

Prescrição de treinamento para cardiopatas betabloqueados na reabilitação cardíaca

Eliane Carla Kraemer* – Olga Sergueevna Tairova**

Resumo: O exercício físico regular está associado à redução significativa da morbidade e da mortalidade e tem sido utilizado como adjuvante no tratamento farmacológico de diversas doenças cardiovasculares. No entanto, alguns cuidados devem ser tomados na prescrição do treinamento físico para portadores de doença cardiovascular. Para que a prescrição seja segura a esses indivíduos e os benefícios superem os riscos, devem ser considerados inúmeros fatores, e, nessa revisão, será dada ênfase ao uso de betabloqueadores, à sua classificação e recomendação e, também, à prescrição do treinamento para cardiopatas que deles fazem uso.

Palavras-chave: Exercício físico. Betabloqueadores. Doenças cardiovasculares. Prescrição de exercício físico.

Prescription of training for cardiac rehabilitation in cardiac beta blocked

Abstract: Regular exercise is associated with a significant reduction in morbidity and mortality and has been used as an adjunct to pharmacological treatment of various cardiovascular diseases. However, some care should be taken in prescribing exercise training for patients with cardiovascular disease. To ensure that the prescription is safe for these individuals, and that the benefits outweigh the risks, many factors must be considered, and this review will stress use of beta-blockers, classification and recommendation, and also the training prescription for cardiac patients who make its use.

Keywords: Exercise. Beta-blockers. Cardiovascular disease. Prescription of exercise.

Receta de capacitación para la rehabilitación cardíaca en beta cardíaco bloqueado

* Graduada em Educação Física pela Universidade de Caxias do Sul. Especialização em Fisiologia do Exercício – Prescrição do Exercício pela Universidade Gama Filho/SP. Especialização em Ciências da Saúde e do Esporte pela Universidade de Caxias do Sul. Mestranda em Ciências do Desporto – Avaliação e Prescrição de Atividade Física pelas Universidades de Trás-os-Montes e Alto Douro – Portugal. Instituto de Medicina do Esporte e Ciências Aplicadas ao Movimento Humano da Universidade de Caxias dos Sul. *E-mail:* elianekraemer@yahoo.com.br

** Graduada em Medicina pelo Instituto Médico de Riga – Letônia. Mestrado em Cardiologia pelo Centro de Investigação Científica Cardiológica. Doutorado em Cardiologia pelo Centro de Investigação Científica Cardiológica. O título de Doutor em Cardiologia está revalidado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Atualmente é professora titular na Universidade de Caxias do Sul. Coordenadora do Instituto de Medicina do Esporte da Universidade de Caxias do Sul. *E-mail:* olgatai@terra.com.br

Resumen: El ejercicio regular se asoció con una reducción significativa en la morbilidad y mortalidad y se ha utilizado como un complemento al tratamiento farmacológico de varias enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, algunos se debe tener cuidado en la prescripción de la práctica de ejercicio en pacientes con enfermedad cardiovascular. Para asegurarse de que la prescripción es seguro para estas personas, y que los beneficios superan a los riesgos, muchos factores deben tenerse en cuenta, y esta revisión estrés uso de beta-bloqueantes, clasificación y recomendación, y también la formación de prescripción para los pacientes cardíacos que hacer su uso.

Palabras clave: Ejercicio, Beta-bloqueantes. La enfermedad cardiovascular. El ejercicio de prescripción.

Introdução

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a prática regular de exercícios físicos aeróbios está intimamente associada à redução significativa da morbidade e da mortalidade cardiovasculares.^(1, 2) Além disso, o exercício físico tem sido utilizado como coadjuvante no tratamento farmacológico de inúmeras doenças cardiovasculares, durante a reabilitação cardíaca.⁽³⁻⁴⁾ Alguns cuidados devem ser tomados em relação às variáveis que compõem o treinamento físico, tais como: intensidade, duração e frequência,⁽⁵⁾ principalmente em indivíduos portadores de doenças cardiovasculares. Esses indivíduos, na maior parte das vezes, apresentam capacidade funcional reduzida e anormalidades eletrocardiográficas, o que os torna mais suscetíveis a intercorrências cardiovasculares durante a realização de exercício físico. Por isso, avaliações pré-teste de esforço, como a anamnese, são imprescindíveis, pois permitem avaliar o histórico familiar e doenças pregressas. Os testes ergométrico e ergoespirométrico são essenciais para que se faça uma prescrição adequada do exercício físico, respeitando a individualidade biológica.⁽⁶⁾ Como a prescrição do exercício físico é realizada tomando-se como indicador de intensidade do treino a frequência cardíaca, cabe à equipe multidisciplinar, principalmente ao médico cardiologista, averiguar se o indivíduo, ao iniciar um programa de condicionamento físico, faz uso de medicamentos que modifiquem os valores de frequência cardíaca, tanto em repouso como durante a realização do exercício físico. O uso desses medicamentos modificará sensivelmente a prescrição do

exercício físico. Na primeira parte desta revisão, serão abordados os cuidados relativos à prescrição do exercício físico pela frequência cardíaca, baseada nas variáveis cardiovasculares obtidas no teste de esforço e nos efeitos cardiovasculares do exercício físico, tanto aeróbico quanto de força. Na segunda parte, serão abordados os efeitos cardiovasculares dos betabloqueadores, sua classificação e utilização, os quais, dentre outros medicamentos, reduzem a frequência cardíaca e podem modificar a prescrição de exercício físico para portadores de doença cardiovascular.

Prescrição do exercício físico através da frequência cardíaca

A frequência cardíaca apresenta relação linear com o aumento da intensidade do exercício físico. Em consequência disso, é uma variável muito útil para o controle da intensidade de treino, ressaltando sua fácil mensuração durante o exercício físico, tanto pela palpação do pulso como pela utilização de frequencímetros, cujo custo é acessível à maioria das pessoas. Para que haja a prescrição de exercício eficaz, é necessário analisar a frequência cardíaca obtida no teste ergométrico, a partir da qual obtém-se a frequência cardíaca máxima de cada indivíduo, que, muitas vezes, pode ser superior ou inferior à predita para a idade. Além disso, em caso de testes positivos (como, por exemplo, isquemia), a frequência a ser utilizada como máxima para prescrição deve ser a de positividade do teste. Por isso, o teste de esforço é altamente recomendável e indispensável para portadores de doenças cardiovasculares. Basicamente, existem duas formas de se prescrever a intensidade do exercício físico pela frequência cardíaca, segundo o Colégio Americano de Medicina do Esporte:⁽⁶⁾ a) por meio do cálculo da porcentagem da frequência cardíaca máxima obtida no teste; e b) por meio do cálculo da porcentagem da frequência cardíaca de reserva. A prescrição pela porcentagem da frequência cardíaca máxima é realizada pelo valor obtido no teste ergométrico, a partir do qual, após a obtenção da frequência cardíaca máxima, calcula-se a porcentagem recomendada para cada população: de 55% a 65% para cardiopatas, de 60% a 75% para sedentários, e de 70% a 85% para indivíduos fisicamente ativos. A prescrição pela porcentagem da frequência cardíaca de reserva se dá também pela obtenção da frequência máxima

durante o teste ergométrico, porém devem ser levados em consideração os valores da frequência cardíaca de repouso para cálculo da intensidade do exercício físico.

A fórmula para o cálculo é a que se segue:

$$FC \text{ treino} = [(FC \text{ máx} - FC \text{ repouso}) \times \text{percentual desejado}] + FC \text{ repouso}$$

Onde, FC = frequência cardíaca.

A porcentagem da frequência cardíaca de reserva recomendada para sedentários é de 50% a 70% e para ativos, de 60% a 80%.

As faixas de frequência cardíaca de treino variam dependendo da fórmula utilizada. Recomenda-se, no entanto, o uso da fórmula de frequência cardíaca de reserva, pois a mesma leva em consideração a frequência cardíaca de repouso, que sofre influência tanto do condicionamento físico do indivíduo como do uso de betabloqueadores.

Volume, duração e frequência das sessões de exercício físico

Pacientes com baixo risco cardiovascular podem participar de programas similares aos de indivíduos saudáveis em que se preconiza atividade moderada de gasto energético de, aproximadamente, 1.000kcal/semana, com frequência e duração supervisionadas pelo profissional de Educação Física. Pacientes de risco cardiovascular de moderado a alto devem seguir sistematicamente a prescrição e as recomendações efetuadas, cujo volume não pode exceder um gasto calórico semanal de 1.000kcal, para não aumentar a carga metabólica que é recomendada para evitar intercorrências cardiovasculares. Mesmo em pacientes limitados funcionalmente, uma reduzida quantidade de exercício físico é benéfica no sentido de manutenção de uma vida independente.⁽⁷⁾ É importante ressaltar, porém, que, para indivíduos com risco cardiovascular de moderado a alto, há a necessidade de o treinamento físico ser realizado em ambiente supervisionado, em que seja possível contar com uma equipe multidisciplinar composta de médico cardiologista, professor de Educação Física, nutricionista e psicólogo, entre outros profissionais da

área da saúde. Para indivíduos portadores de doença cardiovascular são indicadas sessões com duração de 30 a 60 minutos, numa frequência de três a cinco vezes por semana, para que se otimizem os benefícios cardiovasculares ao longo do período de condicionamento físico.

Cuidados a serem tomados em relação aos testes de esforço

Avaliações pré-teste de esforço antes do teste de esforço são importantes à realização da anamnese, que permite ao professor de Educação Física conhecer o histórico médico do avaliado. O histórico médico deve conter informações, tais como: qualquer tipo de problema clínico, sintomas, medicamentos utilizados ou informações referentes a testes realizados anteriormente. Além disso, informações como o histórico de atividade física pregressa e o histórico familiar para doenças cardiovasculares e metabólicas devem fazer parte dos dados obtidos na anamnese.⁽⁸⁾ Pacientes com contraindicações relativas devem ser submetidos a teste de esforço apenas depois de cuidadosa avaliação risco/benefício.⁽⁶⁾ Além disso, devem ser dadas instruções escritas e verbais para evitar a ingestão de alimentos, álcool, cafeína e cigarros três horas antes do teste de esforço. Deve ser indicado, também, repouso algumas horas antes do teste, ressaltando a necessidade de não interromper a medicação (quando o teste tem como objetivo a prescrição de exercício físico). No caso de teste diagnóstico para isquemia, há necessidade de suspensão do teste. Outra observação importante a ser observada, durante as instruções prévias, diz respeito à vestimenta a ser usada durante o teste, que deve ser confortável e não prejudicar a livre movimentação das articulações. Além disso, as roupas devem facilitar o posicionamento de eletrodos para o registro do eletrocardiograma e do manguito para aferir a pressão arterial. É importante salientar que será necessária a realização de tricotomia para indivíduos do sexo masculino, para facilitar o posicionamento dos eletrodos.

Seleção do tipo de teste

Os testes de tolerância ao esforço têm por objetivo avaliar a condição física do indivíduo, assim como possíveis anormalidades cardiovasculares detectáveis durante o esforço físico, como a isquemia.

Esses testes podem ser ergométricos ou ergoespirométricos. No teste ergométrico, são obtidos o registro do eletrocardiograma, que, além de informar a frequência cardíaca, é capaz de mostrar alterações no ritmo cardíaco do indivíduo durante o esforço, a pressão arterial, além da percepção subjetiva do esforço. Já no teste ergoespirométrico, além das medidas obtidas no teste ergométrico convencional, é feita a análise metabólica, como o consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico, dentre outras variáveis, que nos auxiliam na detecção dos limiares ventilatórios usados para determinação da intensidade do exercício físico a ser realizado. Os testes de tolerância ao esforço são comumente realizados em dois ergômetros: a) bicicleta ergométrica; e b) esteira rolante. A bicicleta ergométrica apresenta a vantagem de ser mais barata e ocupar menos espaço físico.⁽⁹⁾ O fato de o teste realizado na bicicleta enfatizar principalmente membros inferiores permite que o registro tanto eletrocardiográfico como de pressão arterial seja facilitado, por diminuir as interferências provocadas pelos movimentos dos membros superiores; por outro lado, subestima a capacidade cardiorrespiratória por causar fadiga periférica precoce. A esteira rolante como ergômetro, por sua vez, apresenta a vantagem da especificidade da prática do exercício físico, na medida em que, geralmente, a modalidade prescrita para exercício físico em programas de reabilitação e condicionamento físico é a caminhada ou a corrida. Além disso, os valores obtidos do consumo de oxigênio no teste de esforço são de 10% a 20% maiores que os obtidos em bicicleta, o mesmo acontecendo com a frequência cardíaca (de 5% a 20%); dessa forma, a prescrição do treinamento físico por meio do teste realizado em esteira não subestima valores referentes ao esforço máximo do paciente, possibilitando que a intensidade de treinamento seja mais próxima do real. Por apresentar essas vantagens, a esteira rolante é o ergômetro mais utilizado em testes de esforço em portadores de doenças cardiovasculares.⁽⁹⁾

Critérios para a interrupção do teste

Os principais critérios para interrupção do teste de esforço, tanto no teste ergométrico como no teste ergoespirométrico, são: avaliar, ao longo do teste, o nível de fadiga e dispneia do paciente avaliado.^(6, 8, 10)

Outro critério importante para interrupção do esforço é o platô, tanto de frequência cardíaca como de consumo de oxigênio. A presença de platô durante o teste indica que o indivíduo avaliado atingiu o pico de esforço. A presença de sinais clínicos que indiquem a paralisação do teste, como: dispneia, fadiga excessiva, dores, pressão arterial elevada, assim como angina de peito e/ou isquemia miocárdica, representa aumento de risco ao indivíduo que está realizando o teste. Por isso, tais critérios são importantes variáveis para determinar a paralisação do teste, critérios esses que cabem à interpretação médica. É importante ressaltar que, após o término do teste, os pacientes só devem deixar o local (na presença do médico responsável), após normalização dos níveis da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Efeitos cardiovasculares do exercício físico

Nesta sessão, dividem-se os efeitos cardiovasculares do exercício físico em adaptações ao treinamento aeróbico e adaptações ao treinamento resistido,⁽⁴⁾ de acordo, integralmente, com as Diretrizes de Reabilitação Cardíaca, a seguir citadas, retiradas dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.⁽⁴⁾

Adaptações ao treinamento aeróbico

Frequência cardíaca – O treinamento aeróbico reduz tanto a frequência cardíaca em repouso como durante o exercício realizado em cargas submáximas de trabalho. Esses efeitos parecem ser devidos à redução da hiperatividade simpática, aumento da atividade parassimpática, mudança no marca-passo cardíaco ou mesmo melhora da função sistólica. Apesar de o treinamento físico induzir melhora da potência aeróbica máxima, ele não modifica, de modo apreciável, a frequência cardíaca máxima. Ou seja, pacientes treinados aerobicamente alcançarão a mesma frequência cardíaca máxima de antes do treinamento, porém serão necessários níveis mais intensos de esforço, para que essa frequência cardíaca máxima seja alcançada.⁽¹¹⁾ **Consumo de oxigênio** – O consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) avalia de forma específica a capacidade aeróbica do indivíduo. O sistema de transporte de oxigênio sofre uma adaptação favorável com o treinamento físico, que se exterioriza através de maiores valores de VO_2

máx. O consumo de oxigênio é determinado pelo débito cardíaco e pela diferença arteriovenosa de oxigênio. O treinamento físico aumenta a diferença arteriovenosa de oxigênio através do aumento da volemia, da densidade capilar, do débito cardíaco e da extração periférica de oxigênio durante o exercício. Em pacientes portadores de cardiopatia, o treinamento aumenta de 10% a 30% o VO_2 máx, sendo esse aumento mais evidente nos primeiros três meses de treinamento.⁽¹¹⁾ A melhora da potência aeróbica máxima costuma ser inversamente proporcional à capacidade física de antes do treinamento, sendo os pacientes mais comprometidos os que, proporcionalmente, obtêm as melhorias mais significativas. **Pressão arterial** – O treinamento físico reduz a pressão arterial de repouso e durante exercício submáximo.⁽¹²⁾ Da mesma forma que ocorre com a frequência cardíaca, o treinamento físico parece provocar pouca alteração na pressão arterial máxima aferida no pico do esforço. **Função ventricular** – Para uma mesma intensidade de esforço submáximo, o indivíduo treinado apresenta o mesmo débito cardíaco, porém à custa de frequência cardíaca mais baixa e volume sistólico maior.⁽¹¹⁾ A maior extração periférica de oxigênio durante o exercício pode permitir que o indivíduo treinado atinja a mesma intensidade de exercício com menor débito cardíaco. Como a frequência cardíaca no esforço máximo é semelhante no indivíduo treinado e no destreinado, o aumento do débito cardíaco ocorre devido ao aumento do volume sistólico. A maioria dos estudos mostra uma mínima ou nenhuma melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em resposta ao treinamento físico. Em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, a melhora da classe funcional obtida com o treinamento físico é secundária às adaptações periféricas ao exercício, não havendo correlação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso e a capacidade funcional.^(13,14) **Metabolismo** – Com o treinamento físico, a musculatura esquelética desenvolve grandes adaptações na densidade capilar, na estrutura proteica miofibrilar e na sua composição enzimática. Isso resulta em maior eficiência na utilização de lipídios como substrato energético, retardando a utilização de glicogênio muscular, prolongando o tempo de exercício e aumentando a intensidade de esforço que pode ser mantido. Considerando as adaptações aqui apresentadas, pode-se concluir que um indivíduo

treinado aumenta o volume sistólico máximo, o débito cardíaco máximo e a tolerância à acidose muscular, permitindo atingir um VO_2 máximo mais elevado. Dessa forma, mesmo que o limiar anaeróbico (intensidade do esforço a partir da qual a produção do lactato muscular suplanta a capacidade do organismo em removê-lo) continue a ocorrer no mesmo percentual do esforço máximo, esse ocorrerá durante um consumo absoluto de oxigênio mais elevado. Sendo assim, o desencadeamento de acidose ocorrerá em intensidade mais elevada de exercício. Com o treinamento aeróbico, o aumento do limiar anaeróbico pode ser proporcionalmente maior que os aumentos obtidos do VO_2 máximo, caracterizando um aumento da tolerância ao exercício submáximo. Essas adaptações têm repercussões práticas, permitindo ao indivíduo treinado suportar cargas submáximas maiores e por mais tempo, retardando o desenvolvimento de acidose e fadiga.

Adaptações ao treinamento de força

A maioria das atividades físicas que envolve contração muscular não é puramente dinâmica ou estática. Os dois tipos de contração produzem diferentes respostas hemodinâmicas, conforme será descrito a seguir. As atividades com componente estático envolvem movimentos de baixa repetição contra resistências elevadas, em que predominam contrações do tipo estáticas ou isométricas, nas quais se desenvolve tensão sem encurtamento do ventre muscular. Essa tensão muscular aumentada leva à restrição do fluxo sanguíneo muscular durante a contração, devido à compressão das arteríolas e dos capilares que perfundem o leito muscular, desencadeando resposta pressórica desproporcional ao consumo de oxigênio local.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ A pressão arterial sobe bruscamente no início de uma contração estática, quando essa tende a limitar o fluxo sanguíneo arterial, na tentativa de manter a pressão de perfusão para a musculatura em atividade. Essa elevação ocorre tanto na pressão arterial sistólica quanto na diastólica, resultando em maior pós-carga e menor pré-carga por diminuição do retorno venoso,⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ sendo observadas pressões arteriais médias de até 320/250mmHg em contrações máximas nos membros inferiores. A marcada elevação da pressão diastólica é uma das principais diferenças fisiológicas entre esses dois tipos básicos de contração.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Durante a contração isométrica, observa-se aumento da frequência cardíaca, que varia de acordo com a massa muscular envolvida na contração, com a força voluntária máxima e com a duração da contração.⁽¹⁸⁾ Esse aumento, que não costuma ultrapassar valores entre 62,7% e 85,2% da frequência cardíaca atingida durante teste de esforço máximo em esteira, é o responsável pela elevação do DC, já que o volume sistólico, em geral, não se eleva durante a contração isométrica, podendo, inclusive, diminuir. Durante a contração isométrica, o aumento da pressão arterial diastólica eleva a perfusão coronariana durante a diástole, reduzindo os episódios de isquemia miocárdica durante esse tipo de treinamento. Uma revisão de 12 estudos sobre o uso do treinamento de força em programas de reabilitação cardíaca mostrou que, em portadores de doença arterial coronariana estável, já em treinamento aeróbico por pelo menos três meses, deve-se adicionar treinamento de força (resistência muscular localizada), que parece ser bastante seguro (A), promovendo melhora da força muscular e da endurance, sem desencadear episódios de isquemia miocárdica, anormalidades hemodinâmicas, arritmias ventriculares complexas ou outras complicações cardiovasculares.⁽²¹⁾ (IIa).

A força muscular é fundamental para a saúde, a manutenção de boa capacidade funcional e atingir qualidade de vida satisfatória.⁽¹⁹⁾ Ela pode ser aumentada através de exercícios contra sobrecargas progressivas de trabalho com componente estático cada vez mais elevado (sem ultrapassar de 50% a 60% da força de contração voluntária máxima). Nos últimos anos, o treinamento complementar de força passou a fazer parte dos programas de reabilitação cardíaca, ajudando a melhorar a endurance muscular, a função cardiovascular, o metabolismo, os fatores de risco coronariano e o bem-estar geral.⁽²⁰⁾ A tabela 1 resume esses benefícios.

Apesar de os mecanismos de melhora serem diferentes, tanto o treinamento aeróbico quanto o treinamento de força produzem efeitos favoráveis sobre a densidade mineral óssea, tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina. Para o controle do peso corporal, o treinamento de força aumenta o gasto calórico, através do aumento da massa muscular magra e do metabolismo basal.⁽²⁰⁾ Em indivíduos

jovens, o treinamento de força eleva a resistência muscular, mas afeta pouco o VO_2 máx. Em idosos, Vincent e cols. ⁽²²⁾ demonstraram aumento superior a 20% na capacidade aeróbica após o treinamento de força durante 24 semanas, provavelmente secundário à elevação da atividade das enzimas oxidativas e por diminuição da fraqueza da musculatura nos membros inferiores, permitindo o prolongamento do tempo de exercício.

Uso de medicamentos que modificam a frequência cardíaca e que também podem alterar a prescrição do treinamento

Dentre os medicamentos que alteram os valores basais e de exercício da frequência cardíaca, resalta-se, na presente revisão, os bloqueadores beta-adrenérgicos. Os betabloqueadores, por meio do bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, reduzem a frequência cardíaca e são bastante utilizados no tratamento da hipertensão arterial, pois, ao diminuírem a frequência cardíaca, reduzem o débito cardíaco e controlam os níveis pressóricos. O enfraquecimento da resposta hemodinâmica ao exercício é mais profundo com betabloqueadores não seletivos e é maior com administração crônica do que com dosagem aguda.^(23, 24) Os betabloqueadores também são amplamente utilizados no tratamento de diversas cardiomiopatias e na insuficiência cardíaca, pois impedem os efeitos tóxicos diretos das catecolaminas no tecido cardíaco e têm impacto direto na sobrevida desses pacientes. Seu uso no longo prazo resulta em melhor desempenho cardíaco, com significativa melhora da função cardíaca,^(14, 15) sendo esse efeito documentado tanto em repouso como durante exercício físico.⁽¹⁵⁾ Pode-se afirmar, portanto, que o conhecimento dos mecanismos deletérios que envolvem a estimulação adrenérgica no coração favorece o conceito de que o bloqueio do sistema adrenérgico pelos betabloqueadores poderia melhorar o prognóstico das cardiopatias, prevenindo sua evolução por meio de vários mecanismos,^(16, 18) como, por exemplo, menor consumo de oxigênio pelo miocárdio, melhora da função diastólica, aumento do fluxo coronariano e redução de isquemia, arritmias ventriculares e morte súbita.^(16, 18) É possível que os betabloqueadores causem fadiga e elevação da concentração de potássio sérico durante o exercício até níveis superiores àqueles vistos

apenas com os exercícios, mas as consequências clínicas no exercício são remotas.⁽²⁵⁾

Atualmente existem três tipos de betabloqueadores (quadro 1) utilizados na clínica médica, os quais podem ser divididos em três gerações. Os betabloqueadores de primeira geração são bloqueadores não seletivos (propranolol), pois bloqueiam receptores dos subtipos β_1 e β_2 -adrenérgicos. Já os betabloqueadores de segunda geração são seletivos (bisoprolol, metoprolol) para receptores adrenérgicos do subtipo β_1 , buscando, dessa forma, ação mais específica. Finalmente, os betabloqueadores de terceira geração (carvedilol, bucindolol) acrescentam ao bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos uma ação vasodilatadora, por bloquear também os receptores α_1 -adrenérgicos, além de efeito antioxidante.

Quadro 1 – Betabloqueadores e suas ações

Geração	Betabloqueador (nome comercial)	Ação
1 ^a	Propranolol/Atenolol	Betabloqueador não seletivo
2 ^a	Bisoprolol/Metoprolol	Betabloqueador seletivo para receptores adrenérgicos do subtipo β_1
3 ^a	Carvedilol/Bucindolol	Betabloqueadores não seletivos com ação vasodilatadora (bloqueio dos receptores α_1 -drenérgicos)

Fonte: Elaborada pelos autores.

Betabloqueadores: ação farmacocinética e farmacodinâmica e diferenciações

A descoberta do primeiro bloqueador específico dos receptores beta-adrenérgicos, o dicloroisoproterenol, foi relatada por Powell e Slater,⁽²⁸⁾ em 1958. Esse agente não foi utilizado clinicamente, pois apresentava, paralelamente à ação betabloqueadora, importante atividade agonista parcial. Em 1962, Black e Stephenson⁽²⁹⁾ descreveram as propriedades do pronetalol, betabloqueador com discreta atividade agonista parcial. Esse composto foi empregado em diversos estudos clínicos, porém, teve que ser abandonado por apresentar efeito carcinogênico em camundongos. Logo a seguir foi introduzido o

propranolol. Nos últimos 30 anos, mais de cem betabloqueadores foram sintetizados, dos quais mais de vinte e cinco estão disponíveis para uso clínico no mercado mundial.⁽³⁰⁾ Embora os betabloqueadores sejam análogos do isoproterenol, constituem um grupo heterogêneo, diferindo em relação às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Em 1976, o atenolol foi desenvolvido como um substituto para o propranolol no tratamento da hipertensão.⁽⁴⁰⁾ O atenolol é um dos bloqueadores beta mais amplamente utilizado clinicamente e tem sido frequentemente utilizado como uma droga de referência em ensaios clínicos randomizados de hipertensão. No entanto, as questões levantadas sobre atenolol referem que é a melhor droga de referência para comparações com outros anti-hipertensivos.⁽⁵¹⁾ No estudo *Systolic Hypertension in Europe Trial* (Syst-Eur) apud Lima et al.⁽⁵²⁾ realizado com idosos, que compara o efeito do tratamento da hipertensão com losartana e atenolol, houve redução de 25% da mortalidade cardiovascular, AVEs e infarto do miocárdio ao se usar o bloqueador do receptor da angiotensina II. Outro estudo⁽⁵³⁾ randomizado, controlado por placebo, comparou o efeito do atenolol com o de um placebo na sobrevivência global e morbidade cardiovascular em pacientes com ou em risco de doença arterial coronariana, que foram submetidos à cirurgia cardíaca. O atenolol foi administrado por via intravenosa antes e imediatamente após a cirurgia e, em seguida, por via oral durante o tempo de hospitalização. Os pacientes foram seguidos ao longo dos dois anos subsequentes. Os resultados mostraram que de um total de 200 pacientes, 99 foram atribuídos ao grupo de atenolol, e 101 para o grupo do placebo. Cento e noventa e quatro pacientes sobreviveram e obtiveram alta do hospital, e 192 deles foram acompanhados por dois anos.

A mortalidade após a alta hospitalar foi significativamente menor entre os pacientes tratados com atenolol do que entre aqueles que receberam placebo ao longo dos seis meses após a alta hospitalar (0 x 8%, $P < 0,001$), durante o primeiro ano (3% contra 14%, $P < 0,005$), e mais de dois anos (10% contra 21% $P < 0,019$). O principal efeito foi uma redução nas mortes por causas cardíacas durante os primeiros seis a oito meses. Combinando desfechos cardiovasculares, esses foram

igualmente reduzidos entre pacientes tratados com atenolol, e a sobrevida livre de eventos, durante o período de estudo de dois anos, foi de 68% no grupo placebo, e de 83% no atenolol grupo ($P < 0,008$). Os pesquisadores concluíram que pacientes que têm ou estão em risco de doença arterial coronariana e que devem passar por cirurgia cardíaca, utilizando atenolol durante a internação, podem ter reduzida a mortalidade e a incidência de doenças cardiovasculares e outras complicações por até dois anos, após a cirurgia.

Receptores beta-adrenérgicos

Os efeitos dos hormônios endógenos ou fármacos exógenos dependem, em última instância, de suas interações físico-químicas com estruturas macromoleculares das células, designadas receptores e elicitam uma resposta. Os **antagonistas** interagem com receptores e previnem a ação dos agonistas. Os agonistas do sistema adrenérgico são denominados *catecolaminas*. As catecolaminas liberadas pelo sistema nervoso simpático e pela medula adrenal são importantes reguladores de muitos efeitos fisiológicos e metabólicos. Noradrenalina é o principal neurotransmissor do sistema nervoso simpático periférico, enquanto a adrenalina funciona como hormônio circulante liberado pela medula adrenal.⁽³²⁾ Em 1948, Ahlquist,⁽³¹⁾ ao estudar as respostas provocadas por aminas simpaticomiméticas em diversos órgãos e sistemas, e ao classificá-las de acordo com a potência relativa dos agonistas, postulou a existência de dois tipos de receptores adrenérgicos: *alfa* (α) e *beta* (β). A ordem de potência para os receptores alfa-adrenérgicos é: adrenalina \geq noradrenalina $>$ isoproterenol. Para os receptores beta-adrenérgicos a ordem de potência é: isoprotenerol $>$ adrenalina \geq noradrenalina. Posteriormente, os receptores beta-adrenérgicos foram divididos em dois subgrupos: beta-1 (ex.: no miocárdio) e beta-2 (ex.: musculatura lisa vascular, brônquios). Recentemente, mais um subgrupo foi localizado no tecido adiposo⁽³³⁾ como sendo o beta-3. Em relação aos receptores alfa, foram identificados dois grupos: alfa-1 e alfa-2, cada um com três subgrupos: alfa-1A, alfa-1B, alfa-2A, alfa-2B e alfa-2C.⁽³⁴⁾ Esses receptores estão sujeitos a uma grande variedade de influências que resultam em regulação dinâmica dos sítios receptores e/ou sensibilidade do tecido à

ação do fármaco.^(35,36) O bloqueador ocupa o mesmo sítio receptor que o agonista, porém, não provoca resposta da célula efetora. Todos os betabloqueadores introduzidos como agentes terapêuticos são antagonistas competidores do sistema nervoso simpático e dos efeitos das catecolaminas nos sítios betarreceptores. Eles reduzem a resposta de qualquer concentração do agonista num tecido sensível. Isso ocorre de tal maneira que a curva dose-resposta do beta-agonista é desviada para a direita, ou seja, uma dada resposta tecidual requer maior concentração do agonista em presença da droga.^(35,36) Atingindo o sítio receptor em concentrações maiores, o agonista pode deslocar o antagonista do receptor e, assim, romper o bloqueio. O bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos pode ser superado por doses crescentes de beta-agonistas. Essa característica de antagonismo competitivo reversível confere aos betabloqueadores um certo fator de segurança, vez que, em situações de emergência, seus efeitos podem ser revertidos pela administração de agonistas beta-adrenérgicos. Como dito anteriormente, os betabloqueadores podem diferir em relação às suas características farmacocinéticas ou farmacodinâmicas.

Farmacocinética

Embora os betabloqueadores tenham efeitos cardiovasculares semelhantes, suas propriedades farmacocinéticas são acentuadamente diferentes,^(37,38,39) A compreensão dessas diferenças é importante na seleção dos agentes em determinadas situações clínicas. Vários fatores são responsáveis pela heterogenicidade farmacocinética: absorção gastrointestinal, metabolismo de primeira passagem no fígado, biodisponibilidade, variações do nível plasmático, ligação às proteínas, solubilidade lipídica, meia-vida plasmática, via de eliminação predominante e atividade farmacológica dos metabólitos.

Farmacodinâmica

Embora os betabloqueadores exerçam efeitos cardiovasculares semelhantes, suas propriedades farmacodinâmicas são diferentes em relação à potência, atividade estabilizadora da membrana, seletividade beta-1 e atividade simpatomimética intrínseca.⁽⁴⁰⁾

Potência

A potência de um betabloqueador refere-se à magnitude da dose necessária para inibir os efeitos de um agonista adrenérgico. O método mais confiável para definir a potência do bloqueio beta-1 no organismo intacto é avaliar a capacidade da droga em inibir a taquicardia induzida pelo exercício.^(30,37,41)

Seletividade beta-1 ou cardiosseletividade

De acordo com a capacidade relativa de antagonizar os efeitos das catecolaminas em alguns tecidos, em doses menores do que as requeridas em outros, os betabloqueadores podem ser classificados em: seletivos e não seletivos. Os seletivos são considerados cardiosseletivos, pois o coração contém, predominantemente, receptores beta-1 e muito poucos receptores beta-2. Já os não seletivos, dos quais o propranolol é o protótipo, antagonizam igualmente os receptores beta-1 e beta-2. Também os não seletivos inibem a lipólise induzida pelas catecolaminas e reduzem a liberação de ácidos graxos livres mais intensamente. Esse efeito é teoricamente importante no metabolismo do miocárdio isquêmico e na redução das arritmias induzidas por níveis séricos elevados de ácidos graxos livres. Os cardiosseletivos (atenolol, acebutolol, bisoprolol), em doses adequadas, inibem os receptores beta-1 cardíacos e, portanto, os efeitos de estimulação adrenérgica na frequência cardíaca e na contratilidade miocárdica; porém, exercem pequena influência nos receptores beta-2. A cardiosseletividade é, portanto, dose-dependente e diminui ou desaparece quando se empregam doses elevadas.⁽⁴⁰⁾ O propranolol parece mais eficaz que os agentes seletivos em baixar os níveis de renina plasmática, efeito que pode ser relevante na hipertensão com renina alta.

Atividade bloqueadora alfa-adrenérgica

Carvedilol e labetalol são betabloqueadores que possuem também atividade bloqueadora alfa-1 e causam ação vasodilatadora. Labetalol é de 1,5 a 4 vezes menos potente que o propranolol nos receptores beta-adrenérgicos e de 4 a 16 vezes menos potente nos receptores alfa que nos beta.⁽⁴³⁾ A constante de dissociação para o carvedilol é 0,8nM nos receptores beta-1 adrenérgicos e 1,0nM nos

receptores beta-2. Esse fármaco é também um antagonista competitivo potente dos três subtipos de receptores alfa-1 adrenérgicos, alfa 1A, alfa 1B e alfa 1D, com constante de dissociação entre 1nM e 10nM, dependendo do subtipo. Em consequência, labetalol e carvedilol reduzem a resistência vascular periférica total e pós-carga, sem comprometer o débito cardíaco.

Efeitos farmacológicos no coração

Os betabloqueadores diminuem a velocidade de formação do impulso no nódulo sinoatrial; em consequência, exercem nítido efeito cronotrópico negativo, reduzindo a frequência cardíaca, tanto em repouso, como, principalmente, durante o exercício. Os betabloqueadores com ASI diminuem menos a frequência cardíaca em repouso. Em presença de tono adrenérgico baixo, esses agentes podem, mesmo, elevar discretamente a frequência cardíaca, mantendo-a nos limites normais. A elevação da frequência cardíaca induzida pelo exercício físico é inibida similarmente por todos os betabloqueadores. Os betabloqueadores não seletivos, porém, inibem mais intensamente a taquicardia induzida pelo isoprotenerol (agonista puro). A supressão, pelo bloqueio beta-adrenérgico, dos efeitos inotrópicos positivos da estimulação simpática, resulta em depressão da contratilidade miocárdica, ou seja, da força de contração do músculo cardíaco. Devido a essa diminuição da contratilidade e à redução da frequência cardíaca, o débito cardíaco cai.

Os efeitos do betabloqueio no desempenho cardíaco são agravados pelo aumento da pós-carga, que resulta do bloqueio dos receptores beta-2 periféricos e da vasoconstrição reflexa secundária à depressão da função ventricular esquerda. Os betabloqueadores adrenérgicos, com relação aos efeitos no sistema cardiovascular, inibem as respostas cronotrópicas, inotrópicas e vasoconstritoras à ação das catecolaminas epinefrina e norepinefrina nos receptores beta-adrenérgicos1. Existem diferentes subtipos de receptores β : β 1, β 2 e β 3.⁽⁴⁸⁾ Todos os três estão ligados às proteínas Gs, que, por sua vez, estão unidas a adenilato ciclase.⁽⁴⁹⁾ A ligação do neurotransmissor aos receptores provoca aumento na concentração do segundo mensageiro celular, monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). Na mesma direção,

os efetores do AMPc incluem proteína quinase dependente de AMPc (PKA), que medeia alguns dos eventos intracelulares após a ligação do hormônio. O efeito final da ativação do receptor depende da sua localização no órgão-alvo.⁽⁴⁸⁾

As ações específicas dos receptores β incluem: receptores β_1 : aumento do débito cardíaco, por aumento da frequência cardíaca e do volume ejetado em cada batimento (aumento da fração de ejeção); liberação de renina nas células justaglomerulares; lipólise do tecido adiposo. Receptores β_2 : os receptores β_2 são receptores adrenérgicos polimórficos predominantes nos músculos lisos e causam o relaxamento visceral. Entre as suas funções conhecidas, estão: relaxamento da musculatura lisa, por exemplo, nos brônquios; lipólise do tecido adiposo; relaxamento gastrointestinal, do esfíncter urinário e do útero gravídico; relaxamento da parede da bexiga; dilatação das artérias do músculo esquelético; glicogenólise e gliconeogênese; aumento da secreção das glândulas salivares; inibição da liberação de histamina dos mastócitos; aumento da secreção de renina dos rins. Receptores β_3 : são receptores adrenérgicos que causam, predominantemente, efeitos metabólicos, nos quais as ações específicas incluem, por exemplo, a estimulação da lipólise do tecido adiposo. Os betabloqueadores não são idênticos em suas ações, pois diferem na seletividade aos receptores adrenérgicos (β_1 e β_2), e alguns apresentam efeitos vasodilatadores por ações diversas, como antagonismo do receptor alfa-1 adrenérgico ou aumento da liberação de óxido nítrico.⁽⁵⁰⁾ O quadro 2 mostra os principais betabloqueadores disponíveis para uso clínico e suas ações farmacológicas em relação ao sistema cardiovascular.

Quadro 2 – Propriedades farmacológicas dos principais betabloqueadores adrenérgicos utilizados na prática clínica de forma resumida⁴⁸

Medicamento	Dosagem diária	Frequência diária	Meia-vida (horas)	Cardiosseletividade	Efeito vasodilatador
Atenolol	50-100mg	2 vezes	6-9	Sim	Não
Bisoprolol	5-20mg	1 vez	9-12	Sim	Não
Carvedilol	12,5-50mg	2 vezes	7-10	Não	Sim
Labetalol	200-1.200mg	2 vezes	3-6	Não	Sim
Metoprolol	50-400mg	2 vezes	3-7	Sim	Não
Nadolol	20-240mg	1 vez	10-20	Não	Não
Nebivolol	2,5-10mg	1 vez	10	Sim	Sim
Pindolol	10-60mg	2 vezes	3-4	Não	Não
Propranolol	40-240mg	2 vezes	3-4	Não	Não

Fonte: Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. Rev Bras Hipertens 2009;16(4):215-20.

Aplicações terapêuticas no Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)

Betabloqueadores são considerados terapêutica convencional na fase aguda do infarto, no sentido de prevenir as consequências indesejáveis da atividade simpático-adrenal aumentada, arritmogênese e a extensão da lesão miocárdica. Os benefícios da terapêutica betabloqueadora podem ser explicados pelos efeitos anti-iskêmicos e antiarrítmicos desses fármacos. Nas primeiras horas do IAM, agentes betabloqueadores podem diminuir as demandas miocárdicas de oxigênio, a frequência cardíaca, a pressão arterial sistêmica e a contratilidade miocárdica. O prolongamento da diástole, aumentando o tempo de perfusão diastólica, pode aumentar a perfusão sanguínea ao miocárdio isquêmico.⁽⁶⁾ Betabloqueadores também podem reduzir a incidência de fibrilação ventricular e reduzir o risco de ruptura da placa arterosclerótica e de subsequente trombose. Em pacientes que não receberam tratamento com trombolíticos, betabloqueadores por via intravenosa, exercem influência favorável discreta no tamanho do infarto e diminuem a mortalidade em curto prazo. Resumidamente, os mecanismos de proteção do miocárdio pelos betabloqueadores são: redução da frequência cardíaca, pressão arterial, contratilidade miocárdica e consumo de oxigênio; aumento do tempo de perfusão diastólica; redistribuição do fluxo às áreas isquêmicas; prevenção ou

atenuação da ruptura da placa arterosclerótica e trombose coronária subsequente; alterações favoráveis na utilização de substratos miocárdicos; redução da lesão microvascular; estabilização das membranas celulares e dos lisossomas; desvio à direita da curva de dissociação oxigênio-hemoglobina; e inibição da agregação plaquetária.

Prescrição de exercício físico para indivíduos que fazem uso de betabloqueadores

Considerando-se o fato de os betabloqueadores serem bastante utilizados para o tratamento de diversas cardiopatias, a prescrição do exercício físico para os usuários desses medicamentos deve ser feita sempre com muita cautela. Como a prescrição da intensidade do exercício físico utilizada em programas de prevenção e reabilitação cardíacas baseia-se principalmente na frequência cardíaca (como indicador de intensidade de esforço), deve-se ter maior cuidado com usuários de betabloqueadores, pois esses atuam diretamente na frequência cardíaca, ^(26,27) reduzindo-a, ou seja, a frequência cardíaca máxima em um teste ergométrico e a frequência cardíaca de repouso de usuários de betabloqueadores estão sempre diminuídas. Além disso, a competência cronotrópica durante o exercício físico também está diminuída. Assim, para não haver erro na prescrição do exercício físico para esses indivíduos, é importante que seja realizado um teste de esforço sob o uso de betabloqueadores, para que o médico possa avaliar o comportamento das variáveis cardiovasculares durante o esforço e, posteriormente, o professor de Educação Física possa prescrever adequadamente a intensidade do exercício a ser realizado e a faixa de frequência cardíaca a ser controlada nas sessões de condicionamento físico.

Dessa forma, o comportamento da frequência cardíaca durante o treinamento físico será equivalente ao do teste de esforço. O efeito que o medicamento exerce sobre a frequência cardíaca durante o teste de esforço, modulando seu aumento, será reproduzido quando o indivíduo estiver se exercitando, fazendo com que, dessa forma, a prescrição esteja adequada. Depois de obtidos os valores da frequência cardíaca em repouso e no exercício físico máximo dos usuários de

betabloqueadores, a prescrição de treinamento físico pela frequência cardíaca se dá como citado anteriormente, ou seja, pela porcentagem da frequência cardíaca máxima, ou seja, de reserva. Vale a pena ressaltar que, em portadores de doença cardiovascular, mesmo com bom condicionamento físico, a prescrição de exercício físico deve ser equivalente à de um indivíduo de mesma idade sedentário, mas saudável, ou seja, a intensidade não deve ultrapassar 50% a 70% da frequência cardíaca de reserva.^(4, 6, 8, 47)

Outro fator que deve ser considerado importante na prescrição de treinamento para pacientes cardíacos é a percepção subjetiva da intensidade do esforço, que, por ser expressa em valores numéricos, contribui significativamente para a interpretação do esforço realizado pela pessoa durante o teste ergométrico ou durante a execução de exercícios resistidos. Comumente se emprega uma das duas Escalas de Borg que variam de zero a 10, ou de 6 a 20, representando, respectivamente, sensação subjetiva de esforço *muito, muito fácil* até *exaustivo*. A percepção de esforço é entendida pelo quão arduamente o indivíduo sente que o seu corpo está trabalhando. É baseado nas sensações que o indivíduo experimenta durante a atividade física que inclui o aumento da frequência cardíaca, da respiração, da transpiração e da fadiga muscular. Embora seja uma medida subjetiva, a escala de esforço percebido pode dar uma estimativa muito boa da frequência cardíaca durante a atividade física.⁽⁵⁴⁾

Quando se realiza uma atividade física, a Escala de Borg é utilizada para estimar/medir a sua percepção de esforço realizado durante a tarefa. Essa sensação deve refletir o quão difícil e árdua é a tarefa física para nós, além de combinar todas as sensações e os sentimentos de estresse físico, esforço e fadiga. Os indivíduos não devem se preocupar tanto com fatores como dores nas pernas ou falta de ar, mas devem se concentrar na sensação de esforço total realizado. Durante o treinamento físico do indivíduo, pode-se utilizar a escala perceptiva de esforço da seguinte forma: ao realizar determinado exercício, o indivíduo olha para a escala e aponta qual é o nível de esforço que percebeu ter realizado; a escala varia entre 6 e 20, sendo que 6 significa nenhum esforço, e 20, esforço máximo. Esse resultado vai fornecer uma boa ideia do nível de intensidade da atividade

praticada pelo indivíduo, e esta informação servirá para incrementar o treinamento ou reduzir sua intensidade. Essa escala também é utilizada para determinação da carga de trabalho em exercícios resistidos, quando se utiliza a escala de Borg juntamente com o teste dos 10Sub RM (repetições máximas). Para a determinação da intensidade do exercício, utiliza-se geralmente a Escala de Borg ou a frequência cardíaca de treinamento. Com a utilização dessa Escala e de acordo com a percepção subjetiva de esforço do indivíduo nas fases iniciais do treinamento, determina-se a intensidade do exercício que corresponda à percepção do sujeito em 10 a 12 pontos da Escala de Borg graduada de 6 a 20.

Considerações finais

Ao serem revisados os conceitos relacionados à prática de exercício físico, nota-se que a prescrição de treinamento, principalmente para portadores de doenças cardiovasculares, não é tão simples quanto muitas vezes parece ser. Para a realização de uma prescrição segura, em que os benefícios superem os riscos, devem ser considerados inúmeros fatores, como: anamnese adequada e determinação correta do ergômetro e do tipo de teste a ser realizado. É preciso ressaltar, também, a importância da realização do teste de esforço sob o uso de medicamentos que modifiquem a frequência cardíaca, como os betabloqueadores. É importante salientar o trabalho multidisciplinar nos testes de esforço, em que estão presentes o médico, detectando possíveis anormalidades, o profissional de Educação Física, efetuando a prescrição de exercício físico baseado nos parâmetros obtidos no teste, além de outros profissionais da saúde. Esses profissionais, trabalhando de forma conjunta, auxiliarão tanto na prevenção como no tratamento das doenças cardiovasculares e serão decisivos no sucesso da reabilitação cardíaca de seus pacientes.

Os betabloqueadores por reverterem a dilatação cardíaca e reduzirem significativamente a mortalidade e a morbidade, se transformaram no principal medicamento no controle da Insuficiência Cardíaca (IC). O medicamento betabloqueador reduz a alta mortalidade por IC e reverte a remodelação cardíaca tanto em pacientes idosos como em não idosos, sendo uma opção para o tratamento por IC. Por

ser um medicamento com características peculiares, agrega vantagens aos portadores dessa doença limitante, e seu emprego de maneira mais difundida poderá trazer os mesmos resultados que se observa no tratamento da hipertensão arterial, em que os pacientes se mostram satisfeitos com a prescrição de betabloqueadores por serem eficazes, por apresentarem menos eventos adversos, proporcionando maior bem-estar aos pacientes.

Referências

- 1 Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus development panel on physical activity and cardiovascular health. *JAMA* 1996;276:241-6.
- 2 Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose response relation? *Med Sci Sports Exerc* 2001;33 (Suppl 6):S459-S471.
- 3 Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001;345:892-902.
- 4 Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 84, n. 5, maio 2005.
- 5 Nieuwland W, Berkhuisen MA, Van Veldhuisen DJ, Rispens P. Individual assessment of intensity-level for exercise training in patients with coronary artery disease is necessary. *Int J Cardiol* 2002;84:15-20. Discussion 20-11.
- 6 American College of Sports Medicine – ACSM. Manual para teste de esforço e prescrição de exercício. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- 7 Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J*.1985;109:876-85.
- 8 Thompson, P. D. O exercício e a cardiologia do esporte. Barueri: Manole, 2004.
- 9 Verrill DE, Ribisl PM. Resistive exercise training in cardiac rehabilitation: an update. *Sports Med* 2006;21(5):347-83.
- 10 Gibbons L, Blair SN, Kohl HW, Cooper K. The safety of maximal exercise testing. *Circulation* 2001;80:846-52.
- 11 Froelicher VF, Myers JN. Exercise and the heart. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
- 12 Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA; American College of Sports. Exercise and hypertension. *Med Science Sport Exerc* 2004;36:533-53.
- 13 Detry J, Rousseau M, Vandenbroucke G, Kusumi F, Brassier LA, Bruce RA. Increased arteriovenous oxygen difference after physical training in coronary heart disease. *Circulation* 2001;44:109-18.
- 14 Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement of the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003;107:1.210-25.

- 15 Donald KW, Lind AR, Mc Nicol SW, Humphreys PW, Taylor SH, Stauton HP. Cardiovascular response to sustained (static) contractions. *Circulation Research* 1997;20 & 21:S1-15.
- 16 Tuttle WW, Horvath SM. Comparison of effect of static and dynamic work on blood pressure and heart rate. *J Appl Physiol* 2007;10:294-6.
- 17 Mitchel JR, Wildenthal K. Static (isometric) exercise and the heart: physiological and clinical considerations. *Ann Rev Med* 1974;25:369-81.
- 18 Lewis SF, Snell PG, Taylor WF, et al. Role of muscle mass and mode of contraction in circulatory responses to exercise. *J Appl Physiol* 1985;58:146-51.
- 19 Spirduoso, W W. Dimensões físicas do envelhecimento. Barueri: Manole, 2005.
- 20 Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, et al. Progression models in resistance training for healthy adults: position stand. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:364-80.
- 21 Feigengaum MS, Pollock ML. Strength training. *Phys Sport Med* 1997;25:44-64.
- 22 Vincent KR, Braith RW, Feldman RA, Kallas HE, Lowenthal DT. Improved cardiorespiratory endurance following 6 months of resistance exercise in elderly men and women. *Arch Intern Med* 2002; 162:673-8.
- 23 Rocchini AP: Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension (Review). *Hypertension* 19 1992; (Suppl 1):156-60.
- 24 Hubert HB, Fenleib M, Menamacre PM, et al; Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 2003;67:968-77.
- 25 Van Baak MA. Beta-adrenoceptor blockade and exercise: an update. *Sports Med* 2008;5:209-225.
- 26 Gordon MF, Duncan JJ. Effect of beta-blockers on exercise physiology: complications for exercise training. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23:668-76.
- 27 Wilmore JH, Freund BJ, Joyner MJ, 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-41D.
- 28 Powell CE, Slater IH. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoprotenerol. *J Pharmacol Europ Ther* 1958;122:480-8.
- 29 Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound. *Lancet* 1962;2:311-4.
- 30 Frishmann WH, Sonnenblick EH. Beta-adrenergic Blocking Drugs. In: Scotland RC, Alexander RW. Hurs't The Heart. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 1994. 1.271-90. v. 1.
- 31 Ahlquist RP. A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586-600.
- 32 Motulsky HJ, Insel PA. Adrenergic receptors in man: direct identification, physiologic regulation, and clinical alterations. *N Engl J Med* 2001;307:18-29.
- 33 Emorine LJ, Marullo S, Briand-Stren MM et al. Molecular characterization of the human B3-adrenergic receptor. *Science* 2003;245:1.118-23.
- 34 McSorley PD, Warren DJ. Effects of propranolol and metoprolol on the peripheral circulation. *Br Med J* 1978;2:1.598-2002.
- 35 Glaubiger G, Lefkowitz RJ. Elevated beta-receptor number after chronic propranolol treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;78:720-5.
- 36 Frishman WH. Beta-adrenergic blocker withdrawal. *Am J Cardiology* 1997;59:26-32.

- 37 Frischman WH. Beta-adrenoceptor antagonists; new drugs and new indications. *N Engl J Med* 2001;305:500-6.
- 38 Frishman WH. Beta-adrenergic blockers. *Med Clin North Am* 2008;72:37-81.
- 39 Frishman WH. *Clinical Pharmacology of the B-Adrenoceptor Blocking Drugs*. 2. ed. Norwalk CT: Appleton-Century Crofts, 1994.
- 40 Batlouni M, Ramires JA. *Farmacologia e terapêutica cardiovascular*. São Paulo: Atheneu, 1999.
- 41 Ruffolo RR Jr, Fenerstein GZ. Carvedilol: preclinical profile and mechanisms of action in preventing the progressive of congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19(Supl. B):B19-B24.
- 42 Ruffolo RR Jr, Fenerstein GZ. Carvedilol, a novel cardiovascular drug with multiple actions. *Cardiovasc Drugs Reviews* 1992;10:127-57.
- 43 Taylor SH. Intrinsic sympathomimetic activity: clinical fact of fiction. *AM J Cardiol* 1983; 52:16D19D.
- 44 Deacon SP, Karunanyake A, Barne HD. Acebutolol, atenolol and propranolol and metabolic response to acute hypoglycaemia in diabetics. *Br Med J* 1977;2:1255-7.
- 45 Cruik Shank JM. The current role of B. blockers in cardiovascular medicine. *Rev. Contemp Pharmacother* 1997;8:1-19.
- 46 Tabet JY, Meurin P, et al. Determination of exercise training level in coronary artery disease patients on b blockers. *Eur J of Cardiovas Preven and Rehab* 2007.
- 47 Vanzelli AS, Bartholomeu JB, et al. Prescrição de exercício físico para portadores de doenças cardiovasculares que fazem uso de betabloqueadores. *Rev Soc Cardiol São Paulo* 2005;2(Supl A):10-6.
- 48 Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. *Rev Bras Hipertens* 2009;16(4):215-20.
- 49 Consolim-Colombo FM, Irigoyen MC, Krieger EM. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD (Org.). *Hipertensão*. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 59-65.
- 50 Weir MR. Beta-blockers in the treatment of hypertension: are there clinically relevant differences? *Postgrad Med* 2009;121(3):90-8.
- 51 Calberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *The Lancet V*. 364, 6-12. 2004;1684-9.
- 52 Lima NKC, Ferriolli E, Moriguti, JC. Redução de risco associado com redução da pressão sistólica: revisão das evidências. *Rev Bras Hipertens* 2009;16(1):23-5.
- 53 Mangano TD, Layug EL, et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *The New Engl. J of Med* 1996;355(23):1.713-20.
- 54 Borg G. *Escalas de Borg para dor e o esforço percebido*. São Paulo: Manole, 2000.