

**NAIANE FERRAZ BANDEIRA ALVES**

**INFLUÊNCIA DA FARMACOCINÉTICA DOS BETABLOQUEADORES NA  
PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO**

**Recife – PE**

**2010**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**NAIANE FERRAZ BANDEIRA ALVES**

**INFLUÊNCIA DA FARMACOCINÉTICA DOS BETABLOQUEADORES NA  
PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa Associado de Pós-  
Graduação em Educação Física  
UPE/UEPB como requisito à obtenção  
do título de Mestre em Educação  
Física.

Área de Concentração: Saúde, Desempenho e Movimento Humano

Orientador: **Prof. Dr. GUILHERME LAURENTINO DE LIMA-FILHO**

**Recife – PE**

**2010**

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
PROGRAMA ASSOCIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA  
CURSO DE MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

A dissertação **INFLUÊNCIA DA FARMACOCINÉTICA DOS  
BETABLOQUEADORES NA PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO  
AERÓBIO**

Elaborada por **NAIANE FERRAZ BANDEIRA ALVES**

Foi julgada pela Comissão Examinadora e aprovada para obtenção do grau de  
MESTRE EM EDUCAÇÃO FÍSICA na área de concentração: Saúde,  
Desempenho e Movimento Humano, em 05 de março de 2010.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Mauro Virgílio Gomes Barros  
Coordenador do Programa Associado de Pós-  
Graduação em Educação Física UPE/ESEF

---

Prof. Dr. Manoel da Cunha Costa  
UPE/ESEF

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Teresa Janssem de Almeida Catanho  
UFPE/CCB

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simey de Souza Leão Pereira Magnata  
UFPE/CAV

## **Agradecimentos**

Ao meu Orientador, Prof. Dr. Guilherme Laurentino de Lima-Filho, pelo prestativo acompanhamento nas orientações e pela sua competente orientação para a realização desse estudo;

À minha família por me acompanhar em toda minha trajetória me ajudando e me incentivando sempre que preciso;

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pela concessão de bolsa de pesquisa.

Aos meus amigos especiais, Suênia Karla Pacheco Porpino, Aline de Freitas Brito, Thereza Karolina da Nóbrega, Iana Raffaella S. Silva e Rômulo José Dantas Medeiros pela grande amizade e colaboração sempre manifestadas;

A todos os participantes do Projeto “Prescrição de exercícios físicos para os pacientes hipertensos atendidos no ambulatório do HULW”, pela voluntária contribuição para a realização deste trabalho e, em especial, ao Professor Dr. Alexandre Sérgio Silva, coordenador do projeto, que me incentivou a dar os primeiros passos na área da pesquisa;

Enfim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste estudo.

## RESUMO

ALVES, N.F.B. Influência da farmacocinética dos betabloqueadores na prescrição de exercício físico aeróbio. Dissertação de Mestrado – Escola Superior de Educação Física/ Universidade de Pernambuco/ Universidade Federal da Paraíba. Recife, 2010, 71p.

Pacientes tratados com fármacos betabloqueadores (BB) apresentam uma importante redução da frequência cardíaca (FC) em repouso e durante o exercício físico. Este efeito cronotrópico negativo dos BB pode apresentar magnitude diferente de acordo com sua farmacocinética, de maneira que implica em mudanças na prescrição do exercício físico para pacientes hipertensos. O objetivo desse estudo foi investigar a influência da farmacocinética dos BB na FC e na atividade autonômica ao exercício físico em adultos hipertensos. Três grupos (atenolol, enalapril e controle) realizaram duas sessões de exercício em cicloergômetro. A sessão I ocorreu após duas horas da administração do fármaco e a sessão II foi realizada 23 horas após a administração do fármaco. O exame de eletrocardiograma foi realizado durante o repouso, o exercício e pós-exercício. Para análise dos dados, aplicou-se o teste de ANOVA e o teste *t-student* ( $p < 0.05$ ). A FC, durante o exercício físico, foi 10,6% menor na sessão I, quando comparado com a sessão II do grupo atenolol. Quando foi realizado as análises intra-grupos, constatou-se que na sessão I, a FC de exercício do grupo atenolol foi menor do que as do grupo enalapril e controle. Não se observou diferenças nos componentes de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF) entre as duas sessões e entre os três grupos. Observou-se que o grupo atenolol apresentou um balanço autonômico de repouso (BF/AF) significativamente menor em comparação com o grupo controle na sessão I, mas não se apresentou diferente no enalapril. Na sessão II a razão BF/AF não apresentou diferenças significativas entre os grupos. Os resultados confirmam o efeito cronotrópico negativo dos BB em hipertensos, no entanto, não ocorreram alterações significativas na atividade autonômica durante o exercício, o que sugere que outros mecanismos podem estar contribuindo para menor frequência cardíaca dos hipertensos.

**Palavras-chave:** atenolol; betabloqueadores; frequência cardíaca; hipertensão

## **ABSTRACT**

ALVES, N.F.B. Beta-blockers pharmacokinetics influence in the prescription of aerobic exercise. Master Thesis – Escola Superior de Educação Física/ Universidade de Pernambuco/ Universidade Federal da Paraíba. Recife, 2010, 71p.

Patients treated with beta-blockers show an important reduction in heart rate at rest and during exercise. The negative chronotropic effect of beta-blockers may have a different magnitude according to its pharmacokinetics, in a way that would imply changes in the prescription of exercises to hypertensive patients. The purpose of this study was to investigate the influence of the beta-blockers' pharmacokinetics on hypertensive adults heart rate and on their autonomic activity during exercise. Three groups (atenolol, enalapril and control) performed two exercise sessions on a cycloergometer. Session I was performed two hours after the administration of the medication and session II was performed 23 hours after the administration of the medication. ECG was recorded at rest, during exercise and post-exercise. ANOVA and Student T test ( $p < 0.05$ ) were applied. HR at rest in atenolol was lower than in enalapril in Session I, but presented no difference in control. In atenolol, HR during exercise was 10.6 % lower in Session I than in Session II. No differences between both sessions and between the three groups were observed in low-(LF) and high frequency (HF) components of spectral analysis. In Session I, atenolol showed significantly lower resting autonomic balance (LR/HR) than control, but it was similar in enalapril. In Session II, LR/HR ratio was not significant between the three groups. Those results confirm the negative chronotropic effect of beta-blockers. However, there were no significant changes in autonomic activity during exercise, suggesting that other mechanisms may be contributing to the lower heart rate in these patients.

**Keywords: atenolol; beta-blockers; heart rate; hypertension**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1:</b> Protocolo Experimental para a sessão I e II	32
<b>Figura 2:</b> Frequência Cardíaca durante exercício para os grupos estudados	37
<b>Figura 3:</b> Percepção Subjetiva de Esforço nas sessões I e II, para os grupos estudados.	38
<b>Figura 4:</b> Pressão sanguínea sistólica (mmHg) no repouso (painel A), aos 20 minutos de exercício (painel B), aos 40 minutos de exercício (painel C) e no pós-exercício (painel D).	39

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Meia vida plasmática e concentração máxima dos principais betabloqueadores	24
<b>Tabela 2:</b> Características antropométricas e a frequência cardíaca (FC), em repouso dos grupos estudados.	36
<b>Tabela 3:</b> Valores dos componentes espectrais de baixa frequência em unidade normalizada (BFun), alta frequência em unidade normalizada (AFun) e balanço autonômico (BF/AF) no estado de repouso.	40
<b>Tabela 4:</b> Componentes espectrais de baixa frequência em unidade normalizada (BFun), alta frequência em unidade normalizada (AFun) e balanço autonômico (BF/AF) durante o exercício.	41
<b>Tabela 5:</b> Componentes espectrais (un) de baixa frequência (BF), alta frequência (AF) e balanço autonômico (BF/AF) aos 20 minutos de recuperação.	41

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>11</b>
2.1 Objetivo Geral	11
2.2 Objetivos Específicos	11
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>12</b>
3.1 Classes de Fármacos Anti-Hipertensivos	12
3.2 Betabloqueadores Adrenérgicos	18
3.3 Interação dos Betabloqueadores no Exercício Físico	21
3.4 Propriedades Farmacocinéticas dos Betabloqueadores	23
3.5 Prescrição de Exercício Físico para Hipertensos que Utilizam Betabloqueador	24
3.6 Percepção Subjetiva de Esforço (Escala de Borg)	26
3.7 Modulação Autonômica da Frequência Cardíaca	27
<b>4. METODOLOGIA</b>	<b>30</b>
4.1 Caracterização da Pesquisa	30
4.2 População e Amostra	30
4.3 Aspectos Éticos	31
4.4 Procedimentos Metodológicos	31
4.4.2 Eletrocardiograma	32
4.4.3 Avaliação do Controle Autonômico	33
4.4.4 Protocolo do Exercício Físico	34
4.4.5 Avaliação da Pressão Sanguínea	34
4.5 Análise Estatística	35
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>36</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b>	<b>42</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b>	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>47</b>
<b>APÊNDICE</b>	<b>60</b>
<b>ANEXO</b>	<b>64</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O tratamento das doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial, envolve tanto o tratamento farmacológico quanto o não-farmacológico. No que diz respeito à terapia farmacológica, existem muitas classes de anti-hipertensivos com mecanismos de ação diversos, como, por exemplo, os diuréticos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os antagonistas do receptor da angiotensina, os betabloqueadores e os agonistas alfa centrais (Nogueira, 2000). Já no tratamento não-farmacológico a adoção de um estilo de vida saudável, principalmente, a prática regular de exercícios físicos vêm sendo o mais recomendado (BASTER e BASTERBROKS, 2005; ISRAILI; HERNANDEZ-HERNANDEZ; VALASCO, 2007)

Do ponto de vista da interação medicamentosa com o exercício físico, uma dessas classes de anti-hipertensivos é de particular interesse, porque promovem repercussões que interferem na resposta cardiovascular ao exercício. Os betabloqueadores (BB) antagonizam, competitivamente, com a noradrenalina pelos receptores  $\beta$  (Stoschitzky et al., 2001). Este mecanismo de ação resulta em um cronotropismo e inotropismo negativos e, conseqüentemente, na diminuição da pressão sanguínea (Batlouni e Albuquerque, 2000). A redução da frequência cardíaca (FC) e do débito cardíaco (DC) induzido pela administração aguda de BB diminui a tolerância ao exercício físico, por meio de um menor consumo de oxigênio (KAISER, 1984; TESCH, 1985; KAISER et al., 1986).

A literatura expõe poucos estudos que investigam as possíveis modificações na prescrição do exercício para hipertensos em uso de BB. Dentre esses estudos, Passaro e Godoy (1996) apresentaram uma equação de correção da frequência cardíaca de treinamento e Vanzelli et al., (2005) propuseram um teste ergométrico sob o efeito do medicamento para adequar a prescrição do exercício físico.

Alguns problemas persistem diante dessas duas alternativas para a prescrição do exercício em pacientes que fazem uso de BB. A equação proposta por Passaro e Godoy (1996) foi estudada uma única vez e não

existem estudos de validação desta equação. Além disso, essa equação de correção, que foi sugerida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), quanto ao teste ergométrico sob o efeito do BB, não considera a influência da farmacocinética desse fármaco. Consequentemente, não considera o tempo decorrido entre a administração do BB e o momento que o sujeito hipertenso elege para realizar o exercício físico. Ou seja, a magnitude do efeito cronotrópico negativo pode variar ao longo do dia, visto que, conforme a cinética do BB, seu pico de concentração é alcançado com cerca de uma hora após a ingestão do fármaco e a sua meia-vida plasmática varia de uma a seis horas (Wadworth; Murdoch; Brogden, 1991; Couto, 1998). Isto significa que, dependendo da hora em que o indivíduo for realizar a atividade física, a prescrição com a utilização da equação ou pelo teste ergométrico sob efeito do BB poderá estar sendo equivocada.

Estudos precedentes investigaram os efeitos deste fármaco apenas sobre a frequência cardíaca. Atualmente dispõe-se de outros métodos para investigar a resposta cronotrópica negativa causada pelo uso de BB. Nesse sentido, a análise espectral tem sido bastante utilizada como um meio de investigação da atividade nervosa autonômica, que é a principal reguladora da frequência cardíaca. Desse modo, é importante que estudos passem a analisar os efeitos deste fármaco, não só diretamente sobre a frequência cardíaca, mas também sobre o seu mecanismo regulador – atividade nervosa autonômica.

Diante dessas considerações, o objetivo deste estudo foi investigar a influência da farmacocinética dos betabloqueadores na resposta da frequência cardíaca e na atividade autonômica ao exercício físico em adultos hipertensos. Especificamente, estas variáveis (frequência cardíaca e atividade autonômica) foram analisadas dentro e fora da meia vida plasmática destes fármacos, para que pudessem ser investigadas as possíveis diferenças nas respostas cardiovasculares.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Investigar a influência da farmacocinética dos betabloqueadores na frequência cardíaca e na atividade autonômica ao exercício físico em adultos hipertensos;

### 2.2 Objetivos Específicos

Verificar a resposta da frequência cardíaca, da atividade autonômica e percepção subjetiva de esforço ao exercício:

- a) No período de concentração plasmática máxima
- b) Após o período de meia vida plasmática do atenolol

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Classes de Fármacos Anti-Hipertensivos

Na hipertensão arterial (HA), os mecanismos de controle da pressão sanguínea (PS), como os humorais, os metabólicos e os neurais, encontram-se comumente alterados nos indivíduos. Diante disso, atualmente, existem várias classes de anti-hipertensivos desenvolvidos de maneira que atuassem sobre estes mecanismos de controle da PS. Entre essas classes, encontram-se os diuréticos, os alfa centrais, os bloqueadores alfa-adrenérgicos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os vasodilatadores diretos, os bloqueadores dos canais de cálcio, os agonistas dos receptores da Angiotensina (AT1) e betabloqueadores (HANG et al, 2007; NOGUEIRA, 2000).

Um dos primeiros tratamentos medicamentosos para o controle da hipertensão arterial foi realizado com os diuréticos salutéricos. Depois surgiram fármacos bloqueadores glanglionares para obstruir a liberação de catecolaminas e acetilcolina. Porém, esses primeiros fármacos apresentavam muitos efeitos colaterais e assim, com novos estudos, foram aparecendo medicamentos mais específicos para cada situação e com efeitos colaterais menos intensos (RAMOS, 1998).

Do ponto de vista da interação entre o exercício físico e estes fármacos, algumas classes apresentam um maior impacto no desempenho físico dos indivíduos, enquanto outras não interferem significativamente. A classe dos betabloqueadores representa um dos anti-hipertensivos de maior impacto ao desempenho durante o exercício, pois promovem repercussões que interferem na resposta cardiovascular (Gordon e Duncan, 1993; Wonisch et al., 2003; Vanzelli et al., 2005). Nesse sentido, os betabloqueadores são um dos fármacos mais estudados no que diz respeito à interação entre anti-hipertensivos, exercício físico e sua respectiva prescrição.

### 3.1.1 Diuréticos

Os anti-hipertensivos diuréticos atuam diminuindo o volume extracelular, pelo mecanismo da estimulação da diurese nas primeiras semanas de administração e estabilizando-se devido a mecanismos humorais e intrarenal (Vallejo, 1997). Depois, sua ação hipotensora se dá, principalmente, pela diminuição da resistência vascular (Couto, 1998). Um mecanismo comum a todos os diuréticos é sua ação natriurética, ou seja, a diminuição de sódio (Na<sup>+</sup>) corporal total (Hang et al., 2007; Nigro e Fortes, 2005). Por seu custo baixo, é um anti-hipertensivo bastante utilizado, principalmente no hipertenso obeso. Estes fármacos apresentam como efeitos colaterais a hipocalcemia e a resistência à insulina (FRANCISCHETTI; FAGUNDES; LAMAS, 1990; OIGMAN, 1996).

Os diuréticos mais conhecidos são os tiazídicos, como a hidroclorotiazida e o diidroclorotiazida. Esses fármacos são mais eficazes quando acompanhados de uma dieta hipossódica. Os diuréticos de alça, como a furosemida, são mais indicados para pacientes com insuficiência renal (Nigro e Fortes, 2005). A meia vida plasmática de diuréticos, como a hidroclorotiazida é de 8 horas em média e sua concentração plasmática máxima é atingida após uma, duas ou até cinco horas (COUTO, 1998).

O uso de diurético não promove grandes influências no desempenho físico ao exercício. A hipocalcemia é o efeito colateral que mais chama atenção nos diuréticos. Durante o exercício, essa baixa concentração sérica de potássio pode causar câibras e até necrose muscular. Nesse sentido, recomenda-se que hipertensos ativos que façam uso de diuréticos tiazídicos e diuréticos inibidores de alça procurem nutricionistas ou médicos para receber suplementação de potássio (Thompson, 2004). No entanto, é comum que estes dois tipos de diuréticos sejam combinados com diuréticos poupadores de potássio, prevenindo a hipocalcemia e, conseqüentemente, diminuindo essa preocupação durante o exercício físico (NIGRO e FORTES, 2005).

### 3.1.2 Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

A ação anti-hipertensiva dos Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) deve-se a inibição da ação da ECA, impedindo a conversão da angiotensina I na II, que é um vasoconstritor potente (De Leo et al., 2009). Segundo Oigman (1996), a classe dos inibidores da ECA apresenta menos efeitos colaterais, sendo, portanto, um avanço na terapia farmacológica da HA. Outra característica importante dos Inibidores da ECA é a liberação de bradicinina, que apesar do seu efeito provocar tosse, esse peptídeo é um importante vasodilatador aumentando, assim, o efeito hipotensor desse fármaco (PROSTRAN et al., 1991; De LEO et al., 2009).

Os inibidores da ECA estão sendo utilizados não apenas para tratamento da hipertensão arterial, mas também, doenças como diabetes tipo II, nefropatia diabética além de outras doenças cardiovasculares. Os inibidores da ECA mais comuns são o enalapril, captopril e ramipril (Carvalho et al., 2005; De Leo et al., 2009). Quanto a sua farmacocinética, o enalapril atinge sua concentração plasmática máxima com cerca de uma hora e sua meia vida plasmática é de uma a três horas (COUTO, 1998).

As respostas ao exercício aeróbio ou anaeróbio não são reduzidas pelo uso de inibidores da ECA (Lang et al., 1997; Dickstein et al., 1995). Estudos mais recentes têm demonstrado que o uso crônico de inibidores da ECA não aumenta o desempenho ao exercício, mas pode prevenir a redução na capacidade oxidativa no músculo e, conseqüentemente, a diminuição do rendimento físico que ocorre com o aumento da idade (CARTER et al., 2004).

### 3.1.3 Bloqueadores do Receptor da Angiotensina (AT1)

Atualmente têm sido desenvolvidos fármacos que atuam em locais diferentes da via renina-angiotensina-aldosterona. Um destes medicamentos, ao invés de inibir a ECA, atua bloqueando seu receptor periférico AT1

(Carvalho et al., 2005). São bastante indicados para hipertensão com alto risco cardiovascular e indivíduos com comorbidades (PITT et al., 2000).

O losartan e o valsartan estão entre os bloqueadores do receptor da angiotensina (AT1) mais prescritos. Esses agentes anti-hipertensivos apresentam poucos efeitos colaterais e diminuem bastante o risco de eventos cerebrovasculares. Nesse sentido, os bloqueadores do receptor AT1 são indicados tanto para o tratamento da hipertensão, quanto para o da insuficiência renal e da nefropatia diabética. O losartan tem meia vida plasmática de duas a três horas (CARVALHO et al, 2005).

Assim como os inibidores da ECA, os bloqueadores do receptor AT1 não prejudicam o desempenho físico (Thompson, 2004). Um estudo, em modelo animal, relatou que o bloqueio do receptor AT1 aumentou o gasto metabólico durante uma sessão de exercício físico (Leite et al., 2007). No entanto, estudos em humanos não relatam que administração de losartan promova alterações significativas na *performance* ao exercício (Dickstein et al., 1995). Enfim, esses fármacos não causam grandes alterações durante o exercício, o que não implica em mudanças na prescrição do treinamento físico.

#### 3.1.4 Vasodilatadores Diretos

Os vasodilatadores diretos controlam a pressão sanguínea, ao diminuírem a resistência vascular periférica. São medicamentos para o uso combinado com outros anti-hipertensivos, devido às reações adversas, como reversão hídrica e taquicardia. Como exemplos, pode-se citar a hidralazina e o minoxidil, sendo que a hidralazina é um dos fármacos de primeira escolha na crise hipertensiva aguda (Weder e Erickson, 2010), que tem uma meia vida plasmática variando de duas a três horas (COUTO, 1998).

Os vasodilatadores, como ocorre com a hidralazina, podem promover aumento reflexo da frequência cardíaca e até um aumento na pressão sanguínea, durante o exercício. Essas repercussões, porém, são muito remotas. Devido essa taquicardia reflexa e, também, à retenção de líquidos,

esses fármacos não são utilizados como monoterapia. Normalmente são combinados aos diuréticos e betabloqueadores (THOMPSON, 2004).

### 3.1.5 Bloqueadores Alfa-adrenérgicos

Os bloqueadores alfa-adrenérgicos inibem os receptores alfa adrenérgicos, impedindo a ação simpática sobre os vasos sanguíneos, promovendo uma ação vasodilatadora e reduzindo a resistência vascular periférica e, dessa forma, a PS. São mais utilizados quando combinados a outros anti-hipertensivos, pois, além do controle discreto da pressão sanguínea, causam uma rápida tolerância à medicação (Oigman, 1996). A prazosina e terazosina são dois dos principais representantes desse grupo e apresentam meia vida plasmática em torno de 10 a 8 horas (OIGMAN,1996; COUTO, 1998).

Estes fármacos são excelentes para atletas e sujeitos fisicamente ativos por interferir pouco no desempenho físico e por controlar eficazmente a PS (Nadel; Fortney; Wenger, 1980). O tratamento anti-hipertensivo pelo bloqueio alfa1-adrenérgico reduz moderadamente o consumo máximo de oxigênio e na redução da capacidade física (TOMTEN et al.,1994; TOMTEN et al., 1996)

### 3.1.6 Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio são fármacos que reduzem a resistência vascular periférica por meio da diminuição de cálcio nas células musculares lisas. Esses antagonistas dos canais de cálcio são divididos em dois grupos: os não-dihidropiridínicos, como verapamil e diltiazem e os bloqueadores dihidropiridínicos, como nifedipina (Berkels et al., 2003). Como efeito colateral, esta medicação pode causar cefaléia, tontura e ainda depressão miocárdica e bloqueio atrioventricular. São uma boa opção para

aqueles pacientes cujo uso de betabloqueadores é contra-indicado, incluindo-se, nesse caso, pacientes com brocoespasmo e diabetes melitos insulino-dependente (Thompson, 2004). Quanto à sua farmacocinética, o verapamil, que é bastante utilizado, tem a meia vida plasmática variando entre três e cinco horas (COUTO, 1998).

Em pacientes hipertensos, os bloqueadores de canais de cálcio diminuem a PS sistólica e diastólica durante o exercício físico devido à diminuição da resistência periférica total (Subramanian et al., 1982). Esses anti-hipertensivos não reduzem os níveis de potássio sérico, sendo uma boa opção para indivíduos fisicamente ativos (Stein et al., 1984). Para a prescrição do exercício físico pela FC, devem-se evitar fórmulas genéricas para a determinação da zona de treinamento nos indivíduos que utilizam bloqueadores de canais de cálcio não-dihidropiridínicos, já que com a administração crônica esses fármacos reduzem a FC (NIGRO e FORTES, 2005).

### 3.1.7 Agonista Alfa Central

Os anti-hipertensivos de ação central caracterizam-se por inibir a atividade do sistema nervoso central, reduzindo, desse modo, a pressão sanguínea sistêmica. Esta classe pode ser dividida em dois grupos: os de primeira geração, que atuam estimulando os receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos do sistema nervoso central, e o segundo grupo, os de segunda geração, que atuam estimulando os sítios de ligação bulbares específicos de imidazolininas (Tibiriçá e Lessa, 2005). São mais utilizados combinados com outros tipos de anti-hipertensivos e apresentam, geralmente, como reações adversas, fadiga, boca-seca, sonolência, entre outros (TIBIRIÇÁ e LESSA, 2005; COUTO, 1998).

A clonidina e metildopa são exemplos de agentes anti-hipertensivos de ação central da primeira geração, sendo a metildopa comumente utilizada em hipertensas grávidas (Cífková, 2009). Já os da segunda geração, como rilmenidina e moxonidina têm sido recomendados para hipertensos obesos,

devido aos seus benefícios no metabolismo da glicose (Tibiriçá e Lessa, 2005). A respeito da farmacocinética, a meia vida da metildopa ocorre em média de duas horas (COUTO, 1998).

A interação destes fármacos com o exercício físico é pouco relatado na literatura, mas sabe-se que o impacto durante o exercício ocorre, principalmente, com o uso agudo. A clonidina pode reduzir o desempenho ao exercício por meio de uma redução do débito cardíaco, no entanto, com o uso contínuo, esse efeito não persiste (Lund-Johansen, 1974). Um estudo mais recente relatou que a administração de rilmenidina pode diminuir as respostas hemodinâmicas ao exercício, mas não altera significativamente a capacidade física (TEXEIRA DE CASTRO et al., 2005).

### 3.2 Betabloqueadores Adrenérgicos

A medicação bloqueadora beta-adrenérgica tem a capacidade de antagonizar, competitivamente, os efeitos da noradrenalina nos receptores  $\beta$  (Stoschitzky et al., 2001). A substância betabloqueadora possui afinidade com os receptores beta. Conseqüentemente, após administração da droga, essa substância interage com esses receptores, impedindo que a noradrenalina se ligue a esses receptores. O resultado desta ação é uma interrupção da cascata de reação da proteína G (Gs), de modo que não há aumento da concentração de  $Ca^{2+}$  nos miócitos e, conseqüentemente, na formação de pontes cruzadas, promovendo um efeito inotrópico negativo (Barros; Okoxhi; Cicogna, 1999; Werstiuk e Lee, 2000). No nodo sinoatrial, o meio interno permanece mais negativo, mantendo, assim, um ritmo sinusal concernente com a falta de estimulação simpática, provocando um efeito cronotrópico negativo (ZHENG; HAN; XIAO, 2004).

As respostas dos efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos são uma redução no débito cardíaco e no volume plasmático (Batlouni e Albuquerque, 2000). Outro importante efeito dos BB que contribuem para o controle da PA é a redução da secreção de renina, pelo bloqueio simpático (Figueiredo Neto;

Mady; Grupi, 2006). Essa redução na liberação de renina atenua a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em uma menor vasoconstrição (RIBEIRO e FLORÊNCIO, 2000)

Apesar dos benefícios no tratamento da HA e da insuficiência cardíaca, os BB provocam muitos efeitos colaterais, como broncoespasmo (Fimirda e Mesquita, 2001; Ashrafian e Violaris, 2005) bradicardia excessiva (Batlouni e Albuquerque, 2000), intolerância à glicose (Reneland et al, 2000), hipertrigliceridemia com elevação da lipoproteína de baixa intensidade (LDL) e redução da fração lipoproteína de alta densidade (HDL) (Bell; Bakris; Mcgill, 2009). Atualmente tem-se discutido muito sobre a intolerância à glicose e ao aumento no risco de desenvolver diabetes mellitos tipo II, com o uso de BB. Estudos desde 1994 observaram que sujeitos que utilizaram BB não seletivo apresentaram um risco mais elevado de desenvolver diabetes tipo II mais que os sujeitos que utilizaram diuréticos (Samuelsson et al.,1994). Estudos recentes têm confirmado esta informação, relatando que o uso crônico de BB (atenolol) reduziu 23 % a sensibilidade à insulina, enquanto que os sujeitos que utilizaram um inibidor da ECA não apresentaram alterações na tolerância à glicose (RENELAND et al., 2000).

### 3.2.1 Classes dos Betabloqueadores

Os BB são classificados conforme sua seletividade dos receptores adrenérgicos e suas ações adicionais. Os não-seletivos, conhecidos como os de primeira geração, bloqueiam tanto os receptores  $\beta_1$ , quanto os  $\beta_2$ . Os cardioseletivos, ou seja, os de segunda geração, atuam apenas os receptores  $\beta_1$  sem promover ações adicionais, como a vasodilatação. Por fim, o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos — os da terceira geração — pode ser altamente seletivo ou não. Esses BB de terceira geração apresentam uma ação vasodilatadora adicional em relação aos demais BB, resultantes do bloqueio dos receptores alfa ou da liberação de óxido nítrico (PEREIRA-BARRETO, 2004; PEDERSEN e COCKCROFT, 2007).

Os primeiros BB surgiram para suprir as desvantagens dos alfabloqueadores, já que os receptores betas não eram bloqueados e isso provocava taquicardia, o que tornava o efeito hipotensor da droga pouco significativo (Ramos, 1998). Só na década de 60, segundo Black e Sthephenon (1962, apud Neto; Rascado; Bendhack, 2006), é que o propranolol BB de primeira geração foi desenvolvido para o tratamento da HA.

Entre os BB de primeira geração, o propranolol é o fármaco mais conhecido. Sua administração diminui expressivamente a FC (Sekeff; Bueno; Weitzel, 1986). Por ser um BB não-seletivo, ou seja, por bloquear tanto os receptores  $\beta_1$  quanto  $\beta_2$ , eles promovem uma menor resistência vascular periférica (Tavares e Plavnik, 1998). Além disso, o propranolol não apresenta um bloqueio preferencialmente no coração e, com isso, pode acarretar outras reações adversas, como broncoespasmo (KENDALL, 1997).

Os BB de segunda geração diferem-se dos da primeira geração por agirem seletivamente nos receptores  $\beta_1$ . Essa característica é importante, já que os receptores  $\beta_2$  são responsáveis pela vasodilatação em outras áreas do organismo, como nos brônquios. Sendo assim, são indicados para pacientes com asma e insuficiência vascular periférica (TAVARES e PLAVNIK, 1998).

Entre os BB da segunda geração, o atenolol é um dos mais utilizados entre os hipertensos. Esse medicamento diminui significativamente a FC e a PA, tanto em repouso como em exercício (Lucatti et al., 1983). O atenolol, também, é bastante indicado para pacientes idosos e para mulheres grávidas, entretanto, sua administração está associada a um aumento no nível de triglicérides (WADWORTH; MURDOCH; BROGDEN, 1991).

O carvedilol, um BB da terceira geração bastante conhecido, bloqueia tanto os receptores  $\beta_1$  como os  $\beta_2$ . Possui adicionalmente uma ação vasodilatadora por meio do bloqueio alfa1-adrenérgico e isso diminui a resistência vascular periférica. Essa característica é o que o classifica como BB de terceira geração. (Pedersen e Cockcroft, 2007). O mais novo BB dessa geração é o nebivolol que é altamente específico para o bloqueio dos receptores  $\beta_1$  e promove vasodilatação por meio da liberação de óxido nítrico, caracterizando-o nesta classe (WEISS, 2006; ZANCHETTI, 2004; CONSENTINO et al., 2002).

### 3.3 Interação dos Betabloqueadores no Exercício Físico

Diante dos mecanismos de ação dos BB, pode-se observar um impacto no exercício físico com sua administração. Alteração da FC, DC e na tolerância ao exercício físico são alguns fatores que podem interferir na resposta ao exercício físico. A FC é uma variável muito importante e utilizada para prescrição e monitoração do exercício físico. Como os BB promovem redução na competência cronotrópica durante o exercício físico (Pokan et al., 1999; Van Baak, 1988) faz-se necessário o profissional de Educação Física repensar no uso desta variável na prescrição e monitoração do exercício físico. Esta alteração na FC pode ser diferente, dependendo da classe de BB utilizada, já que as respostas hemodinâmicas destes medicamentos se diferem (STOSCHITZKY et al., 2006).

Derman et al. (1993) relataram que o atenolol e propranolol reduziram expressivamente a FC durante o exercício, porém o BB de segunda geração apresentou valores mais elevados com 21,9% e 14,6%, respectivamente. Da mesma forma, um estudo de Stoschitzky et al. (2001), concluiu que os fármacos seletivos  $\beta_1$  tem um efeito cronotrópico negativo mais significativo, pois os receptores  $\beta_1$  têm uma ação mais potente que os demais, o contrário dos não-seletivos .

Entretanto, a literatura apenas registra diferença entre os BB de primeira com os de segunda geração. A respeito da segunda geração com a terceira estes resultados são diferentes, como demonstram em seus estudos Stoschitzky et al., (2004) que compararam o efeito cronotrópico negativo do bisoprolol (segunda geração), carvedilol (terceira geração e bloqueio alfa1), e também o nebivolol (terceira geração e liberação de ON). Como resposta aguda, encontrou-se que o bisoprolol reduziu a FC em 24%, o carvedilol em 17% e o nebivolol em 15%. Porém, com a administração crônica, esses resultados sofreram mudanças, diminuindo para 14%, 15% e 13%, respectivamente, permitindo concluir que, cronicamente, esses fármacos promovem respostas semelhantes.

O impacto na tolerância ao exercício físico também foi alvo de alguns estudos, pois frequentemente, pacientes que usam BB se queixam de intolerância ao exercício. Estudiosos aplicaram testes isocinéticos em sujeitos saudáveis e administraram nebivolol, atenolol, propranolol e antagonista dos canais de cálcio, porém, não foi constatado que nenhum desses medicamentos afetaram a força de contração máxima isocinética do músculo (DERMAN et al., 1993). No entanto, essa menor tolerância ao exercício físico é demonstrada com uso agudo dos betabloqueadores (WILMORE et al., 1985; GORDON e DUNCAN, 1991; DERMAN et al., 1993).

Van Bortel e Van Baak (1992) compararam o efeito do nebivolol e atenolol na capacidade máxima de resistência ao exercício de sujeitos saudáveis. Foram utilizados 5 mg de nebivolol e 100 mg para o atenolol, já que apenas 5 mg de nebivolol são suficientes para controlar a PS. Por fim, os estudiosos constataram que os sujeitos que utilizaram o nebivolol não tiveram alterações na resistência ao exercício, ao contrário dos sujeitos que utilizaram atenolol, em que houve uma maior redução da FC. Esse resultado do nebivolol corrobora com a afirmação de Weiss (2006), de que doses menores que 10 mg dessa droga não afetam, de forma significativa, a FC durante o exercício.

Wonisch et al. (2003) avaliaram a influência do uso de BB na determinação da FC máxima pelas equações tradicionais, concluindo que estes métodos são inadequados para estes pacientes, e aconselhando a utilização do VO<sub>2</sub>max ou a percepção subjetiva do esforço para prescrição do exercício. Um estudo mais recente reafirma que o uso do método de prescrição do exercício físico pela equação de Karvonen pode ser equivocado para indivíduos que usam BB, propondo a criação de uma fórmula adaptada a estes pacientes (TABET et al., 2006).

Há, também, uma redução do DC máximo e, conseqüentemente, no consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>max). Essa diminuição do VO<sub>2</sub>max nos sujeitos resultou numa redução do tempo máximo de tolerância ao exercício (Kaiser et al., 1986; Tesch, 1985; Kaiser, 1984). Segundo Issa et al, (2007) até os dias atuais, a influencia dos BB na capacidade ao exercício físico ainda não está totalmente esclarecida na literatura, e que as controvérsias sejam devido às diferenças nos mecanismos de ação entre as classes de BB e, ainda, o

tempo de tratamento. Um estudo mais recente observou que a administração de metoprolol, um BB cardioseletivo de segunda geração, reduziu significativamente o DC e a FC tanto durante o exercício de intensidade moderado como de alta intensidade, porém, essa redução só ocorreu nos indivíduos atletas e não alterou no grupo fisicamente ativo (HAWKINS et al., 2009).

### 3.4 Propriedades Farmacocinéticas dos Betabloqueadores

A farmacocinética é nada mais o que o organismo faz com o fármaco, ou seja, a relação da evolução temporal das concentrações da substância obtidas em diferentes regiões do organismo durante e após a administração de uma dose (Hang et al., 2007). Os BB lipossolúveis, como o propranolol, são absorvidos rapidamente pelo trato gastrointestinal e são metabolizados no fígado. Esse BB apresenta uma alta ligação com as proteínas plasmáticas. O atenolol é totalmente absorvido no trato gastrointestinal, porém sua absorção é incompleta, alcançando aproximadamente 40-50% e sua ligação com proteínas é baixa, em torno de 6-16 %. Já o carvedilol, assim como o propranolol, são extensamente metabolizados no fígado e cerca de 98 -99 % se ligam às proteínas plasmáticas (MEHVAR e BROCKS, 2001)

O tempo da meia vida plasmática e de concentração máxima dos BB pode variar entre esses medicamentos e a eliminação se dá, principalmente, por via renal. Além disso, havendo comprometimento renal grave, o período de meia vida plasmática pode triplicar (Hang et al., 2007). A tabela I apresenta o tempo da meia vida e concentração máxima do atenolol, propranolol e carvedilol em que se podem observar as diferenças farmacocinéticas desses fármacos. É importante ressaltar, também, que os BB, como o atenolol tem sua concentração plasmática chegando à metade com apenas 4 a 8 horas e também com um duração plasmática de 1,8 a 2,2 ml/min.kg (WADWORTH; MURDOCH; BROGDEN, 1991; MASON et al, 1979).

Tabela 1: Meia vida plasmática e concentração máxima dos principais betabloqueadores (MEHVAR e BROCKS, 2001).

<b>Betabloqueador</b>	<b>Geração</b>	<b>Meia vida plasmática (horas)</b>	<b>Concentração máxima (horas)</b>
Propranolol	1 <sup>a</sup>	3-6	2
Atenolol	2 <sup>a</sup>	4-8	2-4
Carvedilol	3 <sup>a</sup>	6	1

Alguns fatores podem afetar a farmacocinética dos BB, como a quantidade da dose, a interação com outras drogas, a idade, o gênero e outras patologias, principalmente de desordens metabólicas (Mehvar e Brocks, 2001). O exercício físico, também, pode interferir nas propriedades farmacocinéticas de algumas drogas (Khazaeinia e Tam, 2000). Porém, Van Baak et al (1992) não encontraram nenhum aumento nas concentrações plasmáticas de atenolol durante o exercício físico. Registraram, apenas, um aumento nas concentrações nos sujeitos que utilizavam propranolol, concluindo, mesmo assim, que durante um exercício prolongado, há uma redução no volume de distribuição do propranolol o que impede um aumento na meia vida plasmática deste fármaco.

### 3.5 Prescrição de Exercício Físico para Hipertensos que Utilizam Betabloqueador

A prescrição de exercício físico para hipertensos que fazem uso de BB ainda não está muita esclarecida pela literatura. O que se tem encontrado não é o suficiente para esclarecer todas as questões que envolvem esse medicamento e a prescrição de exercício físico com total segurança.

Segundo o I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1997), recomenda-se a prescrição da FC de treinamento para indivíduos que fazem uso de BB por meio da ergoespirometria. No entanto, quando não se é possível este tipo de análise, indica-se o uso da equação, descrita abaixo, apresentada por Passaro e Godoy (1996). Nesta equação, os autores propõem um percentual de redução da FC, conforme a dose da medicação BB.

Percentual de redução =  $Y + 95,58 / 9,74$

Onde: Y = Dosagem da medicação (mg)

No entanto, esta equação só é citada no ano de 1997, no I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. Documentos posteriores, como diretrizes e consensos para o tratamento da HAS, elaborados pela SBC, apenas ressaltam a impossibilidade de se utilizar fórmulas genéricas para a determinação da FC de treinamento (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2006; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1998). A literatura também não relata estudos sobre a validação da equação proposta por Pássaro e Godoy (1996).

Um estudo realizado por Vanzelli et al., (2005) descreve como prescrever exercício físico para sujeitos que fazem uso de betabloqueadores. No artigo, esses estudiosos discutiram que, para não haver erro na prescrição do exercício físico, é importante que seja realizado teste de esforço sob o uso do BB, sem que se faça nenhum comentário sobre a equação de correção proposta pela SBC. No entanto, o fato da realização do teste ser sob a administração da droga, ainda mantém a lacuna de que se o tempo da droga em relação ao teste não for o mesmo da droga em relação ao exercício cotidiano, não dá para se ter certeza da necessidade ou não de possíveis correções.

Do mesmo modo, a equação sugerida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia também não leva em consideração o tempo de absorção, a meia vida plasmática e, também, o tempo de eliminação da substância. Conseqüentemente, não considera o tempo de administração do

betabloqueador em relação ao momento em que o exercício é realizado. Ou seja, o efeito cronotrópico negativo pode variar em termos de magnitude ao longo do dia. Isto significa que, dependendo da hora em que o indivíduo for realizar a atividade física, a porcentagem de redução da FC poderá sofrer alterações.

### 3.6 Percepção Subjetiva de Esforço (Escala de Borg)

A teoria da Percepção Subjetiva do Esforço, também conhecida como Escala de Borg, é baseada na subjetividade do indivíduo para saber seu grau de esforço durante o exercício físico. Foi introduzida na década de 50 e, aos poucos, foi sendo estudada e adaptada para ser utilizada no esporte e na ergonomia. Desenvolvida pelos estudiosos Borg e Dahltröm, o esforço percebido utiliza o sistema sensitivo para mensurar o grau de esforço durante uma atividade, mediado pelas sensações de dores musculares, fadiga, falta de ar, sensações de calor e outras características (Borg, 2000). Para essa mensuração é preciso utilizar escalas de índices de “esforço percebido” que variam entre zero e 10 ou de 6 a 20, representando, respectivamente, sensação de esforço do muito fácil ao esforço exaustivo. Nesse sentido, Borg conceitua uma medida de “esforço percebido” como o “grau de peso e tensão vivenciado durante o trabalho físico e estimado de acordo com um método classificatório específico” (BORG, 2000, p.10).

As teorias de esforço subjetivo demonstram que é possível comprovar as quantificações dos sintomas subjetivos por meio de correlações com outras variáveis fisiológicas, como frequência cardíaca, consumo de oxigênio e níveis de lactato sanguíneos (BORG, 1962 & 2000).

Os estudos que investigam o uso de betabloqueadores e a resposta da percepção subjetiva de esforço são muito escassos na literatura. A maioria apenas utiliza as teorias de esforço subjetivo como método para a prescrição do exercício físico e não como objeto de estudo. Algumas pesquisas que utilizaram bisoprolol, um betabloqueador cardiosseletivo, constatou que não

existe diferença na percepção subjetiva de esforço, comparado com o uso de placebo, tanto para jovens (Brion et al., 2000; Wonisch et al., 2003) quanto para indivíduos hipertensos (Vanhees et al., 2000). Assim, esses estudos comprovam que a utilização da escala subjetiva de esforço é um bom instrumento para a monitoração do exercício para pacientes que utilizam betabloqueadores.

### 3.7 Modulação Autonômica da Frequência Cardíaca

No controle neural da PS e da FC as fibras simpáticas e parassimpáticas, do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) liberam substâncias químicas neurotransmissoras, que se ligam a receptores específicos para desencadear alterações celulares altamente específicas (GUYTON e HALL, 1997).

Os nervos parassimpáticos agem sobre o coração, liberando acetilcolina e retardando o ritmo da descarga sinusal, diminuindo a FC. A acetilcolina atua sobre os receptores colinérgicos, os muscarínicos e os nicotínicos. Já os nervos simpáticos liberam as catecolaminas, noradrenalina e adrenalina que vão agir sobre os receptores adrenérgicos alfa e beta (GUYTON e HALL, 1997; MACRDLE; KATCH; KATCH, 2003).

Os receptores alfa-adrenérgicos se subdividem em  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ . Os receptores  $\alpha_1$  se encontram no músculo liso vascular, na parede da bexiga e no músculo radial da íris. Já os  $\alpha_2$  se encontram nas paredes do sistema gastrointestinal e nas terminações nervosas pré-sinápticas. Estes receptores têm como ação principal a vasoconstrição das artérias (BRODDE, 1987).

Os beta-adrenérgicos apresentam, também, uma subdivisão: os  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . (Zheng; Han; Xiao, 2004). Existe ainda, um terceiro ( $\beta_3$ ) e quarto ( $\beta_4$ ) subtipo de receptores beta. O receptor  $\beta_3$  que se encontra no tecido adiposo, gastrointestinal, musculatura lisa e brônquica e, também, no músculo cardíaco, (Neto; Rascado; Bendhack, 2006). O receptor  $\beta_4$  é pouco citado na literatura, por se acreditar que esse receptor represente um estado de conformação de

baixa afinidade do receptor  $\beta 1$ . O primeiro subtipo está mais presente no coração, precisamente nos nódulos sino-atrial e atrioventricular. Também se encontra nas glândulas salivares, no tecido adiposo e nos rins. Os receptores  $\beta 2$  estão presentes nos pequenos vasos em maior quantidade, nos grandes vasos junto com os receptores  $\alpha$  e, também, nos brônquios e fígado (CESÁR e FERREIRA, 2004).

O subtipo  $\beta 1$  é o mais prevalente no músculo cardíaco do homem (Atala e Consolim-Colombo, 2007). Esse receptor atua com aumento da força de contração e, nas células justaglomerulares, age no aumento de liberação de renina. Especificamente no nodo sinoatrial, os  $\beta 1$  atuam acelerando a despolarização no nodo, causando um efeito cronotrópico positivo (aumento da FC). O subtipo  $\beta 2$  é responsável pela vasoconstrição no coração e nos vasos, entretanto, no músculo liso, como nos brônquios, está ligado à vasodilatação (BARROS; OKOSHI; CICAGONE, 1999) .

### 3.7.1 Atividade Simpática no Coração

A noradrenalina liberada pelas fibras simpáticas no coração, por meio de receptores beta, localizados tanto no nodo sinoatrial quanto no tecido miocárdio, ativa a proteína Gs. A proteína Gs ativada estimula a atividade da enzima adenilciclase, que tem a função de converter adenosina trifosfato (ATP) para adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Essa cascata de reações culmina com o aumento da concentração de Cálcio ( $Ca^{2+}$ ) (Zheng,; Ham; Xiao, 2004; Atala e Consolim-Colombo, 2007). Esse aumento do  $Ca^{2+}$  nos miócitos resulta em aumento da ativação das pontes cruzadas, com conseqüente aumento da força de contração do músculo cardíaco (efeito inotrópico positivo) (Barros; Okoshi; Cicagone, 1999; Werstiuk e Lee, 2000). No nodo sinoatrial, essas reações resultam em diminuição da negatividade do meio interno, o que tornará a frequência de despolarização mais rápida, com conseqüente aumento da frequência cardíaca, ou seja, com um conseqüente efeito cronotrópico positivo. (ATALA e CONSOLIM-COLOMBO, 2007).

### 3.7.2 Atividade Parassimpática no Coração

A acetilcolina liberada pelas fibras parassimpáticas tem afinidade com os receptores muscarínicos, que são divididos em cinco subtipos ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  e  $M_4$ ) (Zanesco e Antunes, 2007). No músculo cardíaco, a acetilcolina promove estimulação do receptor  $M_2$  que resulta na ativação da proteína  $G_i$ , promovendo a inibição da atividade da adenilciclase. Esse mecanismo ativa a fosfolipase A, promovendo abertura dos canais de potássio e a saída deste íon da célula (Barros; Okoshi; Cicogna, 1999; Evora e Nobre, 1999). Com isso, o meio interno fica mais negativo e há um aumento no tempo de despolarização, o que resulta na diminuição da FC e na redução da força de contração (KUBO et al., 1986).

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Caracterização da Pesquisa

A pesquisa caracterizou-se como quase-experimental e de caráter transversal. Segundo Thomas, Nelson e Silverman (2007), na pesquisa quase-experimental, a amostra não é selecionada randomicamente, visto que o pesquisador tenta adequar o ambiente de coleta ao que mais se aproxima com uma situação real, além de controlar as variáveis intervenientes. É de caráter transversal porque caracteriza a técnica utilizada apresentando os resultados de como as variáveis estão relacionadas naquele instante, ou seja, como a coleta é realizada em apenas um momento (Pereira, 1995).

### 4.2 População e Amostra

O estudo foi realizado com uma população de hipertensos praticantes de caminhada de um projeto de extensão da Universidade Federal da Paraíba. A amostra constou de 25 mulheres adultas, divididas em três grupos: nove hipertensas que utilizam betabloqueador atenolol, 25 mg/dia ( grupo atenolol); oito hipertensas que utilizam o inibidor da enzima conversora da angiotensina enalapril, 5,0 mg/dia ( grupo enalapril- controle positivo) e oito normotensas (grupo controle). Como critérios de inclusão, todos os sujeitos deveriam ser praticantes de exercício aeróbio há pelo menos seis meses, mantendo assiduidade de três a cinco vezes por semana; não apresentar índice de massa corpórea (IMC) maior que  $30,0 \text{ kg/m}^2$ ; não apresentar outras doenças crônicas associadas e utilizar apenas uma dose da medicação ao dia e no período da manhã. Todas as voluntárias apresentaram resultado negativo em teste ergométrico prévio para isquemia miocárdica e arritmias. Nesse teste, as voluntárias foram classificadas quanto a sua capacidade aeróbia e todas foram

consideradas como “fracas”, de acordo com a American Heart Association. Foi orientado a todas as voluntárias que não ingerissem bebidas alcoólicas e/ou estimulantes (chá, café e outros) 24 horas antes dos dias das coletas, bem como, que tivessem uma boa noite de sono e que fizessem uma refeição leve pelo menos duas horas antes do teste.

#### 4.3 Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), sob protocolo de nº. 0421/08 (Anexo A).

Todos os voluntários foram informados sobre os procedimentos experimentais aos quais seriam submetidos, bem como sobre o fato destes não afetarem sua integridade física ou mental. Após concordarem em participar da pesquisa, cada voluntário leu e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme estabelecido na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

#### 4.4 Procedimentos Metodológicos

##### 4.4.1 Protocolo do Estudo

Todos os grupos realizaram duas sessões de exercício em cicloergômetro, com o intervalo de 48 horas entre elas. A primeira sessão (sessão I) foi após duas horas da administração do fármaco (durante o período de meia-vida plasmática deste), e a segunda sessão (sessão II) foi realizada 23 horas após a administração do fármaco (após o período de meia-vida plasmática deste). Estes momentos foram definidos considerando-se que a

meia vida plasmática do atenolol é cerca de quatro a oito horas e que sua concentração plasmática máxima é de duas horas (Mason et al., 1979; Wadworth; Murdoch; Brodgen, 1991). Foi determinado que todos ingerissem sua medicação às sete horas da manhã, uniformizando os horários das sessões para duas e 23 horas após a administração do fármaco. O grupo enalapril também obedeceu esse mesmo horário da medicação. Dessa forma, todos os sujeitos da amostra realizaram a sessão I às nove horas, e a sessão II às seis horas da manhã, conforme pode ser observado na figura 1.

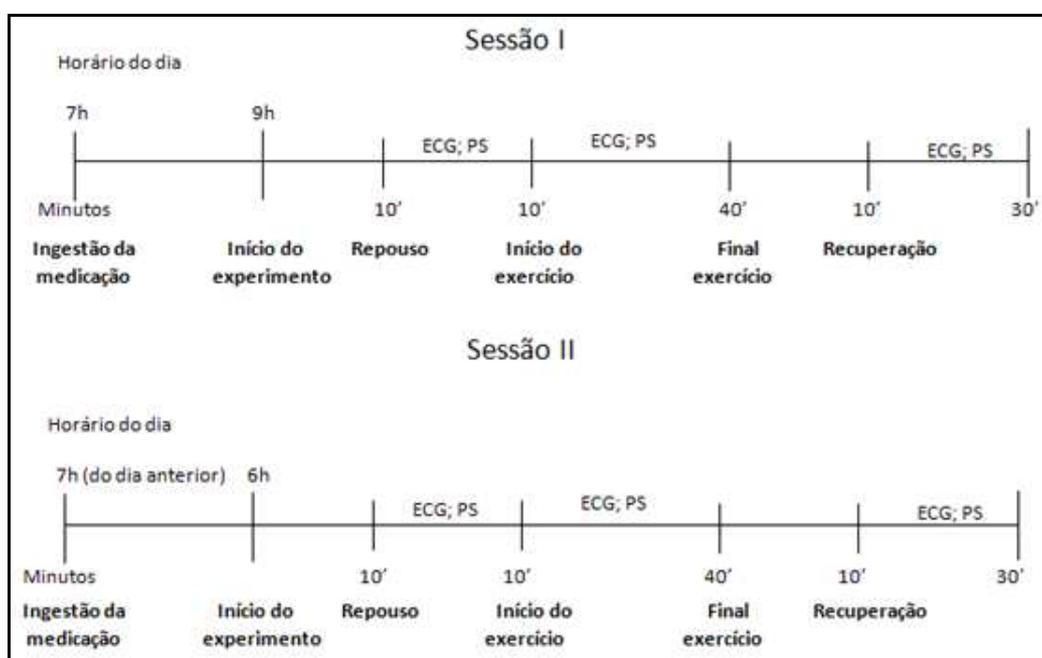


Figura 1: Protocolo experimental para a sessão I e II. (ECG: eletrocardiograma; PS: pressão sanguínea)

#### 4.4.2 Eletrocardiograma

Para aquisição do traçado do eletrocardiograma (ECG), foi utilizado um eletrocardiógrafo acoplado a um amplificador de sinal eletrocardiográfico (General Purpose Amplifier/Stemtech, Inc., GPA-4, modelo 2), que permite

converter um sinal analógico em digital. Em seguida, esse sinal foi armazenado em computador e conectado ao software WINDAQ DI200 (DATAQ Instruments – Akron, Ohio, USA) que permite fazer análises espectrais dos traçados do exame eletrocardiograma. Todos os registros foram gravados em um microcomputador com frequência de amostragem de 1000 Hz/canal

O exame ECG foi realizado em três momentos: durante o repouso ( $ECG_{\text{repouso}}$ ), durante o exercício ( $ECG_{\text{exercício}}$ ), e durante 10 minutos de recuperação pós-exercício ( $ECG_{\text{pós-exercício}}$ ). Para a aquisição do  $ECG_{\text{repouso}}$  os sujeitos permaneceram por 10 minutos em decúbito dorsal e, logo após, foi iniciada a aquisição do sinal que teve duração de mais 10 minutos. A gravação do  $ECG_{\text{exercício}}$  começou após cinco minutos de iniciado o exercício, até completar os 40 minutos de cicloergômetro. No  $ECG_{\text{pós-exercício}}$ , os sujeitos também permaneceram por mais 10 minutos deitados em posição de decúbito dorsal, em seguida, iniciou-se a gravação, que teve duração de mais 10 minutos.

#### 4.4.3 Avaliação do Controle Autonômico

Para a análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca foi utilizado o algoritmo Windaq PLAYBACK /DATAQ, que realiza o procedimento de retirada de tendência linear e transformada rápida de Fourier foi aplicada em janela única, na sequência dos valores dos intervalos R-R, com o mínimo de 256 batimentos consecutivos. Assim, foram computadas as potências espectrais em três bandas de muito baixa frequência (MBF:  $< 0,04$  Hz), de baixa frequência (BF:  $0,04- 0,15$  Hz) e de alta frequência (AF:  $0,15-0,4$  Hz). Neste estudo, utilizamos os componentes espectrais de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF) que melhor representam a atuação dos componentes simpático e vagal no controle da FC, respectivamente. Esses componentes espectrais foram expressos em unidades normalizadas ( $BF_{un}$  e  $AF_{un}$ ), as quais correspondem ao percentual do espectro total de potência, subtraído do componente de MBF. Tais componentes ainda foram expressos como a razão

entre eles (razão BF/AF), indicativa do balanço simpato-vagal (PAGANI et al., 1986; BERNARDI et al., 1994; SLEIGHT et al., 1995).

#### 4.4.4 Protocolo do Exercício Físico

O estudo foi realizado no Laboratório de Estudos em Treinamento Físico Aplicado ao Desempenho e à Saúde, localizado no DEF/UFPB. O ambiente era climatizado artificialmente, com temperatura ambiente mantida em torno de 23°C e a umidade relativa do ar em torno de 54%. Foi promovida a familiarização progressiva de cada voluntário com os equipamentos, com o local, a avaliação e o exame que foi aplicado.

Para isto, 48 horas antes da coleta dos dados, os sujeitos realizaram uma sessão de 8 a 15 minutos com o objetivo de determinar a carga e da frequência de pedaladas compatível com escala entre 13 e 14 referida pelos indivíduos na escala de percepção subjetiva de esforço de Borg (ANEXO B), como determinação da intensidade do exercício para o estudo.

O exercício foi realizado em um cicloergômetro (Ergofit, 167 ciclos - Alemanha). As duas sessões de exercício físico tiveram duração de 40 minutos. A intensidade foi determinada em função da frequência de pedaladas e da carga de modo individualizado.

#### 4.4.5 Avaliação da Pressão Sanguínea

Foi utilizado um estetoscópio e um esfigmomanômetro aneróide (*Missouri*) com precisão de 2,0 mmHg para a determinação da pressão sanguínea (PS). A PS foi verificada durante três momentos: repouso ( $PS_{\text{repouso}}$ ), exercício ( $PS_{\text{exercício}}$ ) e pós-exercício ( $PS_{\text{pós-exercício}}$ ). Para obtenção da  $PS_{\text{repouso}}$ , os sujeitos permaneceram por 10 minutos em decúbito dorsal. A avaliação da  $PS_{\text{exercício}}$  ocorreu aos 20 minutos ( $PS_{\text{exercício-20'}}$ ) e aos 40 minutos ( $PS_{\text{exercício-40'}}$ ).

A  $PS_{\text{pós-exercício}}$  foi verificada aos 10, 20 e 30 minutos em repouso, sendo adotado o valor em 30 minutos como referência.

#### 4.5 Análise Estatística

Os dados foram apresentados como média e desvio-padrão. Foi aplicado o teste de *Smirnov-kolmogorov* para testar a normalidade dos dados. Em função deste resultado, foi aplicado o teste de ANOVA, com *post hoc de Tukey* com o objetivo de observar as diferenças entre os grupos bem como o teste *t-student*, para verificar as diferenças no mesmo grupo entre as sessões I e II, adotando nível de confiança de 95%, sendo utilizado o software GraphPad Instat, versão 3.0.

## 5. RESULTADOS

Na tabela 2, apresentada a seguir, podem ser observadas as características antropométricas e as frequências cardíacas de repouso dos grupos estudados. Verifica-se que os grupos apresentam as características idade e índice de massa corporal homogêneas, não apresentando diferenças significativas ( $p>0,05$ ). A frequência cardíaca de repouso do grupo atenolol se mostrou significativamente menor que a do grupo enalapril, na sessão de exercício realizada dentro da meia vida plasmática (sessão I) ( $p<0,05$ ). Na sessão II, em que o exercício foi realizado fora da meia vida plasmática do atenolol, a frequência cardíaca de repouso foi estatisticamente igual entre os três grupos estudados ( $p>0,05$ ).

Tabela 2: Características antropométricas e a frequência cardíaca (FC), em repouso, dos grupos estudados.

<b>Características</b>	<b>ATENOLOL (n = 9)</b>	<b>ENALAPRIL (n =8)</b>	<b>CONTROLE (n = 8)</b>
Idade (anos)	54,9±5,5	55,6±5,2	55,6± 6,1
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,1±3,3	26,4±3,1	25,8±1,9
FC Sessão I (spm)	60,5 ±10,1*	71,4±6,0	67,6 ±8,0
FC Sessão II (spm)	61,2 ±10,2	68,5±5,9	64,0± 10,7

Os valores são média e desvio padrão da média. spm: sístole por minuto; IMC: índice de massa corporal; \* diferença estatisticamente significativa para o grupo atenolol comparado com o grupo enalapril,  $p<0,05$ .

Pode-se verificar, na figura 2 que no grupo atenolol o comportamento da frequência cardíaca, durante o exercício físico, foi 10,6% menor durante o exercício realizado no pico de concentração plasmática (sessão I), quando comparado com o exercício realizado após 23 horas da administração deste fármaco (sessão II) ( $p<0,05$ ). Enquanto isso, os sujeitos do grupo enalapril e

controle apresentaram respostas semelhantes da frequência cardíaca ( $p > 0.05$ ), nas duas sessões de exercício realizadas. Quando foi realizada análises intra-grupos, nota-se que na sessão I, a frequência cardíaca de exercício do grupo atenolol foi menor do que as do grupo enalapril e controle ( $p < 0,01$ ). Na sessão II, não foram encontradas diferenças entre os três grupos.

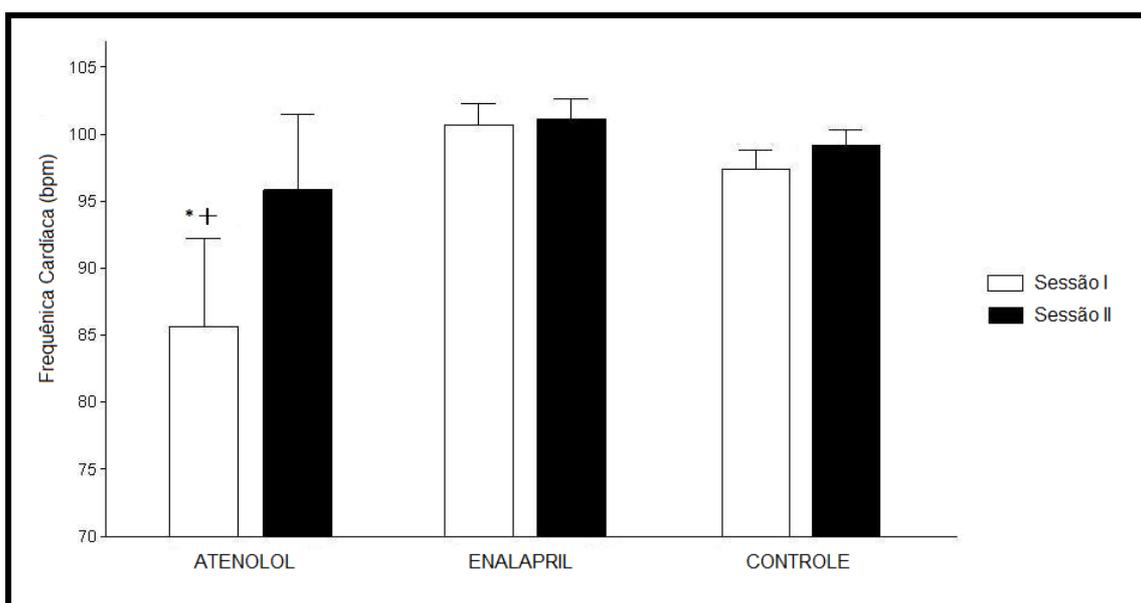


Figura 2: Frequência Cardíaca durante exercício para os grupos estudados. Os valores são média e desvio padrão. \* indica diferença significativa entre as duas sessões para o grupo atenolol,  $p < 0.05$ ; † indica diferença significativa do grupo atenolol comparado com os grupos enalapril e controle, ( $p < 0.01$ ).

Na análise da percepção subjetiva de esforço (Escala de Borg), observa-se que não ocorreram diferenças significativas entre os grupos (atenolol, enalapril e controle) estudados no que diz respeito aos valores referidos na escala para a sessão I, durante o período da meia-vida plasmática, comparado com a sessão II, 23 horas após administração da medicação, como está demonstrado na figura 3.

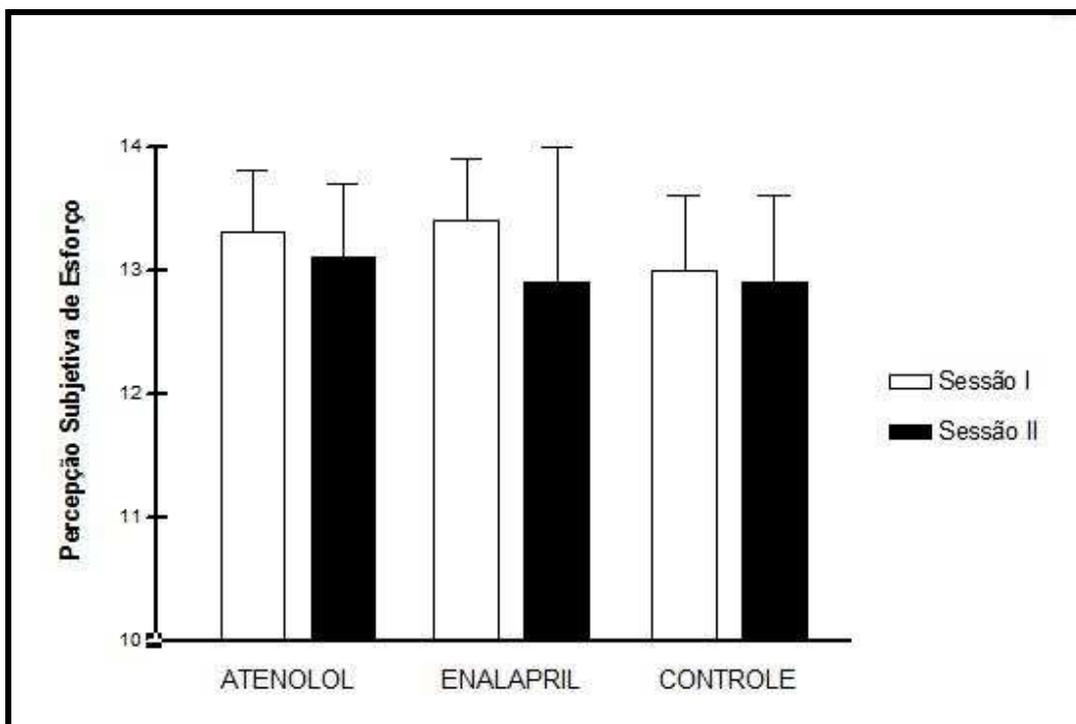


Figura 3: Percepção Subjetiva de Esforço nas sessões I e II para os grupos estudados. Os valores são média e desvio padrão.

Na Figura 4 apresentam-se os valores da pressão sanguínea sistólica e diastólica, no repouso, durante o exercício e no pós-exercício para os grupos atenolol, enalapril e controle. Observa-se que, no repouso, não ocorreu diferença significativa intra-grupo entre as sessões I e II, para todos os grupos estudados ( $p > 0,05$ ). Também não foram observadas diferenças entre os três grupos estudados, de acordo com os testes estatísticos utilizados ( $p > 0,05$ ). Não ocorreu diferença significativa nas pressões sanguíneas sistólica e diastólica entre as sessões I e II, para todos os grupos estudados durante o exercício ( $p > 0,05$ ). Também não se verificou diferenças estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre os três grupos estudados durante o exercício. Os valores das pressões sistólica e diastólica durante o período de recuperação também não apresentaram diferenças significativas entre as sessões I e II e entre grupos do estudo.

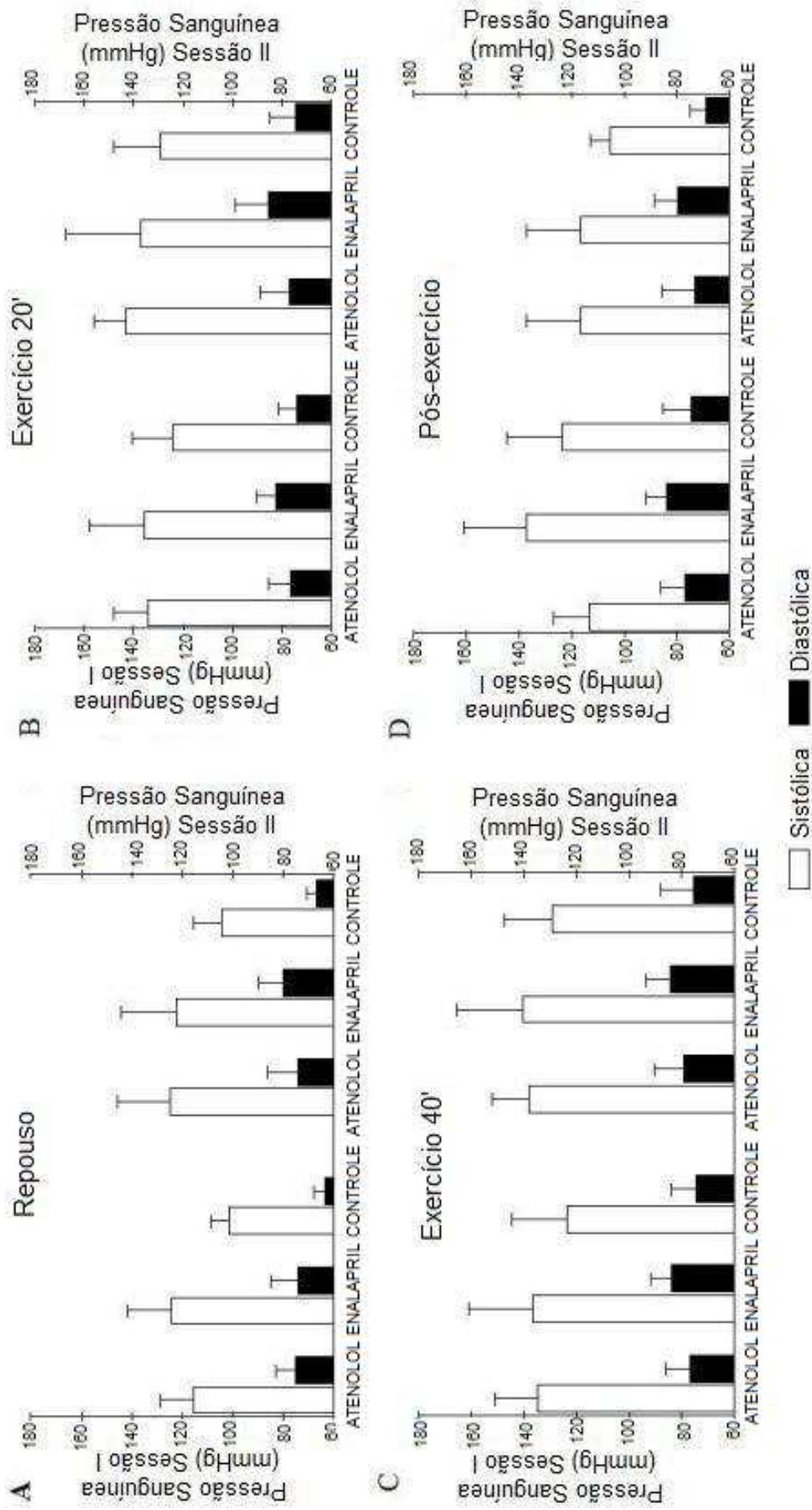


Figura 4: Pressão sanguínea sistólica (mmHg) no repouso (painel A), aos 20 minutos de exercício (painel B), aos 40 minutos de exercício (painel C) e no pós-exercício (painel D).

Na tabela 3 observa-se a atividade autonômica com os valores (média e desvio padrão) dos componentes espectrais de BF, AF e BF/AF no estado de repouso, para os grupos atenolol, enalapril e controle. Observa-se que nenhum dos grupos apresentou diferenças significativas entre as sessões I e II para nenhum dos três componentes espectrais. Quando comparados os três grupos entre si, observa-se que o grupo atenolol apresentou um BF/AF significativamente menor em comparação com o grupo controle ( $p < 0.05$ ) na sessão I, ou seja, realizada dentro da meia vida plasmática do atenolol.

Tabela 3: Valores dos componentes espectrais de baixa frequência em unidade normalizada (BFun), alta frequência em unidade normalizada (AFun) e balanço autonômico (BF/AF) no estado de repouso.

Grupo	sessão I			sessão II		
	BF	AF	BF/AF	BF	AF	BF/AF
ATENOLOL	39,0±19,3	61,0±18,8	0,8±0,4*	49,0 ±22,9	49,8±22,0	1,0±0,6
ENALAPRIL	59,0±27,1	41,0±27,1	1,1±0,5	60,5±27,4	39,5±27,4	1,1±0,6
CONTROLE	50,2±24,0	49,8±24,0	1,4±0,4	34,0±25,4	66,0±25,4	1,2±0,5

\* indica diferença significativa do grupo ATENOLOL, comparado com o grupo CONTROLE ( $p < 0.05$ )

Na tabela 4 observa-se que os componentes espectrais de BF, AF e BF/AF, apresentaram o mesmo comportamento durante a realização do exercício físico, tanto na sessão I quanto na sessão II ( $p > 0,05$ ). Do mesmo modo, durante o período de recuperação, não foram encontradas diferenças nem intra grupos, nem entre os três grupos estudados para nenhum dos componentes espectrais. Estes dados estão apresentados na tabela 5.

Tabela 4: Componentes espectrais de baixa frequência em unidade normalizada (BFun), alta frequência em unidade normalizada (AFun) e balanço autonômico (BF/AF) durante o exercício.

Grupo	BF	AF	BF/AF	BF	AF	BF/AF
	sessão I			sessão II		
ATENOLOL	48,2±18,4	51,7±18,4	0,9±0,5	41,4±18,0	58,5±18,0	1,0±0,4
ENALAPRIL	62,7±17,7	37,2±17,7	0,9±0,4	60,5±27,4	39,5±27,4	0,8±0,3
CONTROLE	42,2±16,0	57,7±16,0	1,0±0,4	41,1±20,2	58,8±20,2	1,1±0,5

Os valores são média e desvio padrão da média. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre as sessões ou entre os grupos estudados.

Tabela 5: Componentes espectrais (un) de baixa frequência (BF), alta frequência (AF) e balanço autonômico (BF/AF) aos 20 minutos de recuperação, para os grupos atenolol, enalapril e controle.

Grupo	BF	AF	BF/AF	BF	AF	BF/AF
	sessão I			sessão II		
ATENOLOL	47,8±21,4	52,2±21,4	0,9±0,5	46,2±18,0	53,8±18,1	0,7±4,1
ENALAPRIL	58,7±20,7	41,2±20,7	1,2±0,5	46,2±23,0	53,7±23,0	0,9±0,5
CONTROLE	47,5±30,2	52,5±30,2	0,8±0,3	61,1±19,1	38,9±19,1	1,1±0,5

Os valores são média e desvio padrão. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre as sessões ou entre os grupos estudados.

## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo, constatou-se que a farmacocinética dos betabloqueadores interfere na FC durante o exercício físico, de modo que, no período de concentração plasmática máxima do atenolol (sessão I), seu efeito cronotrópico negativo ao exercício se encontra mais acentuado, quando comparado com o exercício realizado após o período de meia vida plasmática do fármaco (sessão II). Concomitante com a redução da frequência cardíaca, a atividade autonômica apresentou um maior predomínio da atividade vagal no repouso comparado com o grupo controle. No entanto, não foram observadas diferenças no balanço autonômico no grupo atenolol, nos momentos dentro e fora da meia vida plasmática do fármaco.

O atenolol, por ser um betabloqueador cardiosseletivo aos receptores  $\beta_1$  reduzem significativamente a frequência cardíaca durante o exercício, sendo essa diminuição registrada em cerca de 20%, comparados com a sessão de exercício sem o atenolol (Derman et al., 1993). No presente estudo, encontrou-se uma redução de 10,6% da frequência cardíaca dentro do período de concentração plasmática máxima (sessão I) em relação à sessão realizada após o período da meia vida plasmática do atenolol (sessão II). Esses dados confirmam estudos prévios realizados, em que foi observada uma diminuição na frequência cardíaca durante o exercício físico de 10,9 e 10,3%, para exercícios realizados dentro da meia vida plasmática com 11 e 23 horas da administração atenolol e propranolol, respectivamente (Alves; Porpino; Silva, 2009). Com o metropolol, um betabloqueador de segunda geração, foi observada uma diminuição na frequência cardíaca de 5,4%, durante a sua meia vida plasmática máxima ao ser realizada uma sessão de exercício aeróbio (HAWKINS et al., 2009).

Com a administração do atenolol nos hipertensos, ocorre uma competição com a noradrenalina pelos receptores  $\beta_1$  no músculo cardíaco, impedindo a ação desse neurotransmissor (Werstiuk e Lee, 2000). Desse modo, no nodo sinoatrial, o meio interno permanece mais negativo, mantendo, assim, um ritmo sinusal concernente com a falta de estimulação simpática, provocando um efeito cronotrópico negativo (Zheng;

Hang; Xiao, 2004). Assim, mesmo que o estímulo simpático central permaneça elevado, seus efeitos sobre a atividade cardíaca serão minimizados. Dessa maneira, o balanço autonômico, medido por análise espectral, é um meio pelo qual se pode investigar o efeito dessa classe medicamentosa anti-hipertensiva. O grupo atenolol apresentou um balanço autonômico significativamente menor no repouso que o grupo controle, caracterizando um maior predomínio de atividade parassimpática nos adultos hipertensos e a atividade simpática para os indivíduos normotensos (controle). No entanto, durante e após o exercício, o atenolol não promoveu qualquer diferença no balanço autonômico, nem quando comparado com os grupos enalapril e controle, nem quando foram analisadas as possíveis diferenças no balanço autonômico dentro e fora da meia vida do atenolol.

Este estudo, portanto, apontou para as seguintes premissas em relação ao uso de betabloqueadores por hipertensos que praticam exercícios: a) Os dados confirmam que o fármaco betabloqueador diminui a frequência cardíaca de repouso; b) entretanto, se o exercício é realizado fora do tempo de meia vida plasmática deste fármaco, ocorre uma menor inibição do efeito cronotrópico positivo induzido pelo exercício. Até onde se sabe, esse estudo é o primeiro a chamar a atenção para esta peculiaridade do efeito do betabloqueador para hipertensos que praticam exercício; c) embora a frequência cardíaca durante o exercício físico seja menor dentro da meia vida plasmática do betabloqueador, os dados alcançados mostraram que o sistema autonômico não medeia a diferença de frequência cardíaca, durante o exercício realizado dentro e fora da meia vida plasmática do betabloqueador.

A menor frequência cardíaca de repouso nos sujeitos que utilizavam betabloqueadores, foi acompanhada por uma predominância da atividade nervosa vagal. Estes resultados corroboram com estudos precedentes, no sentido de que a utilização de betabloqueadores está associada à diminuição de casos de morbidade e de mortalidade. Uma possível explicação para isso deve-se, justamente, ao aumento da atividade parassimpática (LICHSTEIN et al. 1983; GHEORDHIADÉ et al. 1993; GOLDSMITH et al. 1997).

As diferenças entre as respostas cronotrópicas, obtidas perante a realização de exercícios aeróbios durante e após a meia vida plasmática, constituem-se no principal resultado alcançado nesse estudo. A importância desses resultados reside no fato de que, até hoje, os consensos de várias sociedades médicas indicam que hipertensos sob uso de betabloqueadores devem corrigir a incompetência cronotrópica, induzida pelos betabloqueadores com a realização de um teste ergométrico sob efeito deste fármaco (Vanzelli, et al., 2005). No entanto, a partir desses dados, pode-se afirmar que esta medida não é completamente satisfatória. Isto porque, fora da meia vida plasmática, a redução da frequência cardíaca não é a mesma. A consequência disso é que o tempo entre a administração do betabloqueador e o momento do exercício precisa ser considerado na prescrição do treinamento físico para hipertensos. Desse modo, esses resultados ressaltam que o profissional de Educação Física, responsável pela prescrição adequada do paciente, deve atentar as informações acerca dos tipos de medicamentos que seu paciente faz uso e, também, as consequentes respostas cardiovasculares e metabólicas que este fármaco proporcione, levantando, assim, as possíveis alterações na prescrição do treinamento adequado de cada indivíduo.

Outra alternativa, para os profissionais de Educação Física, seria a utilização da percepção subjetiva de esforço visando à prescrição de exercício para indivíduos que fazem uso de betabloqueador. Considerando-se que não foram observadas diferenças na escala subjetiva de esforço referida pelos sujeitos, na sessão durante e após o período da meia-vida do atenolol. Alguns estudos que utilizaram bisoprolol, um betabloqueador cardiosseletivo, constatou que não existe diferença na percepção subjetiva de esforço, comparado com o uso de placebo, tanto em sujeitos jovens (Brion et al., 2000; Wonisch et al., 2003) quanto para indivíduos hipertensos (Vanhees et al., 2000).

Apesar de a predominância parassimpática ter explicado a menor frequência cardíaca de repouso dos sujeitos medicados com betabloqueador, durante o exercício físico, não foi encontrada relação entre a menor frequência cardíaca dentro da meia vida plasmática do betabloqueador e a atividade do sistema autonômico. Uma explicação para isto é que, durante o exercício, vários mecanismos são fortemente

ativados para cumprir as demandas originadas pelo estresse do treinamento (Rowlands e Downey, 2000). Desse modo, essas demandas do exercício físico sobrepõem a atividade autonômica em prol dessas adaptações agudas ao exercício. Da mesma maneira, o balanço autonômico pós-exercício foi medido aos 20 minutos da recuperação do mesmo. É provável que, neste momento, as respostas agudas ao exercício também sobrepusessem o balanço autonômico, induzido pela medicação com o betabloqueador.

Devido à falta de associação entre o balanço autonômico e a menor atividade cronotrópica no exercício realizado dentro da meia vida plasmática do betabloqueador, sugere-se que sejam realizados estudos futuros que passem a investigar outros possíveis mecanismos para este fenômeno. É importante salientar que as condições ambientais de temperatura e umidade do ar, bem como a velocidade e carga do cicloergômetro foram controladas neste estudo, eliminando-se, assim, as influências desses fatores nas diferenças da frequência cardíaca entre as duas sessões. Faz-se necessário ressaltar que essas diferenças provavelmente não foram devido a influências hormonais pois, não encontrou-se diferenças nos grupos controle e enalapril.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo possibilitam concluir que:

O efeito cronotrópico negativo dos betabloqueadores em hipertensos é atenuado após o período de meia vida plasmática, atentando-se para uma correção da frequência cardíaca de treinamento para esse tipo de paciente, quando este for realizar o exercício físico após esse período.

Deve-se utilizar a percepção subjetiva de esforço para prescrição do exercício físico para hipertensos que utilizam atenolol.

A análise da atividade autonômica mostra que o uso contínuo de betabloqueadores beneficia a função autonômica cardíaca dos hipertensos protegendo-os contra o desenvolvimento de outras patologias.

Constatou-se que não ocorreram alterações significativas na atividade autonômica durante e após o período de meia vida plasmática dos betabloqueadores, o que pode indicar que outros fatores podem estar contribuindo para uma menor frequência cardíaca dos adultos hipertensos.

## REFERÊNCIAS

ALVES, N.F.B.; PORPINO, S.K.P.; SILVA, A.S. The period between beta-blocker use and physical activity practice changes training heart rate behavior. **Braz J Pharmac Sci**, v.45 n.4, p.10-18, 2009.

ATALA, M.M.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Influência dos polimorfismos dos genes dos receptores b-adrenérgicos na regulação cardiovascular e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. **Rev Bras Hipertens**, v.14, n. 4, p.258-264, 2007.

ASHRAFIAN, H.; VIOLARIS, A.G. Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: the pro viewpoint. **Prim Care Respir J**, v.14 n.5, p. 236-241, 2005.

BARROS, R.A.; OKOSHI, M. P; CICOGNA, A. C. Via Beta-adrenérgica em corações normais e hipertrofiados. **Arq Bras Cardiol**, v.72 n.5, p.641-648, 1999.

BATLOUNI, M.; ALBUQUERQUE, D.C. Bloqueadores Beta-Adrenérgicos na Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, v.75, n.4, p. 339-349, 2000.

BASTER, T.; BASTER-BROOKS, C. Exercise and hypertension. **Aust Fam Physician**, v.34, n.6, p. 419-424, 2005.

BELL, D. S.; BAKRIS, G.L.; MCGILL, J.B. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. **Diabetes Obes Metab**, v.11, n.3, p. 234-238, 2009.

BERNARDI, L.; LEUZZI, S.; RADAELLI, A.; PASSINO, C.; JOHNSTON, J.A.; SLEIGHT, P. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in

conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? **Clin Sci (Lond)**, v.87, n.6, p. 649-654, 1994.

BERKELS, R.; TAUBERT, D.; ROSENKRANZ, A.; RÖSEN, R. Vascular protective effects of dihydropyridine calcium antagonists. **Pharmacology**, v.69, n.1, p.171-176, 2003.

BORG, G. *Escalas de Borg para a Dor e o Esforço Percebido*. 1. ed. São Paulo: Manole, 2000.

BORG, G. *Physical performance and perceived exertion. Studia Psychologica et paedagogica*. 1962. Tese (Doutorado) Lund, Sweden.

BRION, R.; CARRE, F.; VERDIER, J-C.; PONCELET, P.; DOUARD, H.; PAGE, E. et al. Comparative effects of bisoprolol and nitrendipine on exercise capacity in hypertensive patients with regular physical activity. **J Cardiovasc Pharmacol**, v.35, p. 78–83, 2000.

BRODDE, O.E. Cardiac beta-adrenergic receptors. **ISI Atlas Sci Pharmacol**, v.1, n.1, p. 107–112, 1987.

CARTER, C.S.; CESARI, M.; AMBROSIUS, W.T.; HU.N.; DIZ, D.; ODEN, S.; et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition, body composition, and physical performance in aged rats. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.59, n.5, p. 416-423, 2004.

CARVALHO, M.H.C.; COLAÇO, A.L.; DA SILVA L.B.B.; SALGADO, M.C.O. Aspectos farmacológicos dos inibidores da ECA e dos receptores de angiotensina II. **Rev Bras Hipertens**, v.12, n.2, p. 97-102, 2005.

CÉSAR, L. A. M.; FERREIRA, J. F. M. Circulação coronariana- Aspectos fisiológicos. **Hipertensão**, v.7, n.1, p. 6-11, 2004.

CÍFKOVÁ R. Hypertension in pregnancy. **Cas Lek Cesk**, v.148, n.2, p.65-71, 2009.

COUTO, A.A de; *Farmacologia cardiovascular aplicada à clínica*. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 1998, 315p.

COSENTINO, F.; BONETTI, S.; REHORIK, R.; ETO, M.; WERNER-FELMAYER, G.; VOLPE, M.; et al. Nitric-oxide-mediated relaxations in salt-induced hypertension: effect of chronic beta1 -selective receptor blockade. **J Hypertens**, v.20, n.3, p.421-8, 2002.

DE LEO, F.; PANARESE, S.; GALLERANI, R.; CECI, L.R. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory peptides: production and implementation of functional food. **Curr Pharm Des**, v.15, n.31, p.3622-3643, 2009.

DERMAN, W. E.; DUNBAR, F.; HAUS, M.; LAMBERT, M.; NOAKES, T. D. Chronic beta-blockade does not influence muscle power output during high-intensity exercise of short-duration. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v.67, n.5, 415-419, 1993.

DICKSTEIN, K.; CHANG, P.; WILLENHEIMER, R.; HAUNS, S.; REMES, J.; HALL, C.; et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v.26, n.2, p. 438-45, 1995.

EVORA, P. R.; NOBRE, F. N. O Papel das G-Proteínas na Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares. **Arq. Bras. Cardiol**, v.72, n.2, p. 9-19, 1999.

FIGUEIREDO NETO, J.A.; MADY, C.; GRUPI, C. Effects of metoprolol tartrate therapy in patients with heart failure. **Arq. Bras. Cardiol**, v.87, n.3, p.294-300, 2006.

FIMIRDA C.C.; MESQUITA, E.T. O paradoxo do tratamento da ICC com betabloqueadores. Implicações para pacientes hipertensos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.8, n.4, p. 458-465, 2001.

FRANCISCHETTI, E. A.; FAGUNDES, V.G. de A.; LAMAS, C. da C. Diuréticos: ainda uma opção como agente anti-hipertensivo inicial? **Revista Brasileira de Medicina**, v.47, n.5, p.12-15, 1990.

GHEORDHIADÉ, M.; SHIVKUMAR, K.; SCHULTZ, L.; TILLEY, B.; GOLDSTEIN, S. Prognostic significance of electrocardiographic persistent ST depression in patients with their first myocardial infarction in the placebo arm the Beta-Blocker Heart Attack Trial. **Am Heart J**, v.126, n.1, p. 271-278, 1993.

GOLDSMITH, R.L.; BIGGER, J.T.; BLOOMFIELD, D.M.; KRUM, H.; STEINMAN, R.C.; SACKNER-BERNSTEIN, P.M. Long-term carvedilol therapy increases parasympathetic nervous system activity in chronic congestive heart failure. **Am J Cardiol**, v.80, n.1, p.1101-1104, 1997.

GORDON, N.F.; DUNCAN, J.J. Effect of beta-blockers on exercise physiology: implications for exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 668-676.

GUYTON, A.C; HALL J.E. *Tratado de fisiologia médica*. 9. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ, 1997. 1013p.

HANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2007, 829p.

HAWKINS, M.N. BARNES, Q. PURKAYASTHA, S. EUBANK, W. OGOH, S. RAVEN, P.B. The effects of aerobic fitness and  $\alpha$ 1-adrenergic receptor blockade on cardiac work during dynamic exercise. **J Appl Physiol**, v.106, n.1, p. 486–493, 2009.

ISSA, V.S.; GUIMARAES, G.V.; REZENDE, M.V. CRUZ, F.D.; SILVIA, M. A. F.; BACAL, F.; BOCCHI, E. A. Effects of bisoprolol on cardiac function and exercise in patients with heart failure. **Arq. Bras. Cardiol**, v.88, n.3, p.340-345, 2007.

ISRAILI, Z.H.L.; HERNANDEZ-HERNANDEZ, R.; VALASCO, M. The future of antihypertensive treatment. **Am J Ther**, v.14, n.2, p.121-134, 2007.

KAISER, P. Physical performance and muscle metabolism during beta-adrenergic blockade in man: **Acta Physiol Scand Suppl**, v.536, n.1, p.1-53, 1984.

KAISER, P.; TESCH, P.A; FRISK-HOLMBERG, M.; JUHLIN-DANNFELT, A.; KAIJSER, L. Effect of beta 1-selective and non-selective beta-blockade on work capacity and muscle metabolism. **Clin Physiol**, v.6, n.2, p.197-207, 1986.

KHAZAEINIA, T.A.A.R.; TAM, Y.K. The Effects of Exercise on the Pharmacokinetics of Drugs. **J Pharm Pharmaceut Sci**, v.3, n.3, p. 292-302, 2000.

KENDALL, M. J. Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. **The Am J Cardiol**, v.80, n.9B, p.15-19, 1997.

KUBO, T.; FUKUDA, K.; MIKAMI, A.; MAEDA, A.; TAKAHASHI, H., MISHIMA, M., et al. Cloning, sequencing and expression of complementary DNA encoding the muscarinic acetylcholine receptor. **Nature**, v.323, n.2, p. 411–416, 1986.

LANG, R.M.; ELKAYAM, U.; YELLEN, L.G.; KRAUSS, D.; MCKELVIE, R.S.; VAUGHAN, D.E. et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. The Losartan Pilot Exercise Study Investigators. **J Am Coll Cardiol**, v.30, n.4, 983-991, 1997.

LEITE, L.H.; LACERDA, A.C.; BALTHAZAR, C.H.; MARUBAYASHI, U.; COIMBRA, C.C. Central AT(1) receptor blockade increases metabolic cost during exercise reducing mechanical efficiency and running performance in rats. **Neuropeptides**, v.41, n.3, p.189-94, 2007.

LUCATTI A.; DELFINO R.; MUSSO G; GAZZARATA, M.; OLDOINO, E.; SPIRITO, P. Evaluation of the cardiovascular effects of the beta-blockader atenolol. **Arch Sci Med**, v.140, n.2, p. 177-82, 1983.

LUND-JOHANSEN, P. Hemodynamic changes at rest and during exercise in long-term clonidine therapy of essential hypertension. **Acta Med Scand**, v.195, n.1, p.111-17, 1974.

MASON, W.D.; WINER, N.; KOCHAK, G.; COHEN, I.; BELL, R. Kinetics and absolute bioavailability of atenolol. **Clin Pharmacol Ther**, v.25, n.4, p.408-415, 1979.

MACRDL, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. *Fisiologia do exercício: Energia, Nutrição e Desempenho humano*. 5.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A, 2003, 1113p.

MEHVAR, R.; BROCKS, D.R. Stereospecific Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Beta-Adrenergic Blockers in Humans. **J Pharm Pharmaceut Sci**, v.4, n.2, p.185-200, 2001.

NADEL, E.R.; FORTNEY, S.M.; WENGER, C.B. Effect of hydration state of circulatory and thermal regulations. **J Appl Physiol**, v.49, n.1, p. 715-721, 1980.

NETO L.B. da S.; CLAUSELL N. BNP: do laboratório à beira do leito. **Revista da sociedade de cardiologia do Rio Grande do Sul**, v.13, n.3, p.2-10, 2004.

NETO M.A.; RASCADO R.R.; BENDHACK L.M. Receptores b-adrenérgicos no sistema cardiovascular. **Medicina**, v.39, n.1, p. 3-12, 2006.

NIGRO, D.; FORTES, Z.B. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. **Rev Bras Hipertens**, v.12, n.2, p. 103-107, 2005.

NOGUEIRA, J.B. Terapia Medicamentosa da Hipertensão Arterial: perspectivas para o ano de 2000. **Revista da FML**, v.5, n.1, p.12-20, 2000.

PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; GUZZETTI, S.; RIMOLDI, O.; FURLAN, R.; PIZZINELLI, P. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circ Res**, v.59, n.2, p.178-193, 1986.

OIGMAN, W. Tratamento farmacológico da hipertensão arterial essencial. **Medicina**, v.29, n.1, p. 244-249, 1996.

PASSARO, L.C.; GODOY, M. Reabilitação cardiovascular na hipertensão sanguínea. **Rev Soc Cardiol**, v.6, n.1, p. 45-58, 1996.

PEREIRA-BARRETO, C. A. Por que, como e quando usar os betabloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca. **Rev Soc Bras Cardiol**, v.14, n.1, p.134-146, 2004.

PEDERSEN, M. E.; COCKCROFT, J. R. The vasodilatory beta-blockers. **Curr Hypertens Rep**, v.9, n.4, p.269-277, 2007.

PITT, B.; POOLE-WILSON, P.A.; SEGAL, R.; MARTINEZ, F.A.; DICKSTEIN, K.; CAMM, A.J. et al. Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial the losartan Heart Failure Survival Study. **Lancet**, v.355, n.1, p.1582-15827, 2000.

POKAN, K.; HUONKER, M.; LEHMANN, M.; DICKHUTH, H.H.; KEUL, J. Effect of beta blockade on hemodynamics in physical exertion. **Wien Med Wochenschr**, v.140, n.6-7, p.178-184, 1999.

PROSTRAN, M.; SAMARDZIC, R.; TODOROVIC, Z.; JOVANOVIC-MICIC, D.; JAPUNDZIC, N.; BELESLIN, B.D. The potentiation of cardiodepressant and hypotensive effects of bradykinin by enalapril and captopril both in vitro and in vivo. **Gen Pharmacol**, v.22, n.6, p. 995-1000, 1991.

RAMOS, O. Aspectos históricos da Hipertensão Arterial: Histórico do tratamento da Hipertensão Artéria. **HiperAtivo**, v.5, n.4, p. 230-232, 1998.

RENELAND, R.; ALVAREZ, E.; ANDERSSON, P-E.; HAENNI, A.; BYBERG, L.; LITHELL, H. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long term treatment with atenolol or trandolapril. **J Hum Hypertens**, v.14, n.3, p. 175-180, 2000.

RIBEIRO, J.M.; FLORÊNCIO, L.P. Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT1. **Rev Bras Hipertens**, v.7, n.3, p. 293-302, 2000.

ROWLANDS, D.S.; DOWNEY, B. Physiology of triathlon. In: Garrett WE Jr, Kirkendall DT (ed). *Exercise and sport science*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, p. 921-922

SAMUELSSON, O.; HEDNER, T.; BERGLUND, G.; PERSSON, B.; ANDERSSON, O.K.; WILHELMSEN, L. Diabetes Mellitus In Treated Hypertension: Incidence, Predictive Factors And The Impact Of Non-Selective Beta-Blockers And Thiazide Diuretics During 15 Years Treatment Of Middle-Aged Hypertensive Men In The Primary Prevention Trial Goteborg, Sweden. **J Hum Hypertens**, v.8, n.4, p.257-263, 1994.

SLEIGHT, P.; LA ROVERE, M.T.; MORTARA, A.; PINNA, G.; MAESTRI, R.; LEUZZI, S. et al. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? **Clin Sci**, v.88, n.1, p.103-109, 1995.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Sanguínea. **Rev Soci Bras Hipertens**, v.9, n.4, 2006.

\_\_\_\_\_ I Consenso Nacional De Reabilitação Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**. Campos do Jordão – SP: 69(4),1997.

\_\_\_\_\_ III Consenso Brasileiro De Hipertensão Sanguínea **Arq Bras Cardiol**. Campos do Jordão – SP: v.12, n.14, 1998.

SEKEFF, J.A.B.; BUENO, M.S.P.; WEITZEL, L.H. Hipertensão sanguínea leve ou moderada: avaliação clínica, fonomecanocardiográfica e ecocardiográfica do pindolol e do propranolol. **Arq Bras Cardiol**, v.46, n.4, p. 251-254, 1986.

STEIN, D.T.; LOWENTHAL, D. T.; PORTER, R. S.; FALKNER, B.; BRAVO, E. L.; HARE, T. W. Effects os nifedipine and verapamil on isometric and dynamic exercise in normal subjects. **Am J Cardiol**, v.54, n.3, p. 386-89, 1984.

STOSCHITZKY, K.; KOSHUCHAROVA, G.; ZWEIKER, R.; MAIER, R.; WATZINGER, N.; FRUHWALD FM, KLEIN W. Differing beta-blocking effects of carvedilol and metoprolol. **Eur J Heart Fail**, v.3, n.3, p.343-349, 2001

STOSCHITZKY, K.; STOSCHITZKY, G.; KLEIN, W.; Different effects of exercise on plasma concentrations of nebivolol, bisoprolol and carvedilol. **Cardiovasc Drugs Ther**, v.1, n.2, 135-138 2004.

STOSCHITZKY K, STOSCHITZKY G, HELMUT B, BONELLI, C. Comparing beta-blocking effects of bisoprolol, carvedilol and nebivolol. **Cardiology**, v.106, n.1, p. 199-206, 2006.

SUBRAMANIAN, B.; BOWLES, M.J.; DAVIES, A.B; RAFTERY, E.B. Combined therapy with verapamil and propranolol in chronic stable angina. **Am J Cardiol**, v.49, n.1, p. 125-132, 1982.

TABET, J.Y; MEURIN, P.; BEN DRISS, A.; THABUT, G. WEBERA, H.; RENAUDA, N. et al. Determination of exercise training heart rate in patients on beta-blockers after myocardial infarction. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v.13, n.4, p. 538-543, 2006.

TEIXEIRA DE CASTRO, R.R.; TIBIRIÇÁ, E.; DE OLIVEIRA, M.A. MOREIRA. P.B, CATELLI, M.F.; ROCHA, N.N.; et al. Reduced hemodynamic responses to physical and mental stress under low-dose rilmenidine in healthy subjects . **Cardiovasc Drugs Ther**, v.20, n.2, p. 129-134, 2006.

TAVARES, A.; PLAVNIK, F.L. Inibidores do sistema simpático. **HiperAtivo**, v.5, n.2, 91-96, 1998.

TESCH, P. Exercise performance and beta-blockade. **Sports Méd**, v.2, n.6, p. 389-412, 1985.

TOMTEN, S.E.; NILSSON, S.; KJELDSEN, S.E.; WESTHEIM, A.S. Effect of 1-alpha blockader on maximal oxygen consumption and physical endurance in hypertensive men. **Tidsskr Nor Laegeforen**, v.116, n.1, p. 37-40, 1996.

TOMTEN, S.E.; KJELDSEN, S.E.; NILSSON, S.; WESTHEIM, A.S. Effect of alpha 1-adrenoceptor blockade on maximal VO<sub>2</sub> and endurance capacity in well-trained athletic hypertensive men. **Am J Hypertens**, v.7, n.1, p. 603-608, 1994.

THOMPSON, P.D. *Exercício e a cardiologia do esporte*. Barueri- SP: Manole, 2004, 500p.

TIBIRIÇÁ E.; LESSA, M.A. Medicamentos anti-hipertensivos que atuam no sistema nervoso central. **Rev Bras Hipertens**, v.2, n2, p. 93-96, 2005

VALLEJO, S.G. Diuréticos y betabloqueadores en el tratamiento de la hipertensión sanguínea. **Rev. Perú Cardiol**, v.23, n.3, p. 80-90, 1997.

VAN BAAK, M. A. Beta-adrenoceptor blockade and exercise. **Sports Med**, v.5, n.4, p.209-225, 1988.

VAN BORTEL, L.M.; VAN BAAK, M.A. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. **Cardiovasc Drugs Ther**, v.6, n.3, p. 239-47, 1992.

VANHEES, L.; DEFOOR, J.G.M.; SCHEPERS, D.; LIJNEN, P.; PEETERS, B.Y.M.; LACANTE, P.H.L.; FAGARD, R.H. Effect of bisoprolol and atenolol on endurance exercise capacity in healthy men. **J Hypertens**, v.18, p.35-43, 2000.

VANZELLI, A.S.; BARTHOLOMEU, B. J; MATTOS, L.N.J.; BRUM, P.C. Prescrição de exercício físico para portadores de doenças cardiovasculares que fazem uso de betabloqueadores. **Rev Soc Cardiol**, v.15, n.2, p. 10-16, 2005.

WADWORTH, A. N.; MURDOCH, D.; BROGDEN, R. N. Atenolol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. **Drugs**, v.42, n.3, p.468-510, 1991.

WEISS, R. Nebivolol: a novel beta-blocker with nitric oxide-induced vasodilatation. **Vasc Health Risk Manag**. v.2, n.3, p.303-308, 2006.

WEDER, A.B.; ERICKSON S. Treatment of hypertension in the inpatient setting: use of intravenous labetalol and hydralazine. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v.12, n.1, p.29-33, 2010..

WERSTIUK, E.S.; LEE, R.M. Vascular beta-adrenoceptor function in hypertension and in ageing. **Can J Physiol Pharmacol**, v.78, n.6, p.433-452, 2000.

WILMORE, J.H.; FREUND, B.J.; JOYNER, M.J.; HETRICK, G.A.; HARTZELL, A.A.; STROTHER, R.T. et al. Acute response to submaximal and maximal exercise consequent to beta-adrenergic blockade: implications for the prescription of exercise. **Am J Cardiol** 1985; 55: 135D-141D.

WONISCH, M.; HOFMANN, P.; FRUHWALD, F. M.; KRAXNER, W.; HÖDL, R.; POKAN, R. e KLEIN, W. Influence of beta-blocker use on percentage of target heart rate exercise prescription. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v.10, n.4, p.296-301, 2003.

ZANCHETTI, A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. **Blood Press Suppl**, v.1, n.1, p.17-32, 2004.

ZANESCO, A.; ANTUNES, E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: 3 Pharmacological approaches. **Pharmacology & Therapeutics**, v.114, n.3, p.307-317, 2007.

ZHENG, M; HAN, Qi-De; XIAO R-P. Distinct  $\beta$ -adrenergic receptor subtype signaling in the heart and their pathophysiological relevance. **Act Physiologica Sinica**, v.56, n.1, p.1-15, 2004.

**APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre Esclarecido**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a)

Esta pesquisa é sobre “Influência da farmacocinética dos betabloqueadores na prescrição de exercício físico aeróbio” e está sendo desenvolvida por Naiane Ferraz Bandeira Alves, aluna do Curso Mestrado em Educação Física da Universidade Federal da Paraíba/Universidade de Pernambuco, sob a orientação do(a) Prof(a) Dr. Guilherme Laurentino Lima Filho

Os objetivos do estudo são :

- Verificar a resposta cronotrópica e atividade autonômica após duas horas da administração do fármaco betabloqueador, no momento pré-exercício, durante a sessão de exercício físico e no período de recuperação;
- Verificar a resposta cronotrópica e atividade autonômica duas horas antecedentes à primeira administração do fármaco betabloqueador do respectivo dia, no momento pré-exercício, durante a sessão de exercício físico e no período de recuperação;
- Observar se ocorre uma subestimação da atividade simpática na análise espectral sob o efeito do anti-hipertensivo betabloqueador

A finalidade deste trabalho é contribuir *para melhoria na precisão da prescrição do exercício físico para hipertensos que utilizam medicação betabloqueadora.*

Solicitamos a sua colaboração para realizar duas sessões de exercício em bicicleta ergométrica em dias diferentes, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome foi mantido em sigilo. Informamos que essa pesquisa não oferece riscos, previsíveis, para a sua saúde.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na Instituição (*se for o caso*). Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido(a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante da Pesquisa  
ou Responsável Legal

OBSERVAÇÃO: (em caso de analfabeto - acrescentar)

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Testemunha

Contato com o Pesquisador (a) Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para o (a) pesquisador (a) -----  
Atenciosamente,

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Participante

<p>Espaço para impressão dactiloscópica</p>
---

## **APÊNDICE B - Ficha de Coleta de Dados**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Peso \_\_\_\_\_ Estatura \_\_\_\_\_  
 Medicação: \_\_\_\_\_ Dose: \_\_\_\_\_  
 Horário: \_\_\_\_\_ Tempo do tratamento: \_\_\_\_\_

PA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 FCRepouso: \_\_\_\_\_ FCT: \_\_\_\_\_ -

Velocidade e carga da Bicicleta ergométrica  
 : \_\_\_\_\_

Horário: \_\_\_\_\_ FCR: \_\_\_\_\_

TEMPO	BORG	FC

PA R: \_\_\_\_\_

P A EX (20min) \_\_\_\_\_

P. A. EX (fim) \_\_\_\_\_

P A REC \_\_\_\_\_ (10')

\_\_\_\_\_ (20')

\_\_\_\_\_ (30')

Horário: \_\_\_\_\_ FCR: \_\_\_\_\_

TEMPO	BORG	FC

PA R: \_\_\_\_\_

P A EX (20min) \_\_\_\_\_

P. A. EX (fim) \_\_\_\_\_

P A REC \_\_\_\_\_ (10')

\_\_\_\_\_ (20')

\_\_\_\_\_ (30')

**ANEXO A - Parecer do Comitê do Ética**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

## CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 8ª Reunião Ordinária, realizada no dia 24-09-08, o projeto de pesquisa do (a) INTERESSADO (a) Naiane Ferraz Bandeira Alves, intitulado: “Resposta Cronotrópica e Atividade Autonômica ao Exercício Físico em Hipertensos que utilizam Betabloquador” Protocolo nº. 0420-08.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apresentação do Comitê.



Eliane Marques D. de Souza  
Coordenadora - CEP-CCS-UFPB

## **ANEXO B - Escala Subjetiva de Esforço (BORG)**

**PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE ESFORÇO**  
(Borg & Noble, 1974)

6	-
7	<b>muito fácil</b>
8	-
9	<b>fácil</b>
10	-
11	<b>relativamente fácil</b>
12	-
13	<b>ligeiramente cansativo</b>
14	-
15	<b>cansativo</b>
16	-
17	<b>muito cansativo</b>
18	-
19	<b>exaustivo</b>
20	-

**ANEXO C - Matéria para Imprensa (Release)**

### **Profissionais de Educação Física podem utilizar a Escala de Borg na prescrição do exercício aeróbio em pacientes hipertensos que utilizam betabloqueadores**

Pesquisadores do Programa Associado de Pós-Graduação em Educação Física UPE/UFPB realizaram estudo sobre a interferência dos betabloqueadores (anti-hipertensivo) no exercício físico em pacientes hipertensos. Neste estudo, a profissional de Educação Física, Prof<sup>a</sup>. Mestre Naiane Ferraz Bandeira Alves e o Prof. Dr. Guilherme Laurentino de Lima-Filho, constataram que o horário da ingestão da medicação betabloqueadora pode interferir na resposta cardiovascular durante o exercício, reduzindo, assim, a frequência cardíaca do paciente e, conseqüentemente, interferindo na prescrição do exercício físico. Essa redução na frequência cardíaca apresenta-se mais acentuada quando o hipertenso realiza o exercício poucas horas após a administração do betabloqueador, diferentemente de quando esse mesmo indivíduo realiza a atividade física, sem ter ingerido a sua dose diária de medicação anti-hipertensiva.

Por exemplo, o atenolol é um medicamento da classe dos betabloqueadores e é bastante utilizado para o tratamento da hipertensão arterial, visto que diminui a frequência cardíaca dos pacientes. A constatação do uso desse medicamento, após avaliação prévia, implica em mudanças na prescrição do exercício físico por parte dos profissionais da área de Educação. Esses profissionais devem procurar alternativas para prescrever a intensidade do exercício físico para indivíduos hipertensos que fazem uso de betabloqueadores.

Participaram dessa pesquisa, voluntários que foram divididos em três grupos: hipertensos que utilizavam atenolol; hipertensos que faziam uso de outra classe de anti-hipertensivo; e normotensos (indivíduos que não eram hipertensos) que não utilizam medicação. Todos os voluntários realizaram duas sessões de exercício em bicicleta ergométrica. Uma sessão ocorreu após duas horas da administração do atenolol e a outra sessão foi realizada 23 horas após a administração do medicamento, no dia seguinte. Um exame de eletrocardiograma foi realizado durante o repouso, o exercício e pós-exercício.

Também foi aplicada a Escala de Percepção Subjetiva de Esforço (Escala de Borg) durante os 40 minutos de bicicleta.

Até onde se sabe, esse estudo é o primeiro a chamar a atenção para esta peculiaridade do efeito do betabloqueador para hipertensos que praticam exercício aeróbio. Embora a frequência cardíaca durante o exercício físico seja menor poucas horas após a ingestão do betabloqueador, os dados alcançados mostraram que o sistema autonômico não medeia a diferença de frequência cardíaca, durante o exercício realizado próximo ao horário de administração do medicamento e muitas horas após a sua administração.

A menor frequência cardíaca de repouso nos sujeitos que utilizavam betabloqueadores foi acompanhada por uma predominância da atividade nervosa vagal (parassimpática), mostrando que a utilização de betabloqueadores está associada à diminuição de casos de morbidade e de mortalidade. Uma possível explicação para isso deve-se, justamente, ao aumento da atividade parassimpática.

A importância desses resultados reside no fato de que, até hoje, os consensos de várias sociedades médicas indicam que hipertensos sob uso de betabloqueadores devem corrigir a redução da frequência cardíaca induzida pelos betabloqueadores com a realização de um teste ergométrico sob efeito desse fármaco. No entanto, a partir desses dados, pode-se afirmar que essa medida não é completamente satisfatória. Isto porque, 23 horas após a ingestão do medicamento, a redução da frequência cardíaca não é a mesma. A consequência disso é que o tempo entre a administração do betabloqueador e a hora de realização do exercício precisa ser considerado na prescrição do treinamento físico para hipertensos

Essa pesquisa ressalta, também, que o profissional de Educação Física, responsável pela prescrição do exercício físico adequado do paciente, deve atentar para as informações acerca dos tipos de medicamentos que seu paciente faz uso e, também, para as consequentes respostas cardiovasculares e metabólicas que este fármaco proporcione, levantando, assim, as possíveis alterações na prescrição do treinamento adequado de cada indivíduo. A alternativa para os profissionais de Educação Física é a utilização da

percepção subjetiva de esforço (Escala de Borg) para prescrição do exercício físico, visto que as escalas referidas pelos indivíduos não foram diferentes nas duas sessões realizadas, independente da hora de ingestão do betabloqueador. Os resultados completos desse estudo serão publicados em breve, em uma revista científica da área.

Março de 2010.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)