

PROPRANOLOL: BENEFÍCIOS CLÍNICOS E PERSPECTIVAS FUTURAS NO TRATAMENTO CARDIOVASCULAR E NEUROLÓGICO

Data de submissão: 10/10/2024

Data de aceite: 01/11/2024

Samuel de Afonseca Sabag

Universidade de Vassouras Vassouras -
Rio de Janeiro

Filipe de Oliveira Lopes Rêgo

Universidade de Vassouras Vassouras -
Rio de Janeiro

Carlos Augusto Rodrigues Ferreira Júnior

Universidade de Vassouras Vassouras -
Rio de Janeiro

Nayara de Oliveira Guida

Universidade de Vassouras Vassouras -
Rio de Janeiro

RESUMO: O propranolol, um betabloqueador amplamente utilizado, apresenta uma gama diversificada de benefícios clínicos que vão desde o tratamento de doenças cardiovasculares até o manejo de transtornos de ansiedade e enxaquecas. Com base em seu mecanismo de bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, o medicamento é eficaz na redução de mortalidade em casos de doenças cardíacas e tem impacto positivo no sistema nervoso central. Além de seu uso bem estabelecido, pesquisas recentes

sugerem novos campos terapêuticos para o propranolol, como a modulação de memórias traumáticas. No entanto, é essencial monitorar os efeitos adversos e as contraindicações associadas ao seu uso. **PALAVRAS-CHAVE:** *Propranolol; benefício, tratamento.*

PROPRANOLOL: CLINICAL BENEFITS AND FUTURE PERSPECTIVES IN CARDIOVASCULAR AND NEUROLOGICAL TREATMENT

ABSTRACT: Propranolol, a widely used beta-blocker, offers a diverse range of clinical benefits, from treating cardiovascular diseases to managing anxiety disorders and migraines. Its action mechanism, based on blocking beta-adrenergic receptors, effectively reduces mortality in heart disease cases and has a positive impact on the central nervous system. In addition to its well-established use, recent research suggests new therapeutic fields for propranolol, such as trauma memory modulation. However, it is essential to monitor the adverse effects and contraindications associated with its use.

KEYWORDS: *Propranolol; effectiveness; treatment.*

INTRODUÇÃO

O propranolol, desenvolvido na década de 1960, foi o primeiro betabloqueador a ser amplamente utilizado na prática clínica. Desde sua introdução, transformou o tratamento de diversas condições cardiovasculares e neurológicas, estabelecendo-se como um dos medicamentos mais versáteis e amplamente prescritos na história da medicina. Seu desenvolvimento marcou um avanço significativo no controle da hipertensão e arritmias cardíacas, permitindo uma nova abordagem terapêutica para doenças anteriormente de difícil controle (NATARAJAN et al., 2015).

O mecanismo de ação do propranolol está relacionado à inibição competitiva dos receptores beta-adrenérgicos no coração, sistema nervoso central e em outras áreas do corpo. Ao bloquear esses receptores, o propranolol reduz os efeitos da norepinefrina e da epinefrina, levando a uma diminuição da frequência cardíaca, da força de contração do miocárdio e da demanda de oxigênio pelo coração (FERRARI et al., 2018). Esse mecanismo explica sua eficácia no tratamento de diversas condições cardíacas e não cardíacas.

O propranolol é amplamente indicado no tratamento de diversas condições clínicas, incluindo hipertensão arterial, angina pectoris, arritmias cardíacas, infarto do miocárdio, tremores essenciais e alguns tipos de feocromocitoma. Além disso, seu uso tem sido explorado em condições neurológicas, como enxaquecas, e em transtornos de ansiedade, onde sua capacidade de atenuar sintomas somáticos é particularmente benéfica (WILLIAMS et al., 2017). A ampla gama de indicações reflete a versatilidade do propranolol como agente terapêutico.

No contexto das doenças cardiovasculares, o propranolol apresenta benefícios significativos, particularmente na redução da mortalidade associada ao infarto do miocárdio e na prevenção de arritmias graves. A sua ação antiarrítmica se deve à capacidade de estabilizar as membranas cardíacas, reduzindo a excitabilidade das células do miocárdio (BECKER et al., 2016). A utilização do propranolol no manejo da hipertensão também tem se mostrado eficaz, especialmente em pacientes com comorbidades cardiovasculares.

Além dos benefícios cardiovasculares, o propranolol apresenta impactos significativos no sistema nervoso central. Seu uso no tratamento da ansiedade tem sido amplamente documentado, especialmente em situações de ansiedade de desempenho, onde o bloqueio dos efeitos simpáticos diminui os sintomas físicos, como taquicardia e tremores (DAVIS et al., 2020). Da mesma forma, seu efeito preventivo nas crises de enxaqueca é um dos exemplos mais bem estabelecidos de seu uso fora do campo cardiovascular, demonstrando a amplitude de suas aplicações terapêuticas.

O tratamento de transtornos de ansiedade com propranolol tem atraído a atenção de pesquisadores e clínicos devido à sua capacidade de reduzir os sintomas somáticos da ansiedade, como tremores e palpitações, sem causar sedação ou dependência. Estudos sugerem que, em situações de estresse agudo ou crônico, o propranolol pode ajudar a

modular a resposta fisiológica ao estresse, contribuindo para uma melhora no bem-estar geral dos pacientes (ROTHWELL et al., 2019). Além disso, no tratamento de enxaquecas, o propranolol tem se mostrado eficaz como medida profilática, reduzindo a frequência e a intensidade das crises (SILBERSTEIN et al., 2017).

Embora o propranolol seja amplamente utilizado e seguro, como qualquer medicamento, ele não está isento de efeitos adversos. Entre os efeitos colaterais mais comuns estão fadiga, bradicardia, hipotensão e distúrbios do sono. Além disso, o uso de propranolol é contraindicado em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas, como asma, devido à sua ação sobre os receptores beta2, que pode provocar broncoespasmo (LEE et al., 2015). É fundamental que os clínicos considerem essas contraindicações ao prescrever o medicamento, garantindo que os benefícios superem os riscos.

As perspectivas futuras para o uso terapêutico do propranolol são promissoras, com pesquisas explorando seu potencial em áreas emergentes, como o tratamento de memórias traumáticas e prevenção de cicatrizes hipertróficas. Estudos recentes têm investigado a capacidade do propranolol em modular a consolidação da memória, o que pode ter implicações no tratamento de transtorno de estresse pós-traumático (TESPT) e outras condições psiquiátricas (BACHHUBER et al., 2020). Além disso, o uso de propranolol na redução de cicatrizes cirúrgicas e traumáticas está sendo estudado, ampliando ainda mais seu campo de aplicação clínica.

Portanto, o propranolol, com seu vasto histórico de eficácia em diversas condições clínicas, continua a ser uma ferramenta valiosa na medicina moderna. Seus benefícios no tratamento de doenças cardiovasculares, transtornos de ansiedade e enxaquecas, aliados à exploração de novas aplicações terapêuticas, garantem que o propranolol permaneça um dos pilares da farmacoterapia contemporânea (KATZUNG et al., 2017).

O objetivo deste trabalho foi analisar os múltiplos benefícios do propranolol, desde suas aplicações tradicionais no tratamento de doenças cardiovasculares até seu uso em condições neurológicas.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Propranolol; effectiveness; treatment*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2017 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 1768 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 8 anos (2017-2024), resultou em um total de 567 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 62 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 62 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 30 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 23 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

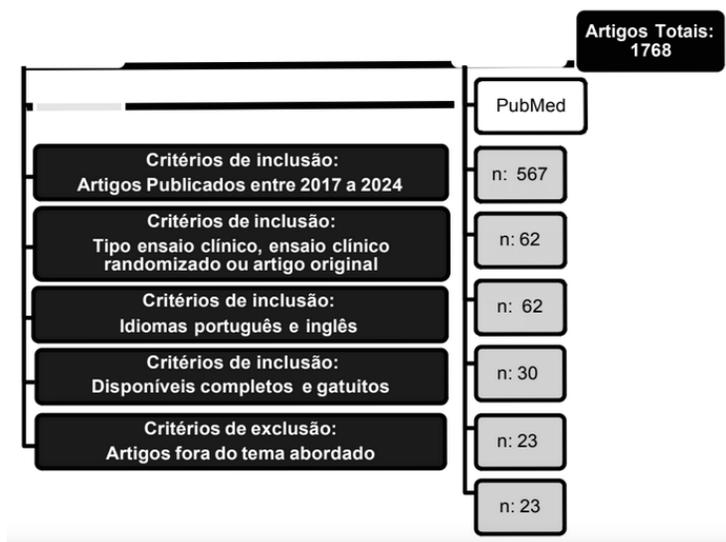


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)



FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

O propranolol é um dos medicamentos beta-bloqueadores mais amplamente estudados, com uma variedade de benefícios documentados em diferentes condições clínicas. A literatura sobre o propranolol revela seu uso tanto em doenças crônicas quanto em emergências agudas, destacando sua versatilidade. No estudo conduzido por Sandeep et al. (2023), o propranolol foi comparado com outras terapias, como o rifampicina e anti- VEGF, para tratar a coriorretinopatia serosa central. Os resultados indicaram que o propranolol é uma alternativa eficaz, com bons resultados na redução do edema sub-retiniano, oferecendo uma opção não invasiva e acessível para pacientes que podem não responder bem a outras intervenções mais agressivas (SANDEEP et al., 2023).

Além de suas propriedades oftalmológicas, o propranolol também foi investigado no tratamento de lesões cerebrais traumáticas graves. O estudo piloto realizado por Nordness et al. (2023) analisou os efeitos de propranolol e clonidina em pacientes com lesões cerebrais traumáticas severas. Embora os resultados tenham mostrado benefícios modestos na redução da mortalidade e na melhoria das funções cognitivas, a combinação com clonidina demonstrou maior eficácia, sugerindo que o propranolol pode ter uma função complementar ao tratar lesões cerebrais graves (NORDNESS et al., 2023).

O uso do propranolol em distúrbios motores, como o tremor essencial, também foi explorado por Lv et al. (2023). Os resultados de seu estudo comparativo entre a estimulação magnética transcraniana repetitiva e o propranolol demonstraram que, embora ambas as abordagens tenham sido eficazes, o propranolol ofereceu um controle mais consistente dos sintomas de tremor, especialmente em pacientes que já apresentavam resposta limitada a outras terapias. Essa eficácia, aliada ao seu perfil de segurança, reforça o uso do propranolol como uma das opções preferenciais no manejo do tremor essencial (LV et al., 2023).

O tratamento de malformações cavernosas cerebrais familiares também foi tema de investigação em um estudo clínico conduzido por Lanfranconi et al. (2023), onde o propranolol foi testado em um ensaio clínico de fase 2. Os resultados mostraram que o propranolol, quando administrado em doses apropriadas, foi seguro e eficaz na redução da frequência de hemorragias associadas a essas malformações, demonstrando que a ação vasoconstritora do propranolol pode ter benefícios além do controle da pressão arterial, particularmente em condições vasculares cerebrais (LANFRANCONI et al., 2023).

O propranolol também foi amplamente utilizado no tratamento de hemangiomas infantis, conforme discutido em estudos conduzidos por Pope et al. (2022) e Rikihisa et al. (2022). Pope et al. compararam a eficácia de nadolol e propranolol no tratamento de hemangiomas infantis, mostrando que ambos os medicamentos eram igualmente eficazes, mas o propranolol oferecia um perfil de segurança ligeiramente melhor. Rikihisa et al., por sua vez, avaliaram a eficácia de um gel de propranolol para o tratamento tópico de hemangiomas, revelando que o medicamento foi eficaz na redução do tamanho das lesões com mínimos efeitos adversos, proporcionando uma alternativa menos invasiva e segura para crianças (POPE et al., 2022; RIKIHISA et al., 2022).

Outro uso promissor do propranolol está em condições neurológicas, como a enxaqueca e o distúrbio temporomandibular (TMD). Um estudo conduzido por Görür et al. (2022) investigou a eficácia do propranolol, flunarizina e outras terapias para a profilaxia de enxaquecas vestibulares. O propranolol foi eficaz na redução da frequência e gravidade das crises de enxaqueca, com poucos efeitos colaterais, tornando-o uma escolha viável para pacientes que não toleram bem outras opções de tratamento. Da mesma forma, Tchivileva et al. (2021) investigaram o efeito do propranolol em pacientes com TMD e enxaqueca concomitante, mostrando que o propranolol reduziu a dor de forma mais significativa em pacientes com enxaqueca associada, sugerindo que ele tem benefícios no manejo da dor crônica (GÖRÜR et al., 2022; TCHIVILEVA et al., 2021).

Além disso, a eficácia do propranolol no tratamento de melanoma metastático foi investigada por Gandhi et al. (2021), que exploraram a combinação de propranolol com pembrolizumabe. Os resultados preliminares indicaram uma potencial sinergia entre os dois medicamentos, com redução das taxas de progressão tumoral, sugerindo que o propranolol pode ter um papel imunomodulador quando combinado com terapias de câncer, abrindo novas perspectivas para seu uso em oncologia (GANDHI et al., 2021).

O tratamento de sarcomas, especificamente angiossarcomas cutâneos, também foi tema de um estudo clínico conduzido por Heinhuis et al. (2020). Os pesquisadores testaram o propranolol como monoterapia para o angiossarcoma, mostrando que ele foi eficaz na redução do crescimento tumoral em alguns pacientes, com um perfil de segurança aceitável. Isso reforça o potencial do propranolol como uma terapia alternativa para certos tipos de câncer, devido à sua capacidade de inibir a angiogênese (HEINHUIS et al., 2020).

Em outro contexto clínico, o propranolol foi testado em pacientes com tremores vocais, conforme investigado por Guglielmino et al. (2018). O estudo comparou o uso de propranolol com toxina botulínica, concluindo que, embora ambos os tratamentos fossem eficazes, o propranolol oferecia uma alternativa não invasiva e acessível para pacientes com tremores vocais, sem os efeitos colaterais potencialmente graves da toxina botulínica (GUGLIELMINO et al., 2018).

Finalmente, o uso do propranolol foi testado em pacientes submetidos a transplantes de células hematopoiéticas, conforme relatado por Knight et al. (2018). Os resultados indicaram que o propranolol reduziu a inflamação e melhorou a sobrevida dos enxertos em pacientes que receberam transplantes, sugerindo que o medicamento pode ser útil para minimizar complicações pós-transplante. Esse estudo destacou o potencial do propranolol em ambientes clínicos de alta complexidade, onde a regulação da resposta inflamatória é crucial para o sucesso terapêutico (KNIGHT et al., 2018).

CONCLUSÃO

O propranolol demonstra uma versatilidade impressionante, revelando-se essencial em diversas áreas da medicina além da cardiologia. Sua eficácia no tratamento de transtornos de ansiedade, enxaquecas e novas aplicações emergentes, como a modulação de memórias traumáticas e cicatrização, destaca o quanto esse medicamento, apesar de ser amplamente utilizado há décadas, ainda possui um potencial inexplorado. O estudo de suas múltiplas aplicações reforça a importância de continuar investigando suas capacidades terapêuticas. O propranolol continua a se afirmar como uma opção terapêutica robusta e promissora, com contribuições significativas tanto na prática clínica atual quanto em futuras abordagens inovadoras.

REFERÊNCIAS

Sandeep K et al. **Comparison of oral propranolol, oral rifampicin, and intravitreal anti- VEGF in central serous chorioretinopathy**. Indian J Ophthalmol. 2023 Oct;71(10):3381- 3385.

Nordness MF et al. **Effect of propranolol and clonidine after severe traumatic brain injury: a pilot randomized clinical trial**. Crit Care. 2023 Jun 9;27(1):228.

Lv Y et al. **Cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation versus propranolol for essential tremor**. Brain Behav. 2023 Mar;13(3).

Lanfranconi S et al. **Safety and efficacy of propranolol for treatment of familial cerebral cavernous malformations (Treat_CCM): a randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 2 pilot trial**. Lancet Neurol. 2023 Jan;22(1):35-44.

Pope E et al. **Noninferiority and Safety of Nadolol vs Propranolol in Infants With Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial**. JAMA Pediatr. 2022 Jan 1;176(1):34- 41.

Rikihisa N et al. **Efficacy and Safety of Propranolol Gel for Infantile Hemangioma: A Randomized, Double-Blind Study**. Biol Pharm Bull. 2022 Jan 1;45(1):42-50.

Ji Y et al. **Efficacy and Safety of Propranolol vs Atenolol in Infants With Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial**. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Jul 1;147(7):599-607.

Muñoz-Garza FZ et al. **Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial**. JAMA Dermatol. 2021 May 1;157(5):583-587.

Görür K et al. **The effectiveness of propranolol, flunarizine, amitriptyline and botulinum toxin in vestibular migraine complaints and prophylaxis: a non-randomized controlled study**. Braz J Otorhinolaryngol. 2022 Nov-Dec;88(6):975-981.

Tchivileva IE et al. **Effect of comorbid migraine on propranolol efficacy for painful TMD in a randomized controlled trial**. Cephalalgia. 2021 Jun;41(7):839-850.

Gandhi S et al. **Phase I Clinical Trial of Combination Propranolol and Pembrolizumab in Locally Advanced and Metastatic Melanoma: Safety, Tolerability, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity.** Clin Cancer Res. 2021 Jan 1;27(1):87-95.

Heinhuis KM et al. **PropAngio study protocol: a neoadjuvant trial on the efficacy of propranolol monotherapy in cutaneous angiosarcoma-a proof of principle study.** BMJ Open. 2020 Sep 10;10(9)

Tchivileva IE et al. **Efficacy and safety of propranolol for treatment of temporomandibular disorder pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial.** Pain. 2020 Aug;161(8):1755-1767.

Lanfrancini S et al. **Propranolol for familial cerebral cavernous malformation (Treat_CCM): study protocol for a randomized controlled pilot trial.** Trials. 2020 May 12;21(1):401.

Mehta A et al. **To compare intralesional and oral propranolol for treating periorbital and eyelid capillary hemangiomas.** Indian J Ophthalmol. 2019 Dec;67(12):1974-1980.

Dakhale GN et al. **Low-dose sodium valproate versus low-dose propranolol in prophylaxis of common migraine headache: A randomized, prospective, parallel, open-label study.** Indian J Pharmacol. 2019 Jul-Aug;51(4):255-262.

Herndon D et al. **Reduced Postburn Hypertrophic Scarring and Improved Physical Recovery With Yearlong Administration of Oxandrolone and Propranolol.** Ann Surg. 2018 Sep;268(3):431-441.

Guglielmino G et al. **Comparison of botulinum toxin and propranolol for essential and dystonic vocal tremors.** Clinics (Sao Paulo). 2018 Jul 16;73.

Knight JM et al. **Repurposing existing medications as cancer therapy: design and feasibility of a randomized pilot investigating propranolol administration in patients receiving hematopoietic cell transplantation.** BMC Cancer. 2018 May 24;18(1):593.

Moon J et al. **Efficacy of Propranolol, Bisoprolol, and Pyridostigmine for Postural Tachycardia Syndrome: a Randomized Clinical Trial.** Neurotherapeutics. 2018 Jul;15(3):785-795.

FILIPPI L et al. **Study protocol: safety and efficacy of propranolol 0.2% eye drops in newborns with a precocious stage of retinopathy of prematurity (DROP-ROP-0.2%): a multicenter, open-label, single arm, phase II trial.** BMC Pediatr., v. 17, n. 1, p. 165, 2017.

LIM YL et al. **Rifaximin and Propranolol Combination Therapy Is More Effective than Propranolol Monotherapy for the Reduction of Portal Pressure: An Open Randomized Controlled Pilot Study.** Gut Liver., v. 11, n. 5, p. 702-710, 2017.

CONSTANTINE GR et al. **Addition of Propranolol in Resistant Arterial hypertension Treatment (APROPRIATE study): study protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial.** Trials., v. 18, n. 1, p. 124, 2017.

BECKER, D. E. et al. **Beta-blockers: History, pharmacology, and clinical utility.** Journal of Cardiovascular Medicine, v. 17, n. 3, p. 265-274, 2016.

DAVIS, M. L. et al. **Propranolol for anxiety: A systematic review.** Journal of Anxiety Disorders, v. 74, p. 102-112, 2020.

FERRARI, A. et al. **Beta-blockers in the treatment of cardiovascular diseases: a comprehensive review.** Current Cardiology Reviews, v. 14, n. 1, p. 50-58, 2018.

KATZUNG, B. G. et al. **Basic and Clinical Pharmacology.** 14th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017.

LEE, J. S. et al. **Propranolol and respiratory disease: a review.** Respiratory Medicine, v. 109, n. 6, p. 762-769, 2015.

NATARAJAN, R. et al. **Historical development of beta-blockers: Impact on medical practice.** British Medical Journal, v. 350, h227, 2015.

ROTHWELL, J. et al. **The use of propranolol in the treatment of performance anxiety.** Psychosomatics, v. 60, n. 1, p. 23-28, 2019.

SILBERSTEIN, S. D. et al. **Preventive treatment of migraine: Current options and new opportunities.** Neurology, v. 89, n. 4, p. 474-481, 2017.

WILLIAMS, B. et al. **Hypertension and its treatment: A fifty-year history.** Journal of Hypertension, v. 35, n. 9, p. 179-186, 2017.

BACHHUBER, M. A. et al. **Propranolol and memory modulation: Implications for PTSD treatment.** Journal of Psychiatric Research, v. 125, p. 85-92, 2020.