



Avaliação da eficácia terapêutica do propranolol no tratamento de hemangiomas infantis

Evaluation of the therapeutic efficacy of propranolol in the treatment of infantile hemangiomas

Evaluación de la eficacia terapéutica del propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles

Amanda Cancelier Tamioso¹, Isabela Lyria de Alencar Bassanezi², Larissa Alves Dutra Morato³, Carolina Taddei Lyra do Nascimento⁴, Sabrina da Silva Santos⁵, Matheus Felipe Alonso¹, Isabeli Fernandes Alonso¹, Maria Eduarda Kuranishi¹, Maria Clara Sousa da Cunha⁴, Luccas Dias Alves⁶.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança do propranolol em comparação com outras abordagens terapêuticas disponíveis, com foco no desfecho clínico a curto e longo prazo. **Métodos:** Revisão bibliográfica integrativa na base de dados PubMed Central (PMC), através da estratégia de pesquisa: ((Infantile hemangiomas) OR (IHs)) AND (Propranolol) no período de 2019 a 2024. Após a busca inicial, 397 estudos foram identificados, e submetidos a critérios de seleção. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 13 artigos foram selecionados para compor este estudo. **Resultados:** O propranolol demonstrou-se altamente eficaz na redução do tamanho e proliferação dos hemangiomas, com efeitos adversos mínimos, quando comparado às outras terapias, como corticosteroides ou tratamento cirúrgico. A administração precoce e o monitoramento rigoroso são indispensáveis para o sucesso terapêutico. No que diz respeito à segurança, os efeitos adversos foram, na maior parte dos casos, leves e controláveis, embora cuidados cardíacos pré e pós-tratamento sejam recomendados. **Considerações finais:** O propranolol é uma opção segura e eficiente no tratamento de hemangiomas infantis. Todavia, recomenda-se que futuros estudos explorem dosagens otimizadas e possíveis combinações terapêuticas para casos refratários.

Palavras-chave: Propranolol, Hemangioma infantil, Eficácia terapêutica, Segurança, Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of propranolol compared to other available therapeutic approaches, focusing on short- and long-term clinical outcomes. **Methods:** Integrative literature review in the PubMed Central (PMC) database, using the search strategy: ((Infantile hemangiomas) OR (IHs)) AND (Propranolol) from 2019 to 2024. After the initial search, 397 studies were identified and submitted to selection criteria. After applying inclusion and exclusion criteria, 13 articles were selected to compose this study. **Results:** Propranolol has been shown to be highly effective in reducing the size and proliferation of hemangiomas, with minimal adverse effects, when compared to other therapies, such as corticosteroids or surgical treatment. Early administration and strict monitoring are essential for therapeutic success. Regarding safety, adverse effects were, in most cases, mild and manageable, although pre- and post-treatment cardiac

¹ Faculdade Atenas, Sorriso - MT.

² Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Jaú - SP.

³ Centro Universitário Fundação Assis de Gurgacz (FAG), Cascavel - PR.

⁴ Faculdade Brasileira de Cachoeiro (MULTIVIX), Cachoeiro de Itapemirim - ES.

⁵ Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Imperatriz - MA.

⁶ Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario/SF - Argentina.

care is recommended. **Final considerations:** Propranolol is a safe and efficient option in the treatment of infantile hemangiomas. However, it is recommended that future studies explore optimized dosages and possible therapeutic combinations for refractory cases.

Keywords: Propranolol, Infantile hemangioma, Therapeutic efficacy, Safety, Treatment.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del propranolol en comparación con otros enfoques terapéuticos disponibles, centrándose en los resultados clínicos a corto y largo plazo. **Métodos:** Revisión bibliográfica integradora en la base de datos PubMed Central (PMC), utilizando la estrategia de búsqueda: ((Infantile hemangiomas) OR (IHs)) AND (Propranolol) en el período de 2019 a 2024. Luego de la búsqueda inicial, se identificaron 397 estudios, y sujeto a criterios de selección. Luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión, fueron seleccionados 13 artículos para componer este estudio. **Resultados:** El propranolol demostró ser altamente efectivo para reducir el tamaño y la proliferación de los hemangiomas, con mínimos efectos adversos, en comparación con otras terapias, como los corticoides o el tratamiento quirúrgico. La administración temprana y la estrecha vigilancia son esenciales para el éxito terapéutico. En cuanto a la seguridad, los efectos adversos fueron, en la mayoría de los casos, leves y manejables, aunque se recomienda atención cardíaca antes y después del tratamiento. **Consideraciones finales:** El propranolol es una opción segura y eficaz para el tratamiento de los hemangiomas infantiles. Sin embargo, se recomienda que futuros estudios exploren dosis optimizadas y posibles combinaciones terapéuticas para casos refractarios.

Palabras clave: Propranolol, Hemangioma infantil, Eficacia terapéutica, Seguridad, Tratamiento.

INTRODUÇÃO

Atualmente, o propranolol é amplamente reconhecido como o fármaco de primeira linha no tratamento de hemangiomas infantis (IHs), sendo utilizado em larga escala ao longo dos últimos dez anos para essa questão especificamente. Entre os diversos tipos de tumores vasculares comuns na infância, os hemangiomas se destacam, ocorrendo entre 5% e 10% dos recém-nascidos (WU C, et al., 2019). Esses tumores podem aparecer em diversas partes do corpo, mas têm uma maior incidência na cabeça e no rosto, locais onde o impacto estético e funcional pode ser mais significativo. O surgimento dessas lesões é decorrente da patologia benigna das células endoteliais que compõem as paredes dos vasos sanguíneos, formando massas vasculares que, em muitos casos, podem regredir espontaneamente sem necessidade de intervenção (TAN X, et al., 2021).

Diversas abordagens terapêuticas foram desenvolvidas ao longo do tempo para o manejo dos IHs, incluindo o uso de corticosteroides descritos e orais, tratamentos com laser, o uso de outros betabloqueadores e até cirurgias cirúrgicas em casos específicos (MACCA L, et al., 2022; JUNG EL, 2021). Contudo, apesar das opções, o propranolol destacou-se como uma terapia de escolha, consolidando-se como a principal estratégia terapêutica devido à sua eficácia no controle do crescimento e na regressão dos IHs (GUPTA R, 2023). No entanto, é importante ressaltar que a resposta ao propranolol pode variar de paciente para paciente, o que significa que sua eficácia não é garantida de forma garantida e que há casos em que a resposta ao tratamento é menos intensa (JUNG EL, 2021; KIM JHS e LAM MJ, 2021).

Estudos comparativos revelaram que o propranolol apresenta uma alta taxa de sucesso em comparação a outros medicamentos usados para IHs, sendo, em muitos casos, mais eficaz. Entretanto, fatores como a duração do tratamento e a dose administrada podem afetar significativamente os resultados obtidos. Outros betabloqueadores, como atenolol e metoprolol, também foram testados em estudos recentes, e algumas pesquisas indicam que esses medicamentos podem oferecer vantagens adicionais, como uma eficácia superior ao propranolol e um perfil de segurança melhor, com menos riscos de efeitos adversos (KIM JHS e LAM MJ, 2021). Desde que foi descoberto, em 2008, como uma abordagem eficaz para interromper o crescimento dos hemangiomas e induzir uma regressão precoce, o propranolol tem sido amplamente

treinado, e diversos estudos reforçam sua efetividade em uma variedade de contextos e tipos de lesão (ABU-RMAILEH M, 2022).

Os IHS possuem um curso clínico composto por três fases distintas: a fase proliferativa, caracterizada por rápido crescimento; a fase de platô, em que o crescimento se estabiliza; a fase de regressão, na qual as lesões podem diminuir espontaneamente. O propranolol é considerado o tratamento de primeira escolha para casos em que não ocorre regressão espontânea, sendo especialmente indicado para lesões que apresentam risco funcional ou estético significativo (MACCA L, et al., 2022).

O propranolol, um antagonista não seletivo dos receptores beta-adrenérgicos, é amplamente reconhecido por suas propriedades terapêuticas em IHS e tornou-se o tratamento padrão para essa condição (JUNG EL, 2021; KIM JHS e LAM MJ, 2021; 2019). No entanto, embora seu uso seja geralmente eficaz, ele pode causar efeitos adversos devido à sua alta lipossolubilidade, que facilita a passagem pela barreira hematoencefálica. Como resultado, o propranolol pode desencadear efeitos no sistema nervoso central, incluindo distúrbios do sono e irritabilidade, o que pode, em alguns casos, prolongar o tempo de internação e aumentar as taxas de readmissão (JUNG EL, 2021; ABU-RMAILEH M, 2022). Considerando os mecanismos fisiopatológicos que sustentam o desenvolvimento dos IHS e os objetivos específicos do tratamento com propranolol, é fundamental comparar sua eficácia com as outras opções terapêuticas, como o uso de betabloqueadores alternativos (orais ou tópicos) e a terapia a laser, que também têm mostrado resultados promissores em alguns estudos (FEI Q, et al., 2020; YANG H, et al., 2019).

Assim, o objetivo deste artigo é avaliar a eficácia e a segurança do propranolol no tratamento de hemangiomas infantis, comparando-o com outras opções terapêuticas e considerando os desfechos clínicos a curto e longo prazo.

MÉTODOS

Esta revisão integrativa foi desenvolvida seguindo os critérios da estratégia PVO, que representa: População ou Problema, Variáveis e Desfecho. Analisou-se a população estudada, composta por pacientes pediátricos com diagnóstico de hemangioma, expostos à variável propranolol como principal tratamento, buscando-se constatar o desfecho de melhora do quadro clínico e prognóstico dos pacientes, por meio da pergunta de pesquisa: “Qual é a eficácia e segurança do propranolol no tratamento de hemangiomas infantis em comparação com outras opções terapêuticas disponíveis?”.

As buscas foram realizadas na base de dados PubMed Central (PMC), utilizando-se os seguintes termos de pesquisa em combinação com os operadores booleanos “AND” e “OR”, de acordo com a seguinte estratégia de busca: ((Infantile hemangiomas) OR (IHS)) AND (Propranolol). A busca inicial resultou em 397 artigos, que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

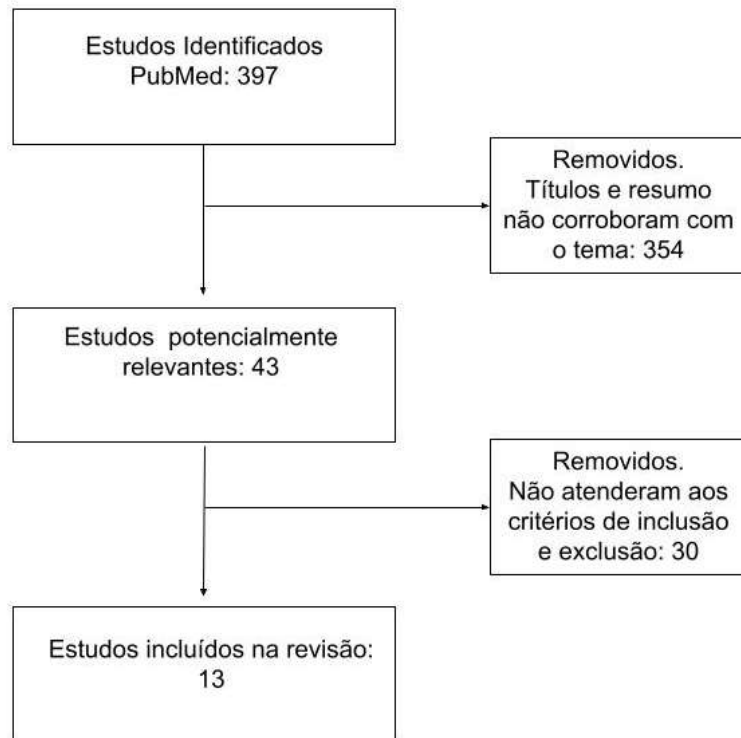
Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês; publicados no período de 2019 a 2024; que abordassem as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo revisão e meta-análise; e que estivessem disponíveis na íntegra.

Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, artigos disponíveis apenas na forma de resumo, estudos que não abordavam diretamente a proposta estudada e aqueles que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, foram selecionados 13 artigos para compor o presente estudo.

RESULTADOS

Após a aplicação da estratégia de pesquisa foram encontrados um total de 397 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 43 artigos, sendo removidos 30 artigos devido a duplicação na seleção dos artigos, totalizando para análise completa 13 artigos, conforme apresentado na **figura 1**. Os resultados foram apresentados no **quadro 1** e de forma descritiva.

Figura 1 - Critérios e resultados de seleção dos estudos.



Fonte: Tamioso AM, et al., 2025.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre determinado tema.

N	Revista	Autores (Ano)	Principais achados
1	Medicine	WU C, et al. (2019)	Estudo observacional retrospectivo que avaliou a eficácia de curto prazo do propranolol no tratamento de hemangiomas infantis e o estudo encontrou que a espessura do tumor foi o único fator clínico significativo associado à eficácia: o propranolol foi mais eficaz quando a espessura do tumor era menor que 1,2 cm.
2	Journal of Clinical Medicine	KWAK JH, et al. (2024)	Estudo de coorte prospectivo que analisou a toxicidade cardíaca do propranolol e evidenciou que não houve alterações significativas na função cardíaca ou nos eletrocardiogramas, indicando que o propranolol é eficaz e seguro para tratar hemangiomas infantis sem toxicidade cardíaca significativa.
3	Pediatric dermatology	PUTTERMAN E, et al. (2019)	Estudo retrospectivo, no qual, foi avaliado a prática atual de administração de propranolol em casa ou no consultório, seguida de monitoramento de sinais vitais no consultório e identificou que a idade mais jovem, parto prematuro e ser caucasiano podem estar associados a maiores riscos de alterações nos sinais vitais, além disso, apesar dessas alterações, não houve eventos adversos clínicos, sugerindo que o monitoramento rotineiro de sinais vitais pode não ser necessário em bebês saudáveis com mais de 45 semanas de idade pós-concepcional.

N	Revista	Autores (Ano)	Principais achados
4	Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons	PANDEY A, et al.(2020)	Estudo de coorte que investigou o efeito do propranolol sobre VEGF e TIMP-2 em hemangiomas infantis tratados com propranolol, no entanto, lerações significativas foram observadas apenas em algumas categorias de resposta, sem tendência clara, assim, o mecanismo exato do propranolol e a duração ideal do tratamento precisam de mais estudos.
5	Advances in Dermatology and Allergology	GALQZKA P, et al. (2020)	Estudo coorte retrospectivo que avaliou o tratamento de hemangiomas infantis com propranolol, na dose máxima de 3 mg/kg/dia. Efeitos colaterais, como ansiedade noturna e pesadelos, foram leves. Apesar da dose máxima ter sido alcançada mais tarde do que o recomendado, a eficácia do tratamento foi mantida e os efeitos colaterais não foram graves.
6	Pediatric Dermatology	HUANG CY, et al. (2024)	Estudo de coorte retrospectivo que analisou a incidência de eventos adversos em crianças tratadas com propranolol para hemangiomas infantis e suas descobertas fornecem evidências clínicas para a prática de dosagem de iniciação acelerada de propranolol.
7	Translational Pediatrics	WU ZB, et al. (2021)	Estudo experimental que investigou a relação entre miR-424 e VEGFA em tecidos tumorais de hemangiomas infantis (IHA) e o impacto do propranolol sobre essa via e concluiu que o propranolol afeta o comportamento maligno das células IHA através da regulação do eixo miR-424/VEGFA.
8	Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons	GUPTA R (2023)	Estudo prospectivo, no qual, foi avaliada a eficácia e as complicações do propranolol oral e terapia adjuvante no tratamento de anomalias vasculares em crianças, a partir disso o estudo valida que o propranolol é uma opção eficaz e segura para IHA e hemangiomas congênitos e pode ser adicionado ao tratamento de malformações linfáticas e venosas como parte de uma abordagem multimodal para malformações vasculares.
9	BioRxiv: The preprint server for biology	TAN JWH, et al. (2024)	Estudo experimental que investigou como o R(+) propranolol afeta a diferenciação adipogênica do HemSC e o acúmulo de lipídios, os resultados sugerem um novo papel regulador para o enantiômero R(+) do propranolol na modulação do acúmulo de lipídios em HemSC, e isso destaca um novo papel do R(+) propranolol na fase involutiva do IH e uma estratégia para reduzir resíduos fibrogordurosos no IH.
10	Cellular and Molecular Biology	ZHU H, et al. (2023)	Ensaio clínico randomizado que investigou a eficácia do timolol no tratamento do hemangioma facial e o efeito na proliferação e apoptose das células-tronco do hemangioma e concluiu que timolol pode tratar efetivamente o hemangioma facial em crianças, inibir a proliferação de células-tronco de hemangioma e promover sua apoptose, com bom efeito curativo, tempo de tratamento curto e sem reações adversas óbvias e é econômico e fácil de aceitar.

N	Revista	Autores (Ano)	Principais achados
11	Annals of Translationa I Medicine	LIU C, et al. (2019)	Estudo de coorte retrospectivo que avaliou a eficácia e a segurança da combinação de prednisona e antagonistas do receptor beta-adrenérgico para IHS refratários e concluiu que a adição de curto prazo de prednisona oral em baixa dose é um tratamento adjuvante eficaz e seguro para propranolol oral na contribuição para IH refratária. Tanto a administração precoce quanto a duração suficientemente longa seriam necessárias.
12	Indian Journal of Dermatology	ASHRAF R, et al. (2023).	Ensaio clínico randomizado, o qual, comparou a eficácia e a segurança de curto prazo do atenolol com o propranolol no tratamento de IHS, os resultados demonstraram que O propranolol é melhor que o atenolol na indução da eliminação clínica completa da HI, embora os resultados precisam ser reproduzidos em estudos maiores.
13	Asian Journal of Surgery	GUO L, et al. (2023).	Estudo de coorte retrospectivo que avaliou se as injeções adicionais de bleomicina intralesional beneficiam crianças com hemangiomas infantis (IHS) proliferativos e concluiu que Não foram observadas diferenças significativas na resolução dos IHS proliferativos; no entanto, a injeção intralesional de bleomicina com propranolol sistêmico para o tratamento de IHS proliferativos pode proporcionar uma resolução mais rápida.

Fonte: Tamioso AM, et al., 2025.

DISCUSSÃO

Desde que foi descoberto em 2008 como uma terapia eficaz, o uso do propranolol para o tratamento de hemangiomas infantis (HI) graves rapidamente se localizou como a primeira linha terapêutica para essa condição, sendo amplamente adotado e respaldado por estudos clínicos que confirmam sua segurança e eficácia. Conforme relatado por WU C, et al. (2019), o propranolol demonstrou uma capacidade robusta de controlar o crescimento dos hemangiomas e induzir sua regressão, proporcionando uma alternativa menos invasiva e com menos efeitos colaterais em comparação aos tratamentos anteriormente usados, como corticosteroides e cirurgias.

O mecanismo de ação do propranolol nos HI é complexo e envolve a redução da apoptose nas células endoteliais do hemangioma. Esse efeito é mediado por vias celulares específicas, como a p53-BAX e a LIN28/let-7, que atuam na regulação da sobrevivência e do silêncio celular, promovendo uma desaceleração do crescimento do tumor e induzindo sua redução gradual. Essas vias moleculares são responsáveis por desencadear uma resposta celular que limita o suprimento de sangue ao hemangioma, diminuindo o tamanho da lesão e diminuindo sua vascularização, o que resulta em uma regressão significativa e dolorosa da massa tumoral.

Em um estudo conduzido por Kwak JH, et al. (2024), os pesquisadores descobriram que o propranolol, administrado na dose de 2–3 mg/kg/dia (com um limite máximo de 3 mg/kg/dia), foi altamente eficaz no tratamento de HI que apresentou evolução por um período igual ou superior a seis meses. Um dos pontos de destaque do estudo é que, apesar da eficácia do propranolol, o medicamento não causou toxicidade cardíaca significativa em seus participantes, o que o torna uma opção terapêutica segura para uso em bebês e crianças pequenas, cuja saúde cardíaca é uma preocupação durante o tratamento.

Após um ano de tratamento contínuo com propranolol oral, os resultados indicaram uma redução média de 71,8% no tamanho do hemangioma, o que representa uma taxa de sucesso específica. Esses dados reforçam a efetividade do propranolol como um tratamento de longo prazo para casos graves de

hemangiomas infantis, confirmando seu papel central no manejo dessa condição e sua superioridade em relação a outras abordagens terapêuticas que não oferecem a mesma combinação de segurança e eficácia (WU C, et al., 2019).

Apesar da alta eficácia do propranolol no tratamento de hemangiomas infantis, é essencial manter um monitoramento rigoroso dos efeitos adversos, pois esses podem comprometer a segurança do paciente, especialmente em ambientes pediátricos sensíveis. Entre os efeitos adversos mais preocupantes está a bradicardia, uma redução da frequência cardíaca que exige atenção especial. Kwak JH, et al. (2024) documentaram uma incidência de bradicardia em 0,1% dos pacientes tratados com propranolol. Embora a maioria dos casos de bradicardia seja assintomática, a presença desse efeito adverso requer ajustes cuidadosos na dose para garantir que uma condição seja controlada prejudicada sem interrupção dos benefícios terapêuticos do medicamento. Além disso, Wu ZB, et al. (2021) ressaltam a importância de monitorar os sinais específicos constantemente durante o tratamento com propranolol, pois o monitoramento pode prevenir a progressão para complicações cardíacas mais graves.

Para aumentar a segurança do paciente, a administração inicial do propranolol em um ambiente hospitalar tem sido amplamente recomendada. Esse protocolo permite vigiar os próximos efeitos adversos durante as primeiras doses, favorecendo a detecção precoce e o controle de bradicardia, além de outros eventos adversos, como hipotensão (KWAK JH, et al., 2024; PUTTERMAN E, et al., 2019; ZHUH, et al., 2023).

Outro efeito adverso menos frequente, porém relevante, é a hipotensão. Kwak JH, et al. (2024) observaram que aproximadamente 0,1% dos pacientes pediátricos tratados com propranolol apresentaram episódios de hipotensão. A hipotensão causada pelo propranolol pode ocorrer sem sintomas aparentes, mas ainda assim representa um risco. Em alguns casos, conforme relatado por Putterman E, et al. (2019), houve uma redução significativa da pressão arterial sistólica sem sinais clínicos perceptíveis, o que ressalta a importância do monitoramento da pressão arterial desde o início do tratamento. Zhu et al. (2023) confirmaram que, mesmo na presença de hipotensão leve, a vigilância constante é indispensável, principalmente em crianças com condições de saúde subjacentes que podem enfrentá-las mais vulneráveis a alterações hemodinâmicas. O monitoramento cuidadoso durante as fases iniciais do tratamento é, portanto, um elemento essencial para evitar que a hipotensão leve evolua para um quadro mais grave.

Além disso, a hipoglicemia é considerada uma das complicações mais graves associadas ao uso do propranolol, especialmente em lactentes, que possuem reservas limitadas de glicogênio e são mais suscetíveis a quedas nos níveis de glicose. ZhuH, et al. (2023) relatando que a incidência de hipoglicemia ocorre em até 0,6% dos pacientes, e, em casos raros, episódios de hipoglicemia graves resultaram em convulsões hipoglicêmicas. Esses eventos reforçam a necessidade de um monitoramento constante dos níveis de glicose durante o tratamento, especialmente em crianças mais jovens e em lactentes, que estão em maior risco devido ao menor controle glicêmico. A supervisão dos níveis de glicose e ajustes na dosagem são essenciais para prevenir crises hipoglicêmicas e evitar complicações ambientais fatais (GUPTA R, 2023; HUANG CY, et al., 2024; KWAK JH, et al., 2024). A atenção contínua a esses parâmetros clínicos é crucial para garantir a segurança do tratamento com propranolol e reduzir ao máximo os riscos para o paciente pediátrico (ZHU H, et al., 2023).

O ensaio clínico planejado por Ashraf R, et al. (2023) fez uma comparação abrangente entre a eficácia do propranolol e outras abordagens terapêuticas para hemangiomas infantis, incluindo o uso de corticosteróides orais e terapia a laser. Embora o propranolol apresente riscos potenciais, como bradicardia, hipotensão e hipoglicemia, os resultados indicaram que ele possui um perfil de segurança superior aos corticosteróides, que estão associados a efeitos colaterais mais graves. Entre esses efeitos, destaca-se a supressão do crescimento, uma complicação importante em crianças, o que limita o uso prolongado de corticosteróides em pacientes pediátricos. Apesar da terapia a laser oferecer a vantagem de menor risco de efeitos colaterais sistêmicos, especialmente por não atuar diretamente sobre o sistema cardiovascular ou o metabolismo, ela apresenta eficácia reduzida em lesões extensas e em hemangiomas profundos, restringindo seu uso a casos mais específicos. Dessa forma, a escolha do tratamento ideal para cada paciente deve ser cuidadosamente

personalizada, considerando tanto a severidade dos efeitos adversos quanto as características clínicas e o tipo de hemangioma presente no paciente (ASHRAF R, et al., 2023).

No âmbito das novas abordagens terapêuticas, alternativas ao propranolol, como corticosteróides orais, atenolol, bleomicina intralesional e colírios de timolol, foram investigadas com o objetivo de melhorar os resultados clínicos e reduzir a incidência de efeitos adversos associados ao propranolol. Zhu H, et al. (2023) sugerem que o uso do timolol tópico pode ser uma opção eficaz em casos de hemangiomas superficiais, proporcionando bons resultados com menor duração de tratamento e menos efeitos adversos, tornando-o uma escolha vantajosa em lesões mais superficiais e de menor extensão. Comparado ao propranolol, o timolol tópico minimiza o risco de bradicardia e hipoglicemia, uma vez que a administração sistêmica é significativamente reduzida.

Além disso, Guo L, et al. (2023) enfatizam que, embora o propranolol continue sendo amplamente considerado seguro e eficaz, a combinação com outras terapias, como a escleroterapia com bleomicina, pode acelerar a resolução das lesões. A bleomicina, administrada em concentrações de 0,5 a 1,0 mg/mL com intervalos de três meses entre os ciclos, mostrou-se eficaz na redução do tamanho e vascularização dos hemangiomas, além de diminuição do tempo total de tratamento. Essa combinação oferece uma alternativa para pacientes que não respondem melhor ao propranolol como monoterapia, permitindo uma abordagem mais agressiva para hemangiomas refratários ou complexos.

Em contraste, Liu C, et al. (2019) confirmaram que o propranolol permanece como a primeira linha para a monoterapia sistêmica, devido à sua eficácia superior à da prednisona. Mesmo quando a prednisona é utilizada em doses baixas como terapia adjuvante, os resultados são geralmente melhores em casos refratários que são relatados de suporte adicional para obter uma resposta terapêutica adequada. Essa superioridade do propranolol em monoterapia ressalta seu papel central no manejo dos hemangiomas infantis, especialmente em lesões que não abordam os tratamentos tópicos ou menos invasivos.

Por fim, o estudo de Ashraf R, et al. (2023) também exploraram a comparação entre o propranolol e o atenolol no tratamento de hemangiomas. Embora o atenolol seja considerado uma alternativa com menor incidência de efeitos adversos no sistema nervoso central, o propranolol, na dose de 2 mg/kg/dia, demonstrou uma eficácia significativamente maior na resolução dos hemangiomas em comparação com 1 mg/kg/dia de atenolol. Esses achados sugerem que, embora o atenolol apresente um perfil de segurança ambientalmente mais favorável, doses mais elevadas de atenolol poderiam ser exploradas em pesquisas futuras para avaliar se aumentos graduais na dosagem poderiam aumentar sua eficácia ao nível do propranolol, preservando seus benefícios em termos de segurança.

Para garantir que os resultados do tratamento com propranolol sejam os mais eficazes possíveis, é necessário um ajuste cuidadoso da dose, conforme o peso específico de cada criança, aliado a um monitoramento rigoroso dos efeitos adversos. Estudos como o de Galqzka P, et al. (2020) recomendam iniciar o tratamento com uma dose inicial de 1 mg/kg/dia e realizar ajustes semanais até atingir uma dose-alvo entre 2 a 3 mg/kg/dia, ajustando-a mensalmente conforme o ganho de peso da criança. Esse regime de ajuste gradual permite que o tratamento seja melhor adaptado às necessidades individuais, reduzindo a chance de reações adversas e otimizando o controle dos hemangiomas. Huang CY, et al. (2024) corroboram essa abordagem posológica e ressaltam as diretrizes da FDA para a solução oral de cloridrato de propranolol (4,28 mg/mL), recomendando uma dose inicial de 0,6 mg/kg duas vezes ao dia, com um aumento para 1,7 mg/kg após duas semanas de tratamento, evoluindo para adaptação progressiva e segura.

No que diz respeito à duração do tratamento, os estudos apontam divergências. Pandey A, et al. (2020) não identificaram um esplendor significativo entre o uso prolongado de propranolol e os níveis séricos de VEGF e TIMP-2, indicando que nem todos os casos requerem uma duração de seis meses de terapia, especialmente se houver resposta precoce ao tratamento. No entanto, Galqzka P, et al. (2020) recomendam manter o uso de propranolol por seis meses, com possibilidade de extensão até os dois anos de idade, dependendo da gravidade e das características específicas do hemangioma. Essas descobertas indicam que a duração do tratamento deve ser adaptada às necessidades individuais, ressaltando a importância de

protocolos flexíveis que consideram tanto a resposta ao tratamento quanto a estabilidade das lesões ao longo do tempo.

Apesar dos avanços no uso do propranolol, lacunas importantes permanecem na literatura. Uma das principais áreas que exigem maior investigação é o estudo dos efeitos a longo prazo do propranolol e o risco de recorrência das lesões após a suspensão da terapia. Para tanto, pesquisas prospectivas e controladas são essenciais para avaliar a durabilidade dos resultados e fornecer diretrizes mais precisas sobre o acompanhamento dos pacientes após o término do tratamento. Além disso, a personalização da dose requer estudos adicionais, principalmente em grupos específicos de pacientes, como prematuros ou crianças com hemangiomas múltiplos, que podem apresentar necessidades e respostas terapêuticas diferenciadas (GUO L, et al., 2023; GUPTA R, 2023; HUANG CY, et al., 2024).

Outro aspecto que merece atenção nas pesquisas futuras é o impacto do propranolol nas fases avançadas dos hemangiomas, especialmente durante a fase involutiva e a fase de remodelação tecidual. Embora o propranolol seja eficaz na fase proliferativa dos hemangiomas, pouco se sabe sobre seus efeitos quando administrado em projetos mais avançados, e investigar sua influência nessas fases pode ajudar a entender se ele pode contribuir para uma remodelação mais completa e estética das lesões (TAN JWH, et al., 2014).

Por fim, um campo promissor para estudos clínicos é a combinação do propranolol com outras terapias, como agentes antiangiogênicos ou corticosteróides. A combinação de terapias pode oferecer uma abordagem mais abrangente, ambientalmente acelerando a resolução das lesões e diminuindo o tempo total de tratamento, minimizando, assim, os riscos associados ao uso prolongado do propranolol. Ensaios clínicos que investiguem essas terapias combinadas serão essenciais para expandir as opções de tratamento e fornecer alternativas mais eficazes e seguras, especialmente para pacientes que não respondem completamente ao propranolol como monoterapia (GUO L, et al., 2023; GUPTA R, 2023; LIU C, e outros, 2019; TAN JWH, 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O propranolol destaca-se como uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento de hemangiomas infantis, oferecendo uma resposta superior em termos de eficácia e tolerabilidade em comparação com outras terapias convencionais, como corticosteróides e cirurgias cirúrgicas. Seu uso tem sido especialmente pensado para casos em áreas sensíveis, como rosto e pescoço, onde o impacto estético e funcional das lesões pode ser significativo. Em situações refratárias, onde a resposta ao propranolol isolado é limitada, a combinação com agentes como a prednisona tem se mostrado eficaz em aumentar a taxa de resposta, promovendo uma regressão mais acelerada das lesões. No entanto, apesar do seu perfil de segurança, é fundamental o desenvolvimento de diretrizes mais projetadas para o rastreamento cardíaco antes do início do tratamento, bem como um monitoramento contínuo durante a terapia, que pode mitigar potenciais riscos cardíacos, embora eventos adversos sejam graves e raros. Estudos adicionais são necessários para explorar o impacto a longo prazo do propranolol no desenvolvimento infantil e para investigar novos programas terapêuticos que possam aumentar ainda mais a eficácia e reduzir a duração do tratamento, melhorando a qualidade de vida das crianças e otimizando os resultados clínicos.

REFERÊNCIAS

1. ABU-RMAILEH M, et al. Infantile Hemangioma Treated with Propranolol Readmission Trends, Complications of Therapy, and Cost: A PHIS Database Study. *International Journal of Pediatrics*, 2022; 22: 4423558.
2. ASHRAF R, et al. Comparing the Effectiveness of Propranolol versus Atenolol in Inducing Clinical Clearance in the Treatment of Infantile Haemangioma: A Randomised Controlled Trial. *Indian Journal of Dermatology*, 2023; 69: 148-155.
3. FEI Q, et al. Treatments for infantile Hemangioma: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020; 26: 100506.

4. GALQZKA P, et al. Treatment of haemangiomas using propranolol in paediatric patients: a retrospective cohort study. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2020; 37(4): 603-607.
5. GUO L, et al. Additive value of single intralesional bleomycin injection to propranolol in the management of proliferative infantile hemangioma. *Asian Journal of Surgery*, 2023; 47: 154-157.
6. GUPTA R. Propranolol for Vascular Anomalies: Efficacy and Complications in Pediatric Patients. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 2023; 28 (3): e10.4103
7. HUANG CY, et al. Regimen for accelerated propranolol initial dosing (RAPID). *Pediatr Dermatol*, 2024;41(4):621- 627.
8. JUNG EL. Update on infantile hemangioma. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 2021; 64(11): 559 - 572.
9. KIM JHS, LAM MJ. Paediatrics: how to manage infantile haemangioma. *Drugs in Context*, 2021; 10: 2020-12-6.
10. KWAK JH, et al. Cardiac evaluation before and after oral propranolol treatment for infantile hemangiomas. *Journal of Clinical Medicine*, 2024; 13:e3332.
11. LIU C, et al. Effect of combined low-dose oral prednisone with beta-adrenergic receptor antagonists for refractory infantile hemangiomas: retrospective cohort study in 76 patients. *Ann Transl Med*, 2019; 7(23):750.
12. MACCA L, et al. Update on Treatment of Infantile Hemangiomas: What's New in the Last Five Years?. *Frontiers in Pharmacology*, 2022; 13: 1-8.
13. PANDEY A, et al. Evaluation of Effect of Propranolol on Serum Vascular Endothelial Growth Factor and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 Levels in Infantile Hemangioma. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2020; 25(2): e96-102.
14. PUTTERMAN E, et al. "Evaluation of a modified outpatient model for using propranolol to treat infantile hemangiomas." *Pediatric dermatology*, 2019; vol. 36,4: e471-476.
15. TAN JWH, et al. R(+) Propanolol decreases lipid accumulation in hemangioma-derived stem cells. *BioRxiv: The preprint server for biology*, 2024.
16. TAN X, et al. Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2021; 14: 1155-1163.
17. WU C, et al. Associations between short-term efficacy and clinical characteristics of infantile hemangioma treated by propranolol. *Medicine*, 2019; 98:6 (e14346).
18. WU ZB, et al. Propranolol inhibits infantile hemangioma by regulating the miR-424/vascular endothelial growth factor-A (VEGFA) axis. *Translational Pediatrics*, 2021;10(7): e10.21037.
19. YANG H, et al. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta- analysis of comparative studies. *World Journal of Pediatrics*, 2019; 15(6): 546-558.
20. ZHU H, et al. Efficacy of timolol in the treatment of facial hemangioma and its effect on the proliferation and apoptosis of hemangioma stem cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023; 69(10):115-120.