

O USO DO PROPRANOLOL NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

C.J. Silva^{1*}, D. S. Santos¹

¹Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Asa norte, 70910-900, Brasília, DF, Brasil

*Autor de Correspondência

Carollina José da Silva

Departamento de Enfermagem

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

Asa norte, 70910-900, Campus Darci Ribeiro, Brasília, DF, Brasil

Número de telefone: +55 61 3107-1711

Endereços de e-mail: carollinajds@gmail.com (C.J. Silva), daniellasoares@unb.br (D. S. Santos).

Palavras-chave: Transtorno de Estresse Pós-Traumático; Propranolol; Intervenção TEPT.

RESUMO:

Introdução: O transtorno de Estresse Pós-Traumático é uma resposta de ansiedade exacerbada diante de um evento estressor e ameaçador à vida, relacionada à consolidação de memórias traumáticas e atividade noradrenérgica aumentada. O bloqueio da sinalização noradrenérgica, com o bloqueador não seletivo dos receptores β -adrenérgicos como o propranolol tem sido estudado para bloquear a sinalização e reduzir os sintomas de TEPT como ansiedade e hipervigilância.

Objetivo: Verificar os resultados do tratamento do TEPT com Propranolol segundo a literatura.

Resultados: Os estudos apontaram a ligação entre a consolidação da memória traumática com a atividade noradrenérgica aumentada e que o uso do bloqueador β -adrenérgico não seletivo, o propranolol, tem efeito na redução dos sintomas de TEPT.

Conclusão: Concluimos que o propranolol tem potencial na redução dos sintomas de TEPT, porém, estudos mais bem delineados precisam ser feitos para identificar qual a abordagem terapêutica deve ser adotada para obter resultados mais efetivos.

Introdução

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é classificado[1] como uma resposta a evento estressor, de natureza ameaçadora, provocando sintomas como revivescência repetida ao evento traumático sob a forma de lembranças invasivas, persistentes e involuntárias. O TEPT está associado a níveis elevados de incapacidades sociais[2], profissionais e físicas, bem como a custos econômicos consideráveis e altos níveis de utilização do serviço de saúde.

Há estudo[3] que sustente que a consolidação da memória traumática é reforçada por respostas fortes e estimulantes, parcialmente mediadas pela alta liberação de noradrenalina, no momento de um evento angustiante. Um estudo com roedores[4] demonstrou que o aumento noradrenérgico na amígdala após a recuperação de uma memória traumática melhora a consolidação da memória e a torna menos susceptível à extinção. E outro autor[5] concluiu que a consolidação da memória para memórias emocionais está intimamente ligada à ativação noradrenérgica da amígdala baso-lateral.

Isto posto, uma estratégia terapêutica promissora seria o bloqueio da sinalização noradrenérgica. Foi proposto[6] que o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos pudesse diminuir a memória para memórias emocionais exacerbadas. Para tal, é necessário deixar a memória em um estado lábil, ou seja, um modo que ela possa ser modificada. Apenas memórias instáveis seriam passíveis de modificação ou bloqueio[7]. As memórias de medo reativadas apresentaram-se sensíveis aos beta-bloqueadores adrenérgicos como o propranolol.

O propranolol é um bloqueador não seletivo dos receptores β -adrenérgicos lipofílico que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica[8]. A administração oral do antagonista do receptor beta-adrenérgico, propranolol, antes da reativação da memória de medo resultou em atenuação considerável da resposta ao medo[9]. Essa abordagem apresentou resultados positivos em

um estudo com roedores, onde infusões intra-LBA e sistêmicas de propranolol após a recuperação da memória claramente prejudicaram a memória do medo, consistente com uma interrupção da consolidação[10].

Dessa forma, faz-se relevante a realização de estudos que busquem conhecer os mecanismos de ação do bloqueador β -adrenérgico como opção de tratamento na redução dos sintomas de TEPT.

Objetivo

O presente estudo tem o objetivo de verificar como o Propranolol tem sido utilizado no tratamento do TEPT segundo a literatura.

Metodologia

Trata-se de uma Revisão Integrativa da literatura, sendo um método de pesquisa que permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo[11], de maneira sistemática, ordenada e abrangente[12] Conforme proposto na literatura, a presente revisão obedeceu às seis etapas para condução metodológica[13].

Esta revisão foi realizada com a finalidade de identificar, selecionar e avaliar os estudos que respondessem a seguinte questão norteadora: “Como o propranolol tem sido utilizado para o tratamento do Transtorno de Estresse Pós-Traumático?”.

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio da interceptação dos descritores controlados “PTSD” and “propranolol” and “TEPT”, nas bases de dados PUBMED-NCBI (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) que utilizou as bases de dados MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

As buscas foram realizadas em setembro de 2019 e atualizadas até outubro de 2019, resultando na identificação de 90 artigos da BVS, onde 89 da MEDLINE e um da LILACS. E 132 resultados da PUBMED. Os critérios de inclusão empregados na seleção dos artigos foram: estudos com humanos adultos e animais; delineamento experimental com randomização e controle; idiomas inglês e português. Os critérios de exclusão foram: artigos que foram publicados há mais de 10 anos e títulos que não representam o tema. Os artigos que aparecem repetidos nas bases foram considerados apenas uma vez. O rigor metodológico foi avaliado por meio da escala de qualidade metodológica, onde aos estudos são atribuídos pontos de 0 a 5 e os valores equivalentes a 3 ou menos foram considerados de qualidade inferior[14].

Após leitura apurada do título e resumo, foram selecionados 9 artigos para a leitura na íntegra, sendo 3 excluído por não atender aos critérios de inclusão. A amostra final foi, portanto, seis artigos, os quais foram examinados por meio de critério de análise de metodologia e desfecho clínico.

A Figura 1 expressa o roteiro metodológico seguido para selecionar os artigos incluídos na amostra.

Resultados

Dos 222 artigos identificados nas Bases de dados, seis foram selecionados para constituir a amostra final (Figura 1). Os outros estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão proposto nesta revisão. Os estudos foram avaliados quanto ao rigor metodológico por meio da aplicação da Escala de Jadad[14].

Os estudos incluídos na revisão estão apontados na Tabela 1, segundo a autoria, objetivos, variáveis, métodos e principais resultados. O intervalo de publicação dos artigos é de 2010 a outubro de 2019.

Humanos:

Dos seis artigos selecionados na amostra, três eram com testes em humanos. Todos os três são ensaios clínicos controlados e randomizados [15, 17,18], e apenas um duplo-cego[18]. Os três estudos utilizaram diferentes protocolos de dosagem do propranolol e propostas terapêuticas, onde um estudo [15] avaliou o efeito do propranolol com reativação da memória traumática em pacientes de TEPT crônico; o segundo [17] verificou se o propranolol teria efeito em diminuir a instalação do quadro sintomático de TEPT, também com reativação da memória e o último analisou [18] qual seria o efeito do propranolol no desempenho cognitivo em pacientes com TEPT. Como ferramenta para gerar instabilidade na memória traumática, a alterando para um estado lábil, dois estudos [15,17] a fizeram mediante o procedimento de imagem orientada por script.

A repercussão de uma dose única de Propranolol de curta duração (1mg/kg) sobre o domínio cognitivo dos participantes comparado ao grupo controle foi verificada[18] por meio da terceira edição da Bateria Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III). Os sujeitos, recrutados por anúncio no jornal, apresentavam sintomas de TEPT entre 3 e 12 anos de duração sendo incluídos os

que atingissem escore) ≥ 50 na Clinician Administered PTSD Scale (CAPS). Para avaliação de severidade dos sintomas e de outras comorbidades, foram utilizadas as escalas Impact Event Scale (IES) e The MINI Neuropsychiatry Inventory (MINI), respetivamente. Aferição de frequência cardíaca e pressão arterial também compuseram a análise de dados do estudo. Os resultados indicaram redução da frequência cardíaca e pressão arterial no grupo tratado com Propranolol. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto à severidade dos sintomas, entre os grupos ($t_{38} = -3.16$, $p = 0.75$) sendo que a diferença dentro do grupo foi de IES-R = -11.9 ± 16.9 [Propranolol, $n = 19$] e -10.4 ± 13.4 [Placebo, $n = 21$]. Em relação ao desempenho cognitivo, nem todos os participantes completaram o teste WAIS-III, dessa forma, a análise dos dados se deu por meio dos índices dos participantes que concluíram os subtestes correspondentes. O grupo Propranolol se mostrou significativamente melhor no índice Velocidade de Processamento comparado ao grupo placebo (Propranolol: 23.40 ± 6.26 ; Placebo: 17.69 ± 4.46 . $t_{21} = 3.18$, $p = 0.021$). Nos outros domínios cognitivos, não houve diferença significativa entre grupos: Memória de Trabalho (Propranolol: 18.23 ± 6.15 ; Placebo 16.00 ± 4.18 ; $t_{24} = 1.08$, $p = 0.29$); Organização Perceptiva (Propranolol: 20.88 ± 5.78 , Placebo: 20.13 ± 6.58 ; $t_{30} = 0.34$, $p = 0.73$) e Compreensão Verbal (Propranolol: 31.08 ± 5.90 ; Placebo: 29.58 ± 5.63 ; $t_{23} = 0.73$, $p = 0.47$).

Para inclusão no estudo do efeito do propranolol no pós-trauma agudo [17] os pacientes da emergência de uma instituição hospitalar foram avaliados, pelos seguintes critérios: passar por evento que fosse compatível com as categorias do DSM-IV A.1 (estressor) e A.2 (resposta) e com batimento cardíaco ≥ 80 BPM; no período de setembro de 2004 a maio de 2008. Após a triagem, 41 pacientes foram randomizados e a primeira dose de propranolol (40 mg) de curta ação ou placebo foi administrada e uma hora após 60 mg de propranolol de longa ação ou placebo. Por 19 dias os integrantes continuaram tomando o propranolol de longa ação (ou placebo) no seguinte esquema: 120 mg de manhã e 120 mg a noite por 10 dias; 120 mg de manhã e 60 mg a noite, por 3 dias; depois, 60 mg de manhã e 60 mg a noite por três dias; e por último 60 mg de manhã por 3 dias. Os

participantes foram submetidos às escalas The Peritraumatic Emotional Distress Inventory na emergência, a CAPS e avaliação psicométrica na quarta e décima segunda semana. Nas visitas das semanas 5 e 13, as variáveis condutância da pele, frequência cardíaca e eletromiograma foram avaliados pelo teste de imagem orientada por script. Os resultados foram analisados dos participantes que completaram todo o esquema terapêutico e os que tiveram alta adesão, por isso os resultados do teste cognitivo devem ser analisados com cautela. Na avaliação da semana 5, o grupo do propranolol obteve um resultado significativo na média de probabilidade de desenvolver TEPT ($p < 0.05$) comparado ao grupo placebo. Assim como uma média significativa na resposta da frequência cardíaca (-1.5 vs. 3.1, $P = 0.009$). Não obtiveram outros resultados significativos entre os grupos propranolol e placebo.

No último estudo selecionado com humanos, o protocolo terapêutico[15] foi de seis sessões com Propranolol (ou placebo) com reativação da memória traumática por imagem orientada por script e acompanhamento dos participantes por seis meses. Os sujeitos avaliados com pelo menos seis meses sintomáticos de TEPT e com escore ≥ 44 no PTSD Checklist-Specific (PCL-S), foram incluídos e randomizados (60 no total), grupo propranolol com dose de 0,67 mg/kg de curta ação e 1 mg/kg de longa ação ou grupo placebo. As escalas PCL-S e CAPS foram utilizadas para avaliação semanal antes da intervenção medicamentosa e avaliação formal do escore segundo o DSM-IV uma semana antes do início do tratamento e uma semana depois da finalização, respectivamente.

Os resultados do tamanho do efeito (Cohen's D) do grupo intenção de tratar e por protocolo, na devida ordem, 1.76 e 1.64. Com base na escala CAPS, o progresso dos grupos foi de 38% para intenção de tratar, 36% por protocolo, propranolol 24% e 13% no grupo placebo. Nos escores da escala PCL-S a diminuição mais significativa foi no grupo propranolol. O tamanho do efeito (pré – pós-tratamento) nos grupos intenção de tratar e por protocolo foram, respectivamente, 2.74 e 2.63 no grupo propranolol e no placebo 0.55 e 0.51. A melhoria nos grupos foi de 56% e 53% no grupo

propranolol e no grupo placebo 15% e 10%. No acompanhamento de seis meses, de acordo com a escala CAPS os resultados obtidos foram 52.0 para o grupo propranolol (N = 9) e 69.2 no placebo (N = 5). A média para a escala PCL-S para o grupo propranolol foi de 38.4 (N = 9) e 69.0 para placebo (N = 5).

Animais

Os outros três artigos selecionados que compõem a amostra dessa revisão são ensaios clínicos com modelos animais e protocolos de medicação diferentes.

Um dos estudos [16] testou o efeito do propranolol no modelo animal em que o cheiro do predador (ameaça psicológica intangível) seria o gatilho para o desenvolvimento de sintomas semelhantes ao do TEPT, avaliando as respostas comportamentais em longo prazo ao estresse. Outro estudo [19] utilizou o paradigma de choque inescapável nas patas para estimular sintomas de ansiedade e hiper-vigilância como visto também em TEPT. Já o estudo sobre o propranolol nas condições de não estresse, estresse pré e pós-natal [20] testou um novo paradigma de modelo animal designado como “city-like”, uma tarefa comportamental de condicionamento ao medo, especificamente desenvolvida como modelo animal de TEPT.

Em um dos estudos [16] com animais, os autores propuseram duas doses diferentes do propranolol (10 mg/kg e 15 mg/kg) logo após a exposição ao evento estressor para avaliar a medicação no comportamento semelhante à ansiedade e resposta de sobressalto, o efeito da exposição ao trauma no comportamento de congelamento e em tarefas de reconhecimento (relacionado à consolidação da memória). Neste ensaio controlado, os animais (N = 159) foram divididos em três experimentos diferentes, onde no primeiro, os animais foram expostos ao evento estressor, o cheiro do predador (urina de gato), tratados uma hora após a exposição com propranolol (10 ou 15 mg/kg) ou veículo e a avaliação do comportamento ocorreu no 30º dia pelos testes de

labirinto em cruz elevado e resposta ao sobressalto acústicos. Não foram encontrados resultados significativos entre o tratamento ou interação exposição-tratamento. Um dia antes da avaliação comportamental os animais foram expostos a uma lembrança do estressor e avaliados quanto à resposta de congelamento, também sem resultados significativos. No segundo experimento os animais foram avaliados quanto à frequência cardíaca nos grupos expostos e não expostos ao estressor tratados com propranolol (15 mg/kg) ou veículo, sem resultados estatisticamente significativos. O último experimento foi de análise dos efeitos do propranolol (10 ou 15 mg/kg), nadolol (20 ou 30mg/kg) ou veículo na consolidação da memória não-espacial. O propranolol (ambas as doses), mas não o nadolol, apresentou resultado significativo na consolidação da memória, em animais não habituados ao teste (altamente excitados).

Para investigar se a atividade noradrenérgica aumentada está envolvida no comportamento semelhante ao encontrado em TEPT um estudo analisou[19] a relação entre o procedimento de choque inescapável nas patas de ratos e a liberação aumentada de noradrenalina na amígdala durante o estresse de restrição aguda e o efeito de injeção de propranolol (em três dosagens diferentes: 0.1 µg, 0.5 µg e 1.5 µg) na amígdala nas mudanças na reatividade produzida pelo choque nas pata. Os animais foram avaliados quanto à locomoção horizontal e vertical, sendo indício de atividade exploratória à novidade. O choque inescapável nas patas induziu uma reação reduzida da atividade exploratória em resposta à novidade se comparado ao grupo controle. A interação entre o tratamento medicamentoso (propranolol 0.5µg x veículo) e o procedimento de choque inescapável (choque x controle) foi significativa. O propranolol reduziu a locomoção horizontal dos animais do controle, mas não a vertical. Nos animais de choque nas patas, o propranolol 0.5µg neutralizou a redução da locomoção horizontal e vertical em relação aos animais tratados com veículo.

O novo modelo de condicionamento ao medo, “city-like”[20], foi testado em 190 ratas, com o intuito de avaliar a eficiência do modelo em gerar ansiedade semelhante à encontrada no TEPT.

Para isso, os autores avaliaram os animais em três condições: não estresse, estresse pré-natal e estresse pós-natal. O uso do propranolol a 10mg/kg foi utilizado para avaliar o seu efeito nessas três condições supracitadas. O novo paradigma consiste no teste de comportamento de quatro fases, onde há a familiarização do animal à caixa de teste de 9 compartimentos diferentes, associação de um compartimento à um evento negativo com choque (4 choques consecutivos) e estimulação sensorial da visão, olfato, audição e tátil. Para testar a reativação da memória, o animal foi colocado em novo local com as mesmas estimulações 4 dias depois do primeiro evento traumático. O tempo de congelamento foi registrado para avaliar o efeito potencial de trauma. Os autores não apresentaram resultados significativos no efeito do propranolol nas condições propostas. Apenas conseguiram resultados para validar o novo paradigma comportamental.

Discussão

Esta revisão integrativa de literatura executada para responder à questão norteadora “Como o propranolol tem sido utilizado para o tratamento de pacientes com Transtorno de Estresse Pós-Traumático?” avaliou seis estudos que foram considerados inferiores na escala de Jadad [14].

Os estudos que abordaram o uso do propranolol imediatamente após o evento estressor [16,17] apresentaram problemas metodológicos de caráter controlado ineficaz. Apesar de resultados *post hoc* significativos, os estudos apresentaram risco de viés alto por não randomização ou nível de significância apenas analisando dados com alta adesão ao tratamento.

Os dados que indicam o vínculo da atividade noradrenérgica aumentada com a persistência dos sintomas de TEPT[19], onde os autores conseguiram mostrar que o estresse agudo eleva as concentrações de noradrenalina na amígdala e gera reação semelhante aos sintomas encontrados em TEPT, como resposta de evasão e hiper-vigilância[2]. Também foi possível obter dados significativos ($p < 0.001$) quanto ao efeito do propranolol em neutralizar os efeitos de redução de locomoção do procedimento de choque nas patas.

As avaliações subsequentes dos efeitos do propranolol na memória e no desempenho cognitivo[18,20] não conseguiram demonstrar evidências científicas suficientes. Os estudos apresentaram risco de viés por exclusão de dados e análise de dados apenas dos participantes que completaram o teste[18] ou apresentaram nível de significância insuficiente[19]. Além disso, a escala Impact of Event Scale-Revised (IES-R) não é adequada para a avaliação de TEPT[21], portanto, apesar dos resultados terem uma significância na severidade dos sintomas, o parâmetro não é o mais adequado. Ademais, nenhum dos estudos diferenciaram as memórias, de curto ou longo prazo, nos testes efetuados.

Para redução dos sintomas de TEPT a maioria dos estudos apresentaram dados insuficientes e com alto risco de viés durante a execução do estudo. O melhor estudo apresentou dados consistentes na intenção de tratar [15] e acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo também demonstrou a redução dos sintomas de acordo com as escalas CAPS e PCL-S. Sendo assim, um modelo possível a ser seguido para futuros estudos relacionado ao tema.

Considerações finais

A análise dos estudos indicou resultados pouco significativos nos experimentos, tanto com humanos quanto com animais. Entretanto, há indícios de que o propranolol possa ser um importante fármaco para o tratamento do TEPT uma vez que foram evidenciados aumento da atividade noradrenérgica na amígdala, nos casos de estresse agudo e consolidação da memória traumática, a qual, está ligada, em algum nível, a esse aumento do sistema noradrenérgico, efeito hiperestimulado que foi reduzido pelo uso do propranolol.

Considerando o TEPT limitante devido aos prejuízos que causa na vida dos pacientes, é importante explorar os possíveis tratamentos que consiga auxiliar ou diminuir a sintomatologia do TEPT por meio de estudos mais bem delineados e controlados, no futuro.

Reconhecimentos

Ivone Bertão, Rafaela José da Silva, Gabriel de Mello Galvão, Beatriz Abreu de Almeida, Camila Dantas pelo apoio.

Financiamento

Este estudo não foi financiado.

Conflito de Interesse

Os autores não apresentam conflito de interesse.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997; vol 1
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM. 5th.ed. Arlington: 2013.
3. Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA, Arnsten A, Charney DS. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol.Psychiatry*. 01 Nov 1999 [Acesso em: 12 set 2019]; 46(9): 1192–1204. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00219-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00219-X)
4. Dębiec J, Bush DE, LeDoux JE. Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats-a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depress Anxiety*. Março 2011 [Acesso em: 7 set 2019]; 28(3):186–193. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590026/pdf/nihms-446274.pdf>
5. McGaugh JL, Roozendaal B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*. 21 Fev 2002 [Acesso em 7 set 2019]; 12(2):205-210. Disponível em [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00306-9)
6. Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. β -adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*. 20 Out 1994 [Acesso em: 7 set 2019]; 371:702-704. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/371702a0.pdf>
7. Wood NE, Rosasco ML, Suris AM, Spring JD, Marin MF, Lasko NB, et al. Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: Three negative psychophysiological studies. *Psychiatry Research*. 30 jan 2015 [Acesso em: 7 set 2019]; 225: 31–39. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.005>
8. Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. *Rev Bras Hipertens*. 2009 [Acesso em: 12 set 2019]; vol.16(4): 215-220. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/16-4/06-betabloqueadores.pdf>
9. Kindt M, Soeter M, Vervliet B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience*. 15 Fev 2009 [Acesso em: 12 set 2019]; 12: 256–258. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nn.2271>
10. Debiec J, Ledoux JE. Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockage in the amygdala. *Neuroscience*. 2004 [Acesso em: 13 set 2019]; 129(2): 267-72. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.018>

11. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm.* Dez 2008 [Acesso em: 4 nov 2019];17(4):758-764. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>
12. Ercole FF, Melo LS, Alcoforado CL. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *REME Rev Min Enferm.* 2014 [Acesso em: 4 nov 2019];18(1):9-12. Disponível em <https://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904>
13. Grupo Anima Educação. Manual de Revisão Bibliográfica Sistemática Integrativa: a Pesquisa Baseada em Evidências. Belo Horizonte. 2014 [Acesso em: 12 out 2019]; Disponível em: http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistematica-integrativa.pdf
14. Clark HD, Wells GA, Huët C, McAlister FA, Salmi LR, Fergusson D, et al. Assessing the quality of randomized trials: reliability of the Jadad Scale. *Controll Clin Trials.* Out 1999 [Acesso em: 10 out 2019]; 20(5):448-52. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(99\)00026-4](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(99)00026-4)
15. Brunet A, Saumier D, Liu A, Streiner DL, Tremblay J, Pitman JK. Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Amer Jour of Psych.* 12 jan 2018 [Acesso em: 10 out 2019]; 175(5): 427-433. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050481>
16. Cohen H, Kaplan Z, Koresh O, Matar MA, Geva AB, Zohar J. Early post-stressor intervention with propranolol is ineffective in preventing posttraumatic stress responses in an animal model for PTSD. *Eur Neuropsychopharmacol.* Mar 2011 [Acesso em 10 out 2019]; 21(3): 230-40. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.11.011>
17. Hoge EA, Worthington JJ, Nagurney JT, Chang Y, Kay EB, Feterowski CM, et al. Effect of acute posttrauma propranolol on PTSD outcome and physiological responses during script-driven imagery. *CNS Neurosci Ther.* Jan 2012 [Acesso em: 10 out 2019]; 18(1): 21-27. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1755-5949.2010.00227.x>
18. Mahabir M, Ashbaugh AR, Saumier D, Tremblay J. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder. *J Affect Disord.* 01 março 2016 [Acesso em: 10 out 2019];192: 98-103. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.051>
19. Ronzoni G, Del Arco A, Mora F, Segovia G. Enhanced noradrenergic activity in the amygdala contributes to hyperarousal in an animal model of PTSD. *Psychoneuroendocrinology.* Agosto 2016 [Acesso em: 10 out 2019]; 70:1-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.04.018>

20. Villain H, Benkahoul A, Birmes P, Ferry B, Roullet P. Influence of early stress on memory reconsolidation: Implications for post-traumatic stress disorder treatment. PLoS One. 19 Janeiro 2018 [Acesso em: 10 out 2019]; 13(1):e0191563. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774817/>
21. Silva ACO, Nardi AE, Horowitz M. Versão Brasileira da Impact of Event Scale (IES): tradução e adaptação transcultural. Rev Psiquiatr Rio Gd Sul. 02 junho 2010 [Acesso em: 04 nov 2019]; 32(3): 86-93. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rprs/v32n3/v32n3a05.pdf>

Tabela 1. Disposição dos artigos integrados na revisão de acordo com autor, objetivo, variáveis, método e principais resultados.

Autor	Objetivos	Variáveis	Método	Principais Resultados
Brunet et al[15]	Avaliar se há redução dos sintomas de TEPT com base nas escalas PCL-S e CAPS utilizando o propranolol antes da reativação da memória.	Escore nas escalas CAPS e PCL-S.	População: pacientes que sofrem de TEPT por pelo menos 6 meses consecutivos. Amostra: 60 indivíduos (18 - 65 anos). Dose: 0.67 mg/kg de propranolol de ação rápida e mais 1 mg/kg de propranolol longa duração. Teste clínico randomizado, controlado, duplo cego. Com sessão de triagem, fase de seis semanas de tratamento, avaliação pós-tratamento e acompanhamento por seis meses.	Redução dos sintomas do grupo propranolol com as escalas em relação às escalas CAPS e PCL-S ($p < 0.001$). O tamanho do efeito (Cohen's D) na intenção de tratar e por protocolo, respectivamente, foi de 1.76 e 1.64.
Cohen et al[16]	Avaliar o efeito do propranolol e nadolol administrado imediatamente após a exposição ao estressor na tarefa de reconhecimento de objetos de 24 horas em ratos.	Batimento cardíaco, tarefa de memória não espacial, labirinto em cruz elevado; resposta de sobressalto acústica.	População: Ratos Sprague-Dawley. Amostra: 159 ratos (adulto e macho). Dose: dose única, de 10 ou 15 mg/kg de propranolol; Nadolol 20 ou 30 mg/kg	Não foram encontradas diferenças entre os grupos.
Hoge et al[17]	Avaliar a eficácia do propranolol usado antes da instalação do desenvolvimento do quadro de TEPT.	Frequência cardíaca, condutividade e da pele e eletromiograma do músculo lateral esquerdo frontalis.	População: Pacientes que estivessem dentro dos critérios do DSM-IV PTSD. Amostra: 41 participantes (homens e mulheres entre 18 e 65 anos). Dose: 240 mg/dia por 19 dias. Os pacientes tomaram doses de propranolol de longa duração por 19 dias e avaliados com a escala CAPS na 4 ^o e 12 ^o semana.	A análise de subgrupos <i>post-hoc</i> mostrou que em pacientes com elevada aderência ao tratamento, na avaliação da quinta semana, a reatividade fisiológica durante o script dirigido de imagens foi significativamente menor nos sujeitos do grupo propranolol que no grupo placebo. Não foram encontradas outras diferenças entre os grupos.
Mahabir et al[18]	Avaliar o impacto do propranolol na função cognitiva	Pressão arterial, frequência	População: Indivíduos com sintomas de TEPT entre 3 e 12 anos.	A frequência cardíaca e pressão diastólica e sistólica reduziram significativamente

	em pacientes com TEPT crônico.	cardíaca e desempenho cognitivo e severidade dos sintomas.	Amostra: 41 sujeitos (30 mulheres) com a idade média 45.2 ± 10.7 para o grupo propranolol e 41.7 ± 12.5 para grupo placebo. Dose: única de 1mg/kg. Teste clínico randomizado duplo cego. Os indivíduos foram avaliados quanto aos sintomas de TEPT pelas escalas IES, WAIS-III e CAPS.	($t_{38} = -4.56, p = 0.0001$; $t_{37} = -2.89, p = 0.017$; $t_{37} = -2.55, p = 0.014$). Na severidade dos sintomas houve diferença apenas dentro do grupo. Entre os grupos não houve diferença significativa.
Ronzoni et al[19]	O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito das injeções de propranolol na amígdala na perspectiva de mudança da reatividade à novidade produzida pelo choque inescapável.	Choque inescapável; reatividade à novidade; salto e locomoção.	População: Ratos Wistar Amostra: 45 machos Dose: 0.1µg; 0.5µg; 1.5 µg. Realizado um teste clínico.	Efeito do choque inescapável nas patas induziu a redução da atividade exploratória horizontal ($F_{(1,17)} = 92.94, p < 0.001$) e vertical ($F_{(1,17)} = 20.76, p < 0.001$) e aumentou a concentração de noradrenalina na amígdala do grupo de choque nas patas ($212.84 \pm 13.72\%, F_{(1,19)} = 27.48, P < 0.001$), mas não no grupo controle ($127.33 \pm 2.67\%, F_{(1,19)} = 1.21, p = 0.29$). O efeito do propranolol 0.5 µg foi significativo em neutralizar a redução da locomoção horizontal ($F_{(1,29)} = 19.36, p < 0.001$) e vertical ($F_{(1,28)} = 8.50, p = 0.007$).
Villain et al[20]	Avaliar: o paradigma criado pelo autor, “city-like”; o bloqueio do sistema noradrenérgico do propranolol durante a reconsolidação da memória em ratas; também o efeito do mesmo no estresse pré e pós-natal; o propranolol no teste de condicionamento do medo e o efeito do propranolol em condição de não estresse.	Sem estresse, estresse; pós-natal; estresse pré-natal.	População: Ratos Amostra: 190 fêmeas Dose: 10mg/kg O estudo propôs uma nova abordagem de teste comportamental, “city-like”, estabelecendo um novo modelo animal de TEPT. A medicação foi injetada logo após a reativação da memória traumática.	Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de uso do propranolol.

Figura 1. Fluxograma da seleção amostral dos estudos incluídos na Revisão Integrativa. Brasília, 2019.

