

USO DO PROPRANOLOL DE AÇÃO PROLONGADA EM 40 PACIENTES COM TREMOR ESSENCIAL E VIRGENS DE TRATAMENTO

Um ensaio clínico não controlado

André R. Troiano³, Hélio A.G. Teive¹, Giórgio B. Fabiani²,
Jorge A.A. Zavala³, Daniel S. Sá³, Francisco M.B. Germiniani³,
Carlos Henrique F. Camargo³, Lineu C. Werneck⁴

RESUMO - O tremor essencial (TE) é o distúrbio do movimento mais frequente. Entre os tratamentos de primeira escolha está o uso de beta-bloqueadores. O objetivo deste trabalho é relatar os resultados do uso de propranolol de ação prolongada (PAP) em 40 pacientes com TE e virgens de tratamentos anteriores. *Método:* 40 pacientes com TE foram submetidos a um protocolo de avaliação pré-estabelecido em que constavam escalas de classificação para o tremor e escalas de avaliação da severidade do tremor. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação inicial e após 1 mês de tratamento. *Resultados:* com relação ao tipo de tremor, 36 pacientes (90% do total) tinham o tipo 2; os tipos 3 e 4 ocorreram em dois pacientes cada (10% do total). Houve história familiar de tremor em 25 casos (62,5%). A média de idade dos pacientes foi 43,1 anos e a média de idade de início dos sintomas foi 27,4 anos. Dos 40 indivíduos avaliados, 33 ou 82,5% apresentaram algum grau de melhora com PAP; em 52,5% a melhora foi considerada ótima ou boa. *Conclusão:* o PAP mostrou ser uma medicação adequada para o tratamento do TE nesta amostra de 40 pacientes avaliados.

PALAVRAS-CHAVE: tremor essencial, tratamento, propranolol de ação prolongada.

Clinical response to long action propranolol in 40 patients diagnosed with essential tremor with no previous treatment: an open, non-controlled study

ABSTRACT - Essential tremor (ET) is the most common movement disorder and betablockers are still considered the first line of treatment. The aim of our study is to report the clinical response to long action propranolol (LAP) of 40 patients diagnosed with essential tremor with no previous treatment. *Method:* 40 patients with ET were evaluated with rating scales for severity of tremor and clinical classification of ET. All patients were evaluated at least twice, at enrollment and one month after starting treatment. *Results:* thirty-six patients (90%) had type 2 ET and types 3 and 4 occurred in two patients each (10%). Familiar history was positive in 25 patients (62.5%). Mean age at first evaluation was 43.1 years and mean age at onset was 27.4 years. Of all patients, 33 (82.5%) had some degree of benefit and in 52,5% this benefit was either good or excellent. *Conclusion:* LAP seems to be a good treatment option for ET in our series of 40 patients.

KEY WORDS: essential tremor, treatment, long action propranolol.

O tremor essencial (TE) é o distúrbio do movimento mais freqüente, afetando de 0,08 a 220 indivíduos por 1000 habitantes, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados, com prevalência de até 5% da população após os 40 anos de idade¹. Esta condição pode ser classificada como hereditária ou esporádica. Estudos genéticos de análise de li-

gação têm demonstrado pelo menos dois *loci* que podem estar implicados na gênese do TE nas suas formas autossômicas dominantes; os principais genes candidatos localizar-se-iam em 3q13² e 2p22-25³. Entretanto, a fisiopatologia do TE não está ainda bem estabelecida. Várias estruturas cerebrais têm sido implicadas na gênese do TE, parecendo

Setor de Distúrbios do Movimento, Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) Curitiba PR, Brasil: ¹Professor Assistente de Neurologia, UFPR; ²Neurologista; ³Médico-Residente de Neurologia; ⁴Professor Titular de Neurologia, UFPR.

Recebido 11 Junho 2003, recebido na forma final 9 Setembro 2003. Aceito 7 Outubro 2003.

Dr. Hélio Teive - Rua General Carneiro 1103/102 - 80060-150 Curitiba PR - Brasil. E-mail: hagteive@mps.com.br

a oliva inferior e particularmente o cerebelo ter papel fundamental, segundo estudos de neuro-imagem funcional⁴.

Apesar dos avanços no tratamento neurocirúrgico do TE, o tratamento clínico não tem contado com medicamentos mais eficazes do que os tradicionalmente indicados, o propranolol e a primidona^{5,6}. O uso dos beta-bloqueadores no tratamento do TE é a principal arma terapêutica para grande número de pacientes⁵⁻⁷. Entretanto, poucos estudos descreveram o uso do propranolol de ação prolongada (PAP).

O objetivo deste trabalho é relatar os nossos resultados com o uso do PAP em 40 pacientes com TE e virgens de tratamentos anteriores.

MÉTODOS

No Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da UFPR, identificamos 55 indivíduos com diagnóstico de TE sem história de tratamento prévio para esta condição. Para o diagnóstico de TE foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: 1- tremor postural ou cinético, simétrico, bilateral, envolvendo as mãos, antebraços, que é visível e persistente; 2- tremor de cabeça isolado ou associado, sem haver postura anormal. Os critérios de exclusão foram: 1-presença de outros sinais neurológicos anormais, como distonia (caracterizando o chamado tremor distônico, não se excluindo casos de TE associado a distonia); 2-presença de causas conhecidas de tremor fisiológico exacerbado, como drogas tremorogênicas; 3- evidência clínica de tremor psicogênico; 4- início súbito e/ou deterioração passo a passo; 5-presença de tremor ortostático primário; 6-presença de tremor de voz isolado; 7-tremores tipo tarefa-específico e posição específico isolados, como tremores ocupacionais e de escrita; 8-presença de tremor de queixo ou de língua isolados; 9-tremor de pernas isolado⁸.

De acordo com o Consensus Statement of the Movement Disorders Society on Tremor, publicado em 1998, a definição de tremor seria a de um movimento involuntário oscilatório, rítmico de uma parte do corpo. O tremor de repouso é definido como aquele que ocorre em uma parte do corpo que não é voluntariamente ativada e é completamente suportada contra a gravidade (o paciente é avaliado sentado com os braços relaxados). O tremor de ação (produzido pela contração voluntária do músculo) pode ser subdividido em postural, cinético (simples e intencional), tarefa específico e isométrico. O tremor postural é avaliado com o paciente sentado ou em pé, com os braços estendidos e com a utilização da manobra de esgrima. O tremor cinético simples pode ser testado durante os movimentos de flexão/ extensão das mãos, e o tremor intencional através da manobra de index-naso ou dedo-dedo^{9,10}. Testes adicionais para a avaliação de tremor que podem ser utilizados são a tarefa

de escrever uma sentença e a de desenhar uma espiral⁸. O sinal de Froment, que pode ser encontrado em pacientes com TE, é definido como o aumento da resistência ao movimento passivo de um membro sobre uma articulação, que pode ser detectado especificamente quando existe atividade voluntária de outra parte do corpo^{8,11}.

Os pacientes com TE foram submetidos a protocolo de avaliação pré-estabelecido (aprovado pela Comissão de Ética do HC-UFPR) em que constavam:

- Anamnese e exame físico geral e neurológico com exame de tremor segundo as manobras acima referidas;
- Escala de classificação clínica para os tremores posturais. Nesta escala, proposta por Marsden e colaboradores, faz-se divisão entre 4 tipos de tremor. São estes: *tipo I* - tremor fisiológico exacerbado; *tipo II* - tremor essencial familiar, com boa resposta ao tratamento com β -bloqueadores; *tipo III* - tremor grave não-familiar, com má resposta ao tratamento farmacológico e *tipo IV* - tremor sintomático associado a outras condições neurológicas, como distonia, e polineuropatia^{12,13};
- Escala de avaliação da gravidade do tremor, descrita por Bain e colaboradores, que pode ser aplicada para tremor da cabeça ou dos membros, graduada de 0 a 10. Nesta escala validada, zero descreve a ausência de tremor e 10 os abalos mais intensos. Valores intermediários são: 1-3: tremor leve; 4-6: moderado; 7-9: tremor grave^{14,15}. Foi considerada melhora ótima a regressão de 3 graus na tabela inicial de avaliação do tremor, melhora boa a regressão de 2 graus, enquanto a diminuição em 1 grau a partir da primeira avaliação correspondeu a melhora discreta.
- Avaliação da escrita e desenhos da espiral de Arquimedes e da linha ondulada.
- Os principais itens avaliados foram: gênero, idade dos pacientes, idade de início dos sintomas, história familiar de tremor, melhora do tremor com o uso de álcool, localização do tremor, tipo de tremor, fatores de piora do tremor e duração de efeito do PAP.

Este protocolo foi igualmente aplicado pré-tratamento e no período de 30 dias após o início.

O PAP foi fornecido aos pacientes de forma gratuita, através de doação do laboratório Wyeth em cápsulas de 80 e 160 mg (Rebaten). Foi realizado aumento lentamente progressivo de dose até 320 mg ao dia, ou dose suficiente para controle do tremor (160 mg ou 240 mg ao dia), sem o aparecimento de efeitos colaterais incapacitantes. Fez-se controle clínico dos pacientes com medida de pressão arterial (com pacientes em posição sentada e em pé) e de pulso periférico. Foram registrados os efeitos colaterais que, quando importantes, implicavam na suspensão da medicação.

Tabela 1. Tipo de tremor apresentado à avaliação inicial, distribuído segundo o grau de melhora obtida no tratamento com PAP.

Tipo de tremor	Melhora ótima	Melhora boa	Melhora discreta	Sem melhora
Tipo 1 (n=0)	-	-	-	-
Tipo 2 (n=36)	04	15	10	07
Tipo 3 (n=2)	-	-	02	-
Tipo 4 (n=2)	02	-	-	-

Foram excluídos do protocolo portadores de insuficiência cardíaca congestiva, asma, diabetes mellitus, doença arterial periférica e depressão. Também foram excluídos do estudo pacientes com dúvidas entre o diagnóstico de TE e parkinsonismo, além daqueles nos quais outros sinais neurológicos eram evidentes ao exame.

Do total de 55 pacientes com TE que iniciaram o tratamento, 15 foram excluídos por não seguirem adequadamente o tratamento preconizado ou por apresentarem efeitos colaterais adversos importantes e incapacitantes.

Do total de 40 pacientes em uso de PAP, 30 utilizaram a dose de 320 mg/dia no período estudado de 30 dias, 5 pacientes utilizaram 240 mg/dia e 5 pacientes utilizaram 160 mg ao dia.

RESULTADOS

Foram avaliados 40 pacientes sendo 15 do gênero masculino e 25 do feminino. A maioria (n=38) dos pacientes era destra, um era canhoto e um ambidestro. A média de idade dos pacientes foi de 43,1 anos e a média de idade início dos sintomas foi de 27,4 anos. Havia história familiar desta condição em 25 casos (62,5%). Em 33 pacientes (82,5%), o uso de álcool não melhorava os sintomas ou os pacientes não sabiam informar sobre esta associação. Em 7 casos (17,5%) o álcool aparecia como importante fator de alívio. Com relação ao tipo de tremor, 36 pacientes (90% do total) tinham o tipo 2, ao passo que os tipos 3 e 4 foram encontrados em dois pacientes cada (10% do total) (Tabela 1).

Em 11 pacientes (27,5%), encontramos o sinal de Froment uni ou bilateral. Quanto à localização, 39 pacientes (97,5%) tinham sintomas nos membros superiores, 9 pacientes (22,5) nos membros inferiores e 17 pacientes (42,5%) apresentavam algum tipo de tremor cefálico. O tremor de ação esteve presente em 26 casos (65%), o tremor posicional em 26 casos (65%) e o tremor de repouso em 9 casos (22,5).

Os principais fatores de piora foram: ansiedade e estresse emocional em 36 pacientes (90%) e fadiga em 23 (57,5%). De forma geral, ocorreu melhora do tremor em 82,5% dos casos; melhora

considerada ótima ou boa foi observada em 52,5% dos casos. Nos pacientes com tremor tipo 2, em 29 indivíduos (80,5%) houve algum grau de melhora, sendo a melhora considerada ótima ou boa em 47,5% dos pacientes. Em 7 pacientes (19,5%) não houve resposta ao tratamento. Os dados relativos ao tipo de tremor e a resposta ao tratamento encontram-se resumidos na Tabela 1. Os pacientes com TE responsivo ao tratamento e que estavam em uso de PAP na dose de 160mg ao dia apresentavam, em média, cerca de 10,6 horas de melhora do tremor. Naqueles que utilizaram a dose de 240mg/dia, a melhora foi de 8 horas; nas que usavam 320 mg/dia, a duração média foi de 9,6 horas.

DISCUSSÃO

O tratamento do TE envolve abordagens clínicas e cirúrgicas. O arsenal de terapia medicamentosa tem sido expandido à medida que novas medicações são testadas. Fármacos submetidos a estudos com diferentes números de pacientes e graus variáveis de randomização incluem os benzodiazepínicos¹⁶, a gabapentina¹⁷, inibidores da anidrase carbônica¹⁸, clozapina¹⁹, flunarizina²⁰, nimodipina²¹, clonidina²², teofilina²³ e mirtazapina²⁴. Não obstante, o propranolol e a primidona permanecem como primeira linha de tratamento devido a sua relativa eficácia, baixo custo e perfil de efeitos colaterais amplamente reconhecido^{5,6}. O tratamento com toxina botulínica foi intensamente avaliado em pacientes portadores de distonias, e a extensão de seu uso aos tremores tem demonstrado resultados satisfatórios no controle do tremor de cabeça (essencial, distônico ou secundário a doença cerebrovascular), das mãos, vocal e palatal^{25,26}.

Dentre os β -bloqueadores, o propranolol é a medicação mais utilizada no tratamento do TE. São relatados com menor frequência o uso de metoprolol, atenolol e nadolol, mas o propranolol permanece como droga de referência em relação à qual todos os outros bloqueadores β -adrenérgicos

devem ser comparados⁵⁻⁷. Acredita-se que o efeito tremorolítico do propranolol se deva a bloqueio de β_2 adrenorreceptores periféricos²⁷. Caracteristicamente, há melhora do tremor em 50 a 70% relativamente aos pacientes⁵, com diminuição de sua amplitude em 40 a 50% relativamente aos valores pré-tratamento⁶, sem no entanto exercer efeito sobre a frequência do tremor⁷. Os melhores efeitos são observados no TE das mãos; nos casos de tremor da cabeça, voz ou variantes como o tremor primário da escrita e predominantemente cinético, a resposta é menos consistente. Respeitadas as contraindicações relativas ao uso desta classe de medicamentos, que incluem asma, insuficiência cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, doença arterial obstrutiva periférica e bloqueios atrioventriculares graus II e III, as doses de propranolol habitualmente utilizadas vão de 60 a 320mg ao dia, geralmente acima de 120mg/dia, na dependência da tolerância do paciente a esta medicação⁵⁻⁷. Segundo Calzetti e colaboradores, mesmo os indivíduos que respondem favoravelmente ao propranolol podem necessitar de acréscimos da dose após 3 a 6 meses de tratamento contínuo, no intuito de contornar a taquifilaxia que parece surgir com a administração prolongada, e manter a eficácia similar à inicial²⁸. Seus principais efeitos colaterais em doses altas são diarreia, disfunção erétil, fadiga, fraqueza muscular, náusea, *rash* cutâneo, ganho de peso e depressão⁵. Além disso, os idosos, indivíduos em faixa etária de maior prevalência do TE, são justamente os mais propensos a não tolerarem doses progressivamente maiores deste fármaco. A apresentação mais frequentemente disponível do propranolol é a de comprimidos de 40mg, o que torna sua administração, em até 8 comprimidos ao dia, posologicamente inconveniente e de aderência improvável. Depreende-se então o *rationale* da administração em formulações de liberação prolongada.

No presente estudo, 21 pacientes (52,5% do total) tiveram melhora boa ou ótima com PAP, enquanto 7 pacientes (17,5%) não apresentaram benefício algum. Estes dados estão de acordo com aqueles previamente publicados a respeito da eficácia do propranolol de preparação comum, reduzindo a amplitude do tremor em 40 a 50% dos pacientes⁵. Mesmo com a paucidade de estudos conduzidos de forma randomizada e duplo-cega a respeito do propranolol de ação prolongada, há concordância com os dados apresentados por Cleves e Findley, seguindo os quais a formulação de ação prolongada foi igualmente eficaz em relação

à preparação comum²⁹. No que concerne ao tempo médio de ação da droga, que foi de 9,4 horas entre todas as dosagens avaliadas, há discreto prolongamento da melhora clínica em relação aos resultados de Koller e Royse³⁰, no qual o propranolol em apresentação comum e dose de 120mg atenuou o tremor por até 8h. Entretanto, a comparação não pode ser adequadamente estabelecida uma vez que neste estudo foram empregadas técnicas de acelerometria com análise espectral.

Como conclusão deste estudo com 40 pacientes, pode-se dizer que o PAP mostrou ser medicação adequada para o tratamento do TE. Do total de pacientes, 33 ou 82,5% apresentaram algum grau de melhora com o tratamento instituído. Em 6 pacientes (15% do total) a melhora foi ótima. No período pré-determinado para reavaliação, nenhum paciente abandonou o tratamento devido a efeitos colaterais intoleráveis.

Alguns pontos deste estudo que serão revistos futuramente com o propósito de solidificar nossa impressão de que o PAP poderia ser mais amplamente utilizado são: a necessidade de um grupo controle para randomização duplo-cega e a instituição de medidas objetivas, como a acelerometria, na quantificação dos tremores. Tais medidas e estudo estão em andamento. Não obstante, a presente casuística nos permite afirmar que, face à comodidade posológica e à similaridade de eficácia, o PAP é alternativa viável no tratamento do TE.

REFERÊNCIAS

- Louis ED, Ottman R, Hauser A. How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord* 1998;13:5-10.
- Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nature Genet* 1997;17:84-87.
- Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997;12:859-864.
- Pagan FL, Butman JA, Dambrosia JM, Hallet M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 2003;60:1344-1347.
- Koller WC, Hristova A, Brin M. Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology* 2000;54(Suppl 4):S30-S38.
- Calzetti S, Perucca E. The pharmacological management of essential tremor. In Findley LJ, Koller WC (eds). *Handbook of tremor disorders*. New York: Marcel Dekker 1995.
- Teravainen H, Fogelholm R, Larsen A. Effect of propranolol on essential tremor. *Neurology* 1976;26:27-30.
- Deuschl G, Bain PG, Brin M, Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the movement disorders society on tremor. *Mov Disord* 1998;13:2-23.
- Nicaretta DH, Pereira JS, Pimentel MLV. Tremor: adaptação de uma escala clínica. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:381-386.
- Mattos JP. Diagnóstico diferencial dos tremores. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:320-323.
- Bain PG. A combined clinical and neurophysiological approach to the study of patients with tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 69:839-844.
- Deuschl G, Zimmermann H, Genger H, Lücking CH. Physiologic clas-

- sification of essential tremor. In Findley LJ, Koller WC (eds). Handbook of tremor disorders, Inc, New York: Marcel Dekker 1995:195-208.
13. Marsden CD, Obeso JA, Rothwell JC. Benign essential tremor is not a single entity. In Yahr MD (ed). Current concepts in Parkinson's disease. Amsterdam: Excerpta Medica 1983;31-46.
 14. Bain PG, Findley LJ, Atchinson P, et al. Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:868-873.
 15. Bain PG. The clinical measurement of tremor. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):77-80.
 16. Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 1988;38:241-243.
 17. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord*. 1998;13:465-467.
 18. Muenter MD, Daube JR, Caviness JN, Miller PM. Treatment of essential tremor with methazolamide. *Mayo Clin Proc* 1991;66:991-997.
 19. Factor SA, Friedman JH. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Mov Disord* 1997;12:483-496.
 20. Curran T, Lang AE. Flunarizine in essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:460-463.
 21. Biary N, Bahou Y, Sofi MA, Thomas W, al Deeb SM. The effect of nimodipine on essential tremor. *Neurology* 1995;45:1523-1525.
 22. Koller WC, Herberster G, Cone S. Clonidine in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 1986;1:235-237.
 23. Mally J, Stone TW. Efficacy of an adenosine antagonist, theophylline, in essential tremor: comparison with placebo and propranolol. *J Neurol Sci* 1995;132:129-132.
 24. Pahwa R, Lyons KE. Mirtazapine in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2003;18:584-587.
 25. Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, Aswad A, Mordaunt J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord* 1996;11:250-256.
 26. Henderson JM, Ghika JA, Van Melle G, Haller E, Einstein R. Botulinum toxin A in non-dystonic tremors. *Eur Neurol* 1996;36:29-35.
 27. Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. Beta-adrenoreceptor antagonists in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:904-909.
 28. Calzetti S, Sasso E, Baratti M, Fava R. Clinical and computer-based assessment of long-term therapeutic efficacy of propranolol in essential tremor. *Acta Neurol Scand* 1990;81:392-396.
 29. Cleaves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:379-384.
 30. Koller WC, Royse VL. Time course of a single oral dose of propranolol in essential tremor. *Neurology* 1985;35:1494-1498.