

## AÇÃO DO METOPROLOL DURILES NA INSUFICIÊNCIA CORONÁRIA CRÔNICA

ERMELINDO DEL NERO \*, PAULO YASBEK JR. \*\*, HANS KEDOR \*\*, MARIA AUGUSTA P. D. MOLIN KISS \*\*, YARA JULIANO \*\*\*, PAULO JORGE MOFFA \*

*Com o objetivo de estudar o efeito betabloqueador durante o teste ergométrico, foram selecionados 30 pacientes, 27 do sexo masculino e 3 do feminino, com idades entre 43 e 62 anos (média 53,8 anos) que apresentavam resposta isquêmica ao eletrocardiograma de esforço e/ou sintomas e sinais de insuficiência coronária crônica (angina estável e lesão de pelo menos 70% em uma das artérias coronárias pela cinecoronariografia) e com níveis de pressão arterial sistólica entre 110 e 160 mmHg e de diastólica entre 75 e 90 mmHg.*

*O estudo constou de três períodos de quatro semanas cada: fase de controle, fase de betabloqueador (administração de 200 mg diárias de metoprolol de liberação prolongada) e fase de placebo. Foram realizados testes ergométricos no início de cada uma dessas três fases e no final da investigação. Em 28 dos 30 casos, foi estudado o comportamento das seguintes variáveis: frequência cardíaca, pressão arterial máxima, pressão arterial mínima e duplo-produto em repouso e no momento de carga máxima da prova de esforço, bem como o trabalho executado, a quantidade de nitritos utilizada pelos pacientes nas diferentes fases da investigação e os valores de 0,1 mv/watts durante o exercício físico realizado.*

*O tratamento estatístico dos dados obtidos permitiu verificar que: 1) na fase de betabloqueador, durante a prova de esforço, houve aumento da frequência cardíaca média, significativamente menor que o observado nas fases de controle e placebo; 2) durante a fase de betabloqueador, o aumento da pressão arterial máxima durante a prova ergométrica não foi significativamente menor que o observado nas outras fases; 3) para a pressão arterial mínima, durante o teste ergométrico, não ocorreram diferenças significativas nas três fases; 4) os valores do duplo-produto, durante a prova de esforço, mostraram que, na fase de betabloqueador, ocorreu aumento significativamente menor que o obtido nas outras fases; 5) em relação ao trabalho executado, observou-se tolerância maior ao exercício físico na fase de betabloqueador; 6) o uso de nitritos foi significativamente menor na fase de betabloqueador em relação às fases de controle e placebo; 7) os valores de 0,1 mv/watts não diferiram nas três fases.*

*Os resultados obtidos permitem confirmar a eficácia do metoprolol na terapêutica dos portadores de coronariopatia crônica, mesmo durante programas especiais de condicionamento físico.*

O bloqueio beta-adrenérgico do coração determina, reconhecidamente, depressão do dromotropismo e do cronotropismo cardíaco acompanhada de redução evidente da contractilidade miocárdica. Esses achados, observados quando se produz bloqueio das estruturas beta-adrenérgicas do coração, ocorrem como conseqüência da inibição da ação das catecolaminas sobre a fase 4 do potencial de ação da célula miocárdica, levando à diminuição do automatismo e prevenindo o aparecimento de

fenômenos de reentrada, em virtude do aumento do período refratário da fibra cardíaca<sup>1</sup>.

De acordo com sua atividade sobre os receptores adrenérgicos, os betabloqueadores podem ser qualificados como seletivos ou não seletivos para o coração. Nesse sentido, o metoprolol<sup>2-4</sup> betabloqueador cardioseletivo, quando administrado em doses reduzidas, demonstrou ser 50 a 100 vezes mais ativo ao inibir os efeitos do isoproterenol sobre a frequência e a força de contração da fibra cardíaca

\* Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

\*\* Médico do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP.

\*\*\* Docente da Escola Paulista de Medicina.

(efeito bloqueador dos receptores beta-1) do que sobre a musculatura da árvore brônquica e sobre a rede periférica de vasos sanguíneos arteriais (efeito bloqueador dos receptores beta-2). A cardiosseletividade dessa droga, porém, é dose-dependente, tendendo a diminuir ou mesmo desaparecer quando quantidades maiores do medicamento são utilizadas.

Ainda persiste certa controvérsia quanto ao real valor do uso dos bloqueadores beta-adrenérgicos cardiosseletivos, particularmente durante as atividades habituais e condicionamento físico de portadores de coronariopatia crônica.

O objetivo do presente estudo foi analisar o comportamento das variáveis eletrocardiográficas durante prova de esforço em portadores de coronariopatia crônica submetidos a tratamento betabloqueador por meio de preparado cardiosseletivo (metoprolol).

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 30 pacientes, 3 do sexo feminino e 27 do sexo masculino, com idades entre 43 e 62 anos (média 53,83 anos), que apresentavam resposta isquêmica no eletrocardiograma de esforço e/ou sintomas sugestivos de insuficiência coronária crônica, angina estável a lesão de pelo menos 70% em um dos vasos coronários pela cinecoronariografia. Os níveis da pressão arterial sistólica deveriam estar entre 110 e 160 mmHg e os da diastólica entre 75 e 90 mmHg, na posição supina.

Foram excluídos os portadores de valvopatias, alterações importantes da condução do estímulo intracardíaco, infarto do miocárdio, processos infecciosos (por vírus ou bactérias) ou angina de repouso.

O estudo constou de três fases, cada uma delas com quatro semanas de duração: a 1.<sup>a</sup>, fase-controle, quando se aboliu toda medicação, com exceção dos nitratos por via sublingual em caso de crise de angina de peito; na 2.<sup>a</sup>, fase de betabloqueador, durante a qual foram fornecidos aos integrantes desta investigação, com código desconhecido dos pesquisadores, 200 mg de metoprolol \* de liberação prolongada (200mg); na 3.<sup>a</sup>, fase-placebo, foi administrada a todos os pacientes apenas placebo. Os testes ergométricos foram realizados antes do início de cada uma das três fases e no final da investigação, tendo sido utilizados monitor eletrocardiográfico 4-1 CN, monitor de frequência cardíaca 4 F-H e eletrocardiógrafo Hewlett Packard 1500-B.

Optou-se pelo teste do tipo contínuo com 4 min em cada fase, que foi interrompido quando ocorrida estafa física, angina de peito típica ou quando se alcançava a frequência cardíaca máxima calculada para a idade, de acordo com a fórmula de Lange e Anderson: frequência cardíaca máxima =  $210 - \text{idade} \times 0,65$ . Para todos os testes

\* Metoprolol Duriles-Seloken (marca de AB-Astra-Laboratórios Lepetit S.A.).

foram utilizadas as derivações CM5 e V2. Em 28 dos 30 casos selecionados, foram analisadas nas três fases da investigação as seguintes variáveis: a) no início e no final da prova de esforço, a frequência cardíaca, a pressão arterial máxima, a pressão arterial mínima e do duplo-produto; b) trabalho executado, a quantidade de nitrito utilizada pelos pacientes e os valores dos infradesnivelementos dos segmentos S. T. do eletrocardiograma.

Os exames clínicos foram realizados no momento da seleção por ocasião do início de cada uma das fases e no final da investigação, dando-se importância ao número de crises de angina de peito e à quantidade de nitrito usada durante as três fases do presente estudo.

A seleção dos testes estatísticos para a análise desta investigação foi feita em função da natureza das variáveis envolvidas.

Dentro desse esquema, foram utilizados testes não paramétricos.

Para realizar a análise estatística consideramos as diferenças observadas entre os períodos iniciais e final do tratamento. Essas diferenças foram calculadas para os três períodos estudados, ou seja: controle, betabloqueador e placebo.

Em virtude de os pacientes serem submetidos aos três tratamentos, aplicamos testes para comparar grupos não independentes. Assim, aplicamos a análise de variância para postos de Friedman. Quando essa análise mostrou diferenças significativas, foi complementada pelo teste de comparações múltiplas.

## RESULTADOS

Dos 30 pacientes selecionados, os casos n.º 8 e 18 foram excluídos da investigação devido à intolerância ao betabloqueador empregado. Esses dois pacientes apresentaram náuseas, vômitos e intenso mal-estar nos primeiros dias de administração do metoprolol.

Na tabela I, mostra-se o comportamento da frequência cardíaca nas três fases de investigação. Observa-se um aumento significativo na média da frequência da fase betabloqueador em relação ao verificado nas fases de controle e placebo.

Como podemos observar na tabela II, as três fases não diferem significativamente com relação ao aumento da pressão arterial sistólica, embora o aumento verificado na fase betabloqueador tenha sido menor do que o das demais fases.

A análise dos dados de pressão diastólica (tab. III) não evidenciou diferença significativa entre três fases consideradas.

A análise dos valores do duplo produto mostra que na fase betabloqueador houve aumento significativamente menor do que nas fases placebo e controle (tab. IV).

Com relação ao trabalho executado (tab. V) a análise estatística não evidenciou diferença sig-

TABELA I - Diferenças entre valores (inicial-final) da frequência cardíaca nas três fases de investigação.

caso n.º	Controle			Beta bloqueador			Placebo		
	inicial	Final	Diferença	inicial	Final	Diferença	Inicial	Final	Diferença
01	88	166	-78	68	121	-53	98	154	-56
02	96	125	-29	74	113	-39	83	124	-41
03	75	150	-75	73	152	-79	54	152	-98
04	88	146	-58	55	107	-52	68	147	-79
05	71	125	-54	68	115	-47	79	115	-36
06	107	157	-50	100	154	-54	88	152	-64
07	83	149	-66	93	152	-59	93	151	-58
08	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09	79	149	-70	55	104	-49	88	152	-64
10	93	145	-52	88	142	-54	70	138	-68
11	108	146	-38	93	139	-46	88	142	-54
12	75	125	-50	68	110	-42	88	115	-27
13	79	136	-57	60	102	-42	76	131	-55
14	75	151	-76	58	110	-52	74	153	-79
15	96	151	-55	61	112	-51	94	150	-56
16	65	158	-93	53	115	-62	58	151	-93
17	88	165	-77	65	129	-64	83	167	-84
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	104	118	-14	80	108	-28	98	122	-24
20	78	138	-60	63	112	-49	83	132	-49
21	72	121	-49	60	115	-55	80	130	-50
22	58	123	-65	58	119	-61	61	124	-63
23	75	140	-65	69	115	-46	64	138	-74
24	71	166	-95	90	140	-50	78	164	-86
25	73	140	-67	60	135	-75	80	145	-65
26	79	149	-70	55	109	-54	88	152	-64
27	88	166	-78	67	124	-57	97	153	-56
28	84	150	-66	92	120	-28	92	154	-62
29	74	149	-75	72	130	-58	53	143	-90
30	82	155	-73	90	121	-31	91	160	-69
Médias	82,28	144,96	-62,7	73,25	122,32	-51,3	80,25	143,25	-63,0
Desvios Padrão	11,8	14,26	14,6	14,14	15,17	11,8	13,22	14,25	18,5
Soma de Postos			61,5			43,5			63,0

Análise de variância de Friedman  $X^2_r$  calculado = 8,37 ( $P < 0,02$ ); Teste de comparações múltiplas. Diferença mínima significante = 17,54.

nificativa entre as fases, embora os valores de betabloqueador tenham sido em média maiores.

Dos 30 pacientes estudados, apenas 15 (tab. VI) fizeram anotações confiáveis sobre a ocorrência de "angina pectoris". Nesse grupo, o uso de nitritos foi significativamente menor durante a fase de betabloqueador em comparação com a de controle.

Os valores obtidos para 0,1 mv/watts, nas três fases de investigação, não diferiram significativamente (tab. VII).

### COMENTÁRIOS

Os betabloqueadores constituem atualmente um grupo apreciável de medicamentos empregados com sucesso na terapêutica da hipertensão arterial sistêmica, da coronariopatia crônica e/ou das arritmias cardíacas<sup>1,2,5</sup>. No tratamento dos portadores de coronariopatia, vários autores mencionam as vantagens do uso dos betabloqueadores, inclusive quando se observa a ocorrência concomitante de hipertensão arterial e arritmias cardíacas<sup>6-8</sup>.

Fundamentalmente, as drogas betabloqueadoras inibem os efeitos das catecolaminas sobre o miocárdio, diminuindo o consumo de oxigênio da fibra cardíaca.

No presente estudo, a exemplo do observado por outros autores<sup>6,8,9</sup>, verificou-se menor aumento do número de batimentos cardíacos para uma mesma carga de esforço físico durante o período de uso do betabloqueador. Esse achado ocorreu como consequência da inibição da atividade das catecolaminas circulantes ao nível das estruturas beta-adrenérgicas bloqueadas pelo medicamento, não tendo o mesmo significado que a diminuição da resposta cronotrópica ao exercício que se observa em portadores de comprometimento miocárdico submetidos a teste ergométrico<sup>7,10</sup>. Nessa última circunstância, observa-se diminuição evidente da resposta cronotrópica e dificuldade em aumentar a força contrátil do ventrículo esquerdo com a progressão dos níveis de exercício físico, achados que condicionam prognóstico sombrio em relação à ocorrência de complicações coronárias a curto prazo<sup>7</sup>.

Esses mesmos resultados, entretanto, quando observados na vigência de tratamento beta-bloqueador, carecem de significado clínico. Assim, na presente investigação, o metoprolol aumentou a capacidade de tolerância ao exercício físico, como se pode observar nos dados que constam das tabelas IV e V.

Quanto aos níveis de pressão arterial máxima, não se notou ocorrência de diferença média significativa

**TABELA II - Diferenças entre valores (inicial final) da pressão arterial máxima (mmHg) nas três fases de investigação.**

Caso n.º	Controle			Beta-bloqueador			Placebo		
	Inicial	Final	Diferença	Inicial	Final	Diferença	Inicial	Final	Diferença
01	140	230	- 90	110	200	- 90	130	220	- 90
02	180	220	- 40	130	170	- 40	150	210	- 60
03	180	210	- 30	140	210	- 70	120	170	- 50
04	150	250	- 100	120	210	- 90	170	240	- 70
05	160	230	- 70	120	180	- 60	130	210	- 80
06	150	230	- 80	140	180	- 40	130	230	- 100
07	140	210	- 70	170	240	- 70	180	240	- 60
09	160	240	- 80	160	220	- 60	170	230	- 60
10	150	160	- 10	150	140	- 10	130	180	- 50
11	120	250	- 130	140	160	- 20	130	220	- 90
12	150	180	- 30	110	180	- 70	120	180	- 60
13	190	270	- 80	200	280	- 80	200	240	- 40
14	170	260	- 90	170	100	- 70	150	220	- 70
15	170	260	- 90	140	140	- 110	170	260	- 90
16	130	260	- 130	120	210	- 90	140	250	- 110
17	100	130	- 30	100	210	- 90	110	180	- 70
19	140	170	- 30	120	130	- 10	130	180	- 50
20	110	200	- 90	110	170	- 60	110	190	- 80
21	150	210	- 60	130	150	- 20	130	200	- 70
22	170	240	- 70	140	190	- 50	160	220	- 60
23	210	250	- 40	210	230	- 20	200	220	- 20
24	190	270	- 80	200	200	0	200	240	- 40
25	180	210	- 30	140	190	- 50	170	200	- 30
26	160	240	- 80	160	180	- 20	170	230	- 60
27	140	220	- 80	100	210	- 110	140	220	- 80
28	130	200	- 70	160	150	- 10	170	230	- 60
29	170	200	- 30	130	150	- 20	110	160	- 50
30	170	200	- 30	130	140	- 10	120	180	- 60
Médias	155,71	222,14	- 65,7	130,53	180,50	- 50,36	140,78	210,25	- 64,6
Desvios Padrão	25,16	34,29	3,1	24,23	39,58	32,49	28,07	26,48	20,6
Soma de Postos			62,5			46,5			59,0

Análise de variância de Friedman:  $X^2_r$  calculado = 5,05 N.S.**TABELA III - Diferença entre valores (inicial-final) da pressão arterial mínima (em mmHg) nas três fases de investigação.**

Caso n.º	Controle			Beta-bloqueador			Placebo		
	Inicial	Final	Diferença	inicial	Final	Diferença	inicial	final	Diferença
01	80	100	- 20	70	90	- 20	90	100	- 10
02	90	110	- 20	80	90	- 10	90	100	- 10
03	90	110	- 20	90	130	- 40	80	100	- 20
04	90	120	- 30	80	110	- 30	100	120	- 20
05	90	100	- 10	90	90	0	90	110	- 20
06	90	130	- 20	90	100	- 10	90	110	- 20
07	90	100	- 10	90	100	- 10	100	120	- 20
09	100	130	- 30	110	120	- 10	110	120	- 10
10	90	100	- 10	90	100	- 10	80	90	- 10
11	90	130	- 40	90	110	- 20	80	110	- 30
12	90	80	+ 10	70	90	- 20	80	100	- 20
13	110	120	- 10	110	130	- 20	100	120	- 20
14	90	120	- 30	80	90	- 10	90	130	- 40
15	90	120	- 30	90	120	- 30	100	120	- 20
16	90	110	- 20	70	110	- 40	90	100	- 10
17	70	90	- 20	80	90	- 10	70	90	- 20
19	90	100	- 10	80	90	- 10	90	100	- 10
20	70	90	- 20	70	90	- 20	70	90	- 20
21	80	90	- 10	80	90	- 10	90	100	- 10
22	100	120	- 20	90	100	- 10	90	110	- 20
23	100	110	- 10	100	110	10	100	100	0
24	110	120	- 10	110	110	0	100	120	- 20
25	90	110	- 20	90	100	- 10	90	100	- 10
26	100	130	- 30	110	110	0	110	120	- 10
27	80	100	- 20	70	90	- 20	90	100	- 10
28	90	90	0	90	100	- 10	100	110	- 10
29	90	100	- 10	90	110	- 20	70	100	- 30
30	90	100	- 10	90	110	- 20	80	100	- 20
Médias	90,03	100,75	- 17,9	80,75	100,28	- 15,4	90,00	100,67	- 16,8
Desvios Padrão	9,22	13,51	9,2	12,36	12,46	10,4	11,09	10,84	8,2

Análise da variância de Friedman:  $X^2_r$  calculado = 1,98 N.S.

TABELA IV - Diferenças entre valores (inicial-final) do duplo-produto, nas três fases de investigação.

Caso n.º	Controle			Beta-bloqueador			Placebo		
	Inicial	Final	Diferença	Inicial	Final	Diferença	Inicial	Final	Diferença
01	123,2	381,8	-258,6	74,8	242,0	-167,2	127,4	338,8	-211,4
02	172,8	225,0	- 52,2	96,2	132,1	-35,9	124,5	230,4	-135,9
03	128,5	330,1	-201,6	128,9	340,0	-211,1	82,1	258,1	-176,0
04	132,0	365,0	-233,0	93,5	224,7	-131,2	115,6	345,8	-230,2
05	115,6	287,5	-171,9	81,6	207,0	-125,4	102,7	266,7	-164,0
06	160,4	361,1	-200,7	140,0	277,2	-137,2	114,4	349,6	-235,2
07	116,2	312,9	-196,7	158,1	364,8	-206,7	167,4	362,4	-195,0
09	126,4	357,6	-231,2	49,6	349,6	-200,0	88,0	166,4	- 78,4
10	139,5	232,0	- 92,5	132,0	198,8	-66,8	91,0	248,4	-157,4
11	129,6	365,0	-235,4	114,4	222,4	-108,0	130,4	356,4	-226,0
12	112,5	225,0	-112,5	74,8	198,0	-123,2	105,6	207,0	-101,4
13	150,1	367,2	-216,9	114,0	285,6	-171,6	152,0	314,4	-162,4
14	127,5	332,2	-204,7	69,6	165,0	-95,4	125,8	336,6	-210,8
15	163,2	302,6	-139,4	85,4	280,0	-194,6	159,0	390,0	-230,2
16	84,5	410,8	-326,3	63,2	241,5	-178,3	81,2	377,5	-296,3
17	88,0	214,5	-126,5	65,0	206,4	-141,4	91,3	300,6	-209,3
18	85,8	316,2	-230,4	91,3	140,4	-49,1	69,3	190,4	-121,1
19	85,8	276,0	-190,2	69,3	190,4	-121,1	91,1	250,8	-159,7
20	103,0	254,1	-151,1	78,1	172,5	-94,4	104,0	260,0	-156,0
21	98,5	292,2	-193,7	81,2	226,1	-144,9	97,5	272,3	-174,8
22	113,7	255,4	-141,9	84,8	197,7	-112,9	130,4	348,5	-218,1
23	134,9	448,2	-313,3	180,0	280,0	-100,0	156,0	393,6	-237,6
24	126,4	357,9	-231,5	115,8	284,6	-168,8	167,8	360,4	-192,6
25	126,4	357,6	-231,2	88,0	196,2	-108,2	149,6	349,6	-200,0
26	124,4	382,1	-257,7	75,8	242,9	-166,2	129,5	340,9	-211,4
27	125,3	340,1	-214,8	157,4	180,0	-22,6	166,3	370,4	-204,1
28	125,8	298,0	-172,2	93,6	195,0	-101,4	114,5	228,8	-114,3
29	139,5	310,0	-170,5	117,0	169,4	-52,4	109,2	288,0	-178,8
Médias	123,5	319,93	-196,4	102,6	227,8	-126,3	119,44	304,74	-185,3
Soma de Postos			42			74			52

Análise de variância de Friedman:  $X^2_r = 19,14$  ( $P < 0,001$ ). Comparações múltiplas dms (diferença mínima significante) = 17,5

TABELA V - Trabalho executado (em watts) nas três fases de investigação.

Caso n.º	Fases		
	Controle	Beta-bloqueador	Placebo
01	100	100	100
02	25	25	25
03	50	50	50
04	75	75	75
05	75	100	75
06	125	125	125
07	100	100	100
09	75	75	75
10	25	25	50
11	100	125	100
12	75	100	100
13	75	75	75
14	50	75	50
15	75	100	75
16	150	150	150
17	125	125	125
19	50	75	50
20	100	100	100
21	75	100	75
22	75	75	75
23	50	50	50
24	75	75	75
25	100	100	100
26	75	100	75
27	75	75	75
26	50	75	50
29	50	75	50
30	75	100	75
Médias	76,8	86,6	78,6
Desvios Padrão	28,8	28,4	27,8

Análise de variância de Friedman.  $X^2_r$  calculado = 5,52 N.S.

TABELA VI - Quantidades de números (em número de comprimidos por semana) utilizadas nas três fases de investigação.

Caso n.º	Fases		
	Controle	Beta-bloqueador	Placebo
01	27	6	26
02	22	12	22
04	17	7	18
06	25	17	22
07	15	14	14
09	23	13	22
11	17	12	10
13	12	4	10
15	9	4	6
17	5	1	6
20	16	5	8
23	16	10	14
26	36	23	22
27	17	7	14
28	11	2	9
Médias	17,9	9,1	14,9
Padrão Desvios	7,8	6,1	6,7
Soma de Postos	42,5	17,5	30,0

Análise de variância de Friedman.  $X^2_r = 30,88$  ( $PC < 0,001$ ).

entre início e o final da condição de uso do metoprolol. Essa diferença, não significativa em nosso estudo, foi encontrada por outros investigadores em trabalhos similares<sup>1,5,7</sup>, e parece correr por conta da diminuição do desempenho ventricular esquerdo determinado pelo bloqueio beta-adrenérgico. Por outro lado, não houve diferenças estatisticamente sig-

**TABELA VII - Valores obtidos para 0,1 m V/W nas três fases de investigação.**

Caso n.º	Fases		
	Controle	Beta bloqueador	Placebo
01	100	100	100
02	25	10	25
03	25	25	25
04	75	75	75
05	75	75	75
06	125	125	125
07	75	100	75
09	10	10	10
10	25	25	25
11	100	100	100
12	75	100	75
13	75	75	75
14	25	50	25
15	75	10	10
16	100	125	100
17	125	125	125
19	50	75	50
20	50	10	10
21	50	75	50
22	75	75	75
23	50	50	50
24	75	75	75
25	100	100	100
26	50	50	50
27	75	75	75
28	50	50	50
29	50	50	50
30	50	75	50
Médias Desvios	65,5	67,5	61,8
Padrão	30,0	35,5	33,1
Soma de Postos	55	61	52

Análise de variância de Friedman.  $X^2_T = 1,50$  N.S.

nificativas entre as fases em relação aos níveis de pressão arterial mínima, mesmo quando se comparam as cifras obtidas no início e no final do período em que os pacientes tomavam o metoprolol. É possível que a cardiosseletividade do medicamento empregado, que reconhecidamente apresenta nenhuma ou pouquíssima ação sobre os receptores betadoides da rede arterial periférica, seja a responsável por esses resultados.

É opinião unânime 1,5,10 que os betabloqueadores inibem os efeitos das catecolaminas sobre o miocárdio, diminuindo substancialmente o consumo de oxigênio da fibra cardíaca. Na presente investigação, esse fato foi comprovado quando se analisaram os resultados obtidos para os valores do duplo-produto. Embora se deva reconhecer que essa variável do teste de esforço é mais útil para se comparar os dados obtidos em traçados repetidos para um mesmo indivíduo, os valores do duplo-produto refletem, com bastante fidelidade, o grau de consumo de oxigênio da fibra miocárdica durante o esforço físico. No presente estudo, para cargas de esforço equivalentes, o duplo-produto foi significativamente menor durante o uso do metoprolol, em relação às fases de controle e de placebo. Esse achado seria a conseqüência de dois outros já descritos para a condição de emprego do betabloqueador: tendência

a menor elevação das cifras da pressão arterial máxima e a diminuição da resposta "taquicardizante" ao exercício físico. Porém, a diminuição dos valores do duplo-produto durante o uso de metoprolol foi comparável à obtida por outros investigadores com outros beta-bloqueadores<sup>2,4</sup>, seletivos ou não, e indica a redução dos níveis de consumo de oxigênio pela fibra miocárdica, traduzindo o menor desempenho da câmara ventricular esquerda durante o teste de esforço.

Os resultados do presente estudo vêm ratificar a eficácia dos betabloqueadores no tratamento dos portadores de coronariopatia crônica<sup>2,4,6</sup>, bem como a relativa segurança do seu emprego mesmo durante programas particulares de condicionamento físico, principalmente quando se usa uma droga cardiosseletiva como o metoprolol.

### SUMMARY

The beta-blocking effect of metoprolol was studied in 30 patients with chronic coronary insufficiency during the exercise tolerance test.

The trial was divided in three phases: control placebo and metoprolol.

The following parameters were evaluated: 1) heart rate; 2) arterial pressure; 3) product of heart rate x systolic pressure; 4) the 0.1 mV/watts values during the exercise.

The results are discussed showing that metoprolol is effective for the treatment of patients special programs of physical rehabilitation.

### Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Neil Ferreira Novo pela colaboração na estatística de nosso trabalho.

### REFERÊNCIAS

1. Barreto Gomes, C.; Trolin, G. - Farmacologia de bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos. Rev. Ass. Med. Brasil. 27: 46. 1981.
2. Borer, J. S. et al. - Assessment of metoprolol, a cardioselective beta-blocker agent during chronic therapy in patient with angina pectoris. J. Int. Med. Res. 4: 15. 1976.
3. Burton, A. - Physiology and Biophysics of the Circulation, 2. ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1972.
4. Commeford, M. B.; Besterman, E. M. M. - An eighteen months study of the clinical response to metoprolol, a selective  $\beta$ -receptor agent, in patients with angina pectoris. Postgrad. Med. J. 52: 481, 1976.
5. Dunlop, D.; Shanks, R. - Selective blockade of adrenoceptive beta-receptors in the heart. Br. J. Pharmacol. 32: 201, 1968.
6. Ekelund, L. G. et al. - Effect of the cardioselective beta-adrenergic receptor blocking agent metoprolol in angina pectoris: subacute study with exercise tests. Br. Heart J. 2: 155, 1973.
7. Ellestad, M. H. - Stress Testing: Principles and Practice, Philadelphia, F.A. Davis, 1976.
8. Frick, M.; Elovainio, R.; Somer, T. - The mechanism of bradycardia evoked by physical training. Cardiology, 51: 46, 1967.
9. Frohlich, E. D. - Hemodynamics of hypertension. Genest, J. et al. - Hypertension. New York, McGraw-Hill, 1977. p. 15.
10. Irving, J. B. et al. - Variations and significance of systolic pressure during maximal exercise testing. Circulation, 39: 841, 1977.