Propranolol for infantile hemangiomas: Early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope* 2010;120:676-81.