

EFEITO DO PROPRANOLOL E METOPROLOL NAS RESPOSTAS CÁRDIO-RESPIRATÓRIAS E METABÓLICAS AO EXERCÍCIO

ALBA LÚCIA BOTURA LEITE DE BARROS, ADRIANA KOWALESKY RUSSO,
TURÍBIO LEITE DE BARROS NETO, NOELY MARCHIORO ANDRADE FERREIRA,
EDGARD FREIRE
São Paulo, SP

Objetivo—Estudar os efeitos do propranolol e metoprolol endovenoso nas respostas cárdio-respiratórias e metabólicas ao exercício.

Métodos—Dois grupos de cães anestesiados (pentobarbital sódico, 33 mg/kg) foram estudados em condições de repouso e exercício moderado (induzido através de estimulação elétrica) antes e após administração de metoprolol (0,4 mg/kg, n = 7) ou propranolol (0,2 mg/kg, n = 10). Foram medidas as variáveis hemodinâmicas, metabólicas e respiratórias.

Resultados—Há diminuição da frequência cardíaca em condições de repouso e exercício após administração de metoprolol e propranolol. As respostas de débito cardíaco, volume sistólico e resistência vascular periférica ao exercício foram reduzidas com ambas as drogas.

O consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico não se alteraram significativamente em repouso, mas seu aumento foi reduzido sob condições de exercício. Administração de propranolol reduziu a ventilação durante o repouso e exercício mas a resposta ventilatória permaneceu a mesma. Administração de metoprolol não afetou a ventilação de repouso mas reduziu a resposta ventilatória ao exercício levando a um aumento na PaCO₂.

Conclusão—Os efeitos da administração de propranolol e metoprolol nas variáveis cardiovasculares e metabólicas foram semelhantes. O efeito ventilatório da administração de metoprolol foi, no entanto, diferente do observado com propranolol.

Palavras-chave—propranolol, metoprolol, fisiologia circulatória e respiratória.

EFFECTS OF PROPRANOLOL AND METOPROLOL ON CARDIORESPIRATORY AND METABOLIC RESPONSES TO EXERCISE.

Purpose—To study the effects of intravenous propranolol and metoprolol on cardiorespiratory and metabolic responses to exercise.

Methods—Two groups of anaesthetized dogs (sodium pentobarbital, 33 mg/kg) were studied at rest and moderate exercise (induced by electrical stimulation) before and after metoprolol (0.4 mg/Kg, n = 7) or propranolol (0.2 mg/kg, n = 10). Haemodynamic, metabolic and respiratory variables were measured.

Results—There was a decrease in heart rate both at rest and during exercise after metoprolol and propranolol administration. The cardiac output, stroke volume and peripheral vascular resistance presented decreased responses to exercise after both drugs. O₂ consumption and CO₂ production were not altered significantly at rest but increased in a lesser degree during exercise. Propranolol administration reduced ventilation during rest and exercise, although the ventilatory response to exercise remained the same. Metoprolol administration did not affect ventilation at rest but reduced the ventilatory response to exercise leading to an increase of the PaCO₂.

Conclusion—Propranolol and metoprolol effects on cardiovascular and metabolic variables measured at rest and during exercise were the same.

The ventilatory effect with metoprolol administration was different from the observed with propranolol.

Key-words — propranolol, metoprolol, circulatory respiratory physiology.

Arq Bras Cardiol 57/6: 459-464—Dezembro 1991

Durante o exercício muscular, torna-se evidente a participação do sistema nervoso simpático nas respostas cárdio-respiratórias e metabólicas à atividade física, através dos beta-adrenoreceptores. No coração, o sub-tipo β_{1} estaria mediando a resposta de aumento da atividade cardíaca, ocasionando um aumento do volume de ejeção e de frequência cardíaca. Quanto ao sub-tipo β_{2} , acredita-se que seja mediador da vasodilatação nas artérias coronárias e no músculo esquelético e esteja relacionado com a ação do simpático no fígado, tecido adiposo, musculatura lisa dos brônquios. Quando ocorre beta-bloqueio em condições de repouso, outros sistemas podem compensar a perda de função destes receptores, porém em condições de exercício, a "performance" pode ser alterada pelo seu bloqueio, principalmente quando o beta-bloqueador é inespecífico, agindo em β_{1} e β_{2} , como por exemplo o propranolol¹. Atualmente, verifica-se uma grande tendência de serem utilizados beta-bloqueadores cárdio-seletivos (afinidade maior por β_{1}) como por exemplo o metoprolol, por considerar-se que as respostas fisiológicas a uma situação de "stress" sejam menos prejudicadas².

No presente estudo, comparamos as respostas cárdio-respiratórias e metabólicas ao exercício sub máximo eletricamente induzido em cães anestesiados, antes e após administração de propranolol e metoprolol.

MÉTODOS

Cães anestesiados com pentobarbital sódico (33 mg/kg) tiveram suas respostas cárdio-respiratórias e metabólicas ao exercício medidas antes e após administração de propranolol (0,2 mg/kg, endovenoso, n = 10) ou metoprolol (0,4 mg/kg endovenoso, n = 7).

Com o animal em decúbito dorsal era realizada traqueotomia e isolamento da artéria carótida direita e veia jugular esquerda através de cateter NIH nº 7 introduzido pela jugular. O cateter era conectado a um transdutor Statham P₂₃Db associado a monitor de pressão 4-1PD da Funbec, a fim de obtermos a curva de pressão

do ventrículo direito. Quando a localização correta do cateter era constatada, desligava-se o transdutor, a fim de podermos colher, através do cateter, amostras de sangue venoso misto.

A artéria carótida era cateterizada e o cateter adaptado a uma torneira de 3 vias. A 2ª via era acoplada a um transdutor Statham P₂₃AA conectado a um monitor de pressão 4-1PD para a obtenção da curva de pressão e registro da pressão arterial. A 3ª via era utilizada para as coletas de sangue arterial.

O exercício era induzido pela colocação de eletrodos de cobre (tipo braçadeira, envolvendo o músculo) conectados a um estimulador elétrico Stimulator Egysig STO2 Medicor Muvek 1131 Budapest e ligados aos 4 membros do animal. Eram utilizados os seguintes parâmetros de estimulação: trens de 400 ms de duração, frequência de 0,7 trens por segundo, com pulsos de onda quadrada de 6 ms de duração em cada trem, liberados a uma frequência de 35 Hz. A intensidade de estímulo era ajustada na faixa de 4 a 8 volts (aproximadamente 2 vezes o limiar de contração muscular).

Eram analisadas as seguintes variáveis: pressão parcial de oxigênio e de gás carbônico no sangue arterial (PaO₂ e PaCO₂) e sangue venoso misto (PvO₂ e PvCO₂), cálculo da diferença artério-venosa para o O₂ (c(a-v)O₂), ventilação pulmonar (V_E), consumo de oxigênio e produção de gás carbônico (VO₂ e VCO₂), frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), débito cardíaco (Q), volume de ejeção (Vs), resistência vascular sistêmica (RVS).

O consumo de oxigênio e produção de gás carbônico eram calculados a partir da coleta de ar expirado em gasômetro tipo Tissot, através de válvula respiratória Collins (3 vias) adaptada à traquéia do animal. Amostras deste ar eram então analisadas em aparelhos Beckman OM-11 e LB-2. A ventilação pulmonar era calculada a partir do volume de ar expirado, medido na régua graduada do gasômetro e corrigido para BTPS.

O Q era medido pelo método de Fick através da determinação do VO₂ e da (c(a-v)O₂). A PA e a FC eram obtidas a partir da curva de pressão

arterial. O Vs e a RVS eram calculadas a partir do Q, FC e PA.

Estas variáveis eram determinadas em condições de repouso e fase estável de exercício (10' de esforço, sendo a coleta realizada do 7^o ao 10^o minuto) antes e após administração de propranolol ou metoprolol.

Dada a natureza das variáveis e comparações a serem efetuadas, utilizamos os testes não paramétricos de Wilcoxon (comparações entre condição de repouso e exercício, na mesma condição pré e pós droga, resposta ao esforço pré e pós droga) e teste de Mann-Whitney (comparação entre grupo submetido ao propranolol e grupo submetido ao metoprolol). O nível de significância, para rejeição da hipótese de nulidade, foi considerado como igual ou menor que 0,05.

RESULTADOS

Nas tabelas I e II observamos o comportamento das variáveis hemodinâmicas em condições de repouso e exercício antes e após administração de propranolol e metoprolol. O exercício produziu um aumento significativo da frequência cardíaca, volume sistólico e débito cardíaco em relação aos valores de repouso, tanto antes como após a aplicação de ambas as drogas. No entanto, a frequência cardíaca em condições de repouso e exercício se manteve significativamente inferior em relação à condição pré droga, apesar da variação repouso-exercício ter sido a mesma. O volume sistólico não se alterou quando comparamos seus valores de repouso e exercício antes e após administração de propranolol, porém a variação repouso-exercício foi significativamente menor após a droga. O mesmo, com respeito ao D em %, ocorreu com administração de metoprolol. Com respeito a esta droga, observamos, porém, que o volume sistólico de repouso aumentou significativamente em relação aos valores pré droga. O débito cardíaco na condição de repouso não se alterou significativamente em relação aos valores pré droga. O débito cardíaco, sob administração de ambas as drogas, porém, foi significativamente inferior na condição de exercício pós droga em relação ao controle, levando a uma variação repouso-exercício significativamente menor. A intensidade de esforço utilizada não determinou alteração significativa do repouso para o exercício na pressão sistólica, antes e após a administração de ambas as drogas, porém os valores desta variável foram significativamente reduzidos nas condições de repouso pós droga (propranolol) e exercício pós droga

(metoprolol e propranolol). A pressão diastólica sofreu redução significativa, do repouso para o exercício, somente no grupo submetido à administração de metoprolol (antes e após a droga). Seus valores, nas condições de repouso pós droga (propranolol) e exercício pós droga (metoprolol e propranolol), foram significativamente inferiores em relação à condição controle (pré droga).

A resistência vascular sistêmica (RVS) sofreu redução significativa do repouso para o exercício antes e após a administração das drogas, porém os valores de RVS de exercício foram significativamente maiores, após a aplicação das drogas, em relação ao controle (pré droga), levando a uma variação repouso-exercício significativamente diferente após propranolol e metoprolol. Quando comparamos pelo teste de Mann-Whitney os dois grupos de animais não observamos diferenças estatisticamente significantes quanto à variáveis hemodinâmicas.

TABELA I—Média das variáveis hemodinâmicas em cães anestesiados em condições de repouso e exercício antes e após administração de propranolol (0,2 mg/kg).

	Pré droga			Pós droga		
	Repouso	Exercício	%	Repouso	Exercício	%
FC	151,1	178,9a	+ 18,4	112,0b	127,9ab	+ 14,2
Vs	16,0	28,7a	+ 79,4	19,2	25,0a	+ 30,2c
Q	2,4	5,1a	+125,0	2,0	3,2ab	+ 60,0c
PAS	141,1	145,5	+ 3,1	127,7b	128,6b	+ 0,7
PAD	102,7	93,6	- 8,7	89,7b	85,8b	- 4,3
RVS	4300,9	2056,9a	- 52,2	4544,3	2969,2ab	-34,7c

FC—Frequência cardíaca (b.p.m.); Vs—Volume sistólico (ml); Q—Débito cardíaco (l/min); PAS—Pressão arterial sistólica (mmHg); PAD—Pressão arterial diastólica (mmHg); RVS—Resistência vascular sistêmica (din . s. cm³); a — Significativamente diferente do repouso para o exercício; b—Significativamente diferente na mesma condição pré e pós droga; c—Resposta ao exercício (em %) significativamente diferente, pré e pós droga.

TABELA II—Média das variáveis hemodinâmicas em cães anestesiados em condição de repouso e exercício antes e após administração de metoprolol (0,4 ms/kg)

	Pré droga(Fase 1)			Pós droga (Fase 2)		
	Repouso	Exercício	%	Repouso	Exercício	%
FC	154,3	184,7a	+ 19,7	110,8b	128,4ab	+16,1
Vs	16,1	28,9a	+ 79,5	21,5b	24,5a	+14,0c
Q	2,4	5,3a	+120,8	2,3	3,1ab	+34,8c
PAS	131,7	134,4	+ 2,1	121,3	117,6b	-3,1
PAD	98,4	89,1a	- 9,5	91,6	77,9ab	-15,0
RVS	4330,3	1748,6a	- 59,6	3994,3	2541,6ab	-36,4c

FC—Frequência cardíaca (b.p.m.); Vs—Volume sistólico (ml); Q—Débito cardíaco (l/min); PAS—Pressão arterial sistólica (mmHg); PAD—Pressão arterial diastólica (mm Hg); RVS—Resistência vascular sistêmica; a— Significativamente diferente do repouso para o exercício; b— Significativamente diferente na mesma condição pré e pós droga; c— Resposta ao exercício (D em %) significativamente diferente, pré e pós droga.

As variáveis metabólicas e respiratórias podem ser observadas nas tabelas III e IV. O consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de gás carbônico (VCO_2) aumentam significativamente do repouso para o exercício antes e após a administração do metoprolol e propranolol. O VO_2 e VCO_2 de repouso não são alterados pela administração dos beta-bloqueadores, porém o VO_2 e VCO_2 de exercício são significativamente inferiores à condição pré droga levando a uma variação repouso-exercício significativamente menor. A diferença artério-venosa de O_2 aumenta significativamente do repouso para o exercício antes e após administração das drogas, porém seus valores de repouso e exercício pós droga, bem como a variação repouso-exercício não são afetadas pela administração dos beta-bloqueadores.

TABELA III—Média das variáveis metabólicas e respiratórias em cães anestesiados em condições de repouso e exercício antes e após administração de propranolol (0,2 mg/kg).

	Pré droga			Pós droga		
	Repouso	Exercício	%	Repouso	Exercício	%
VO_2	73,91	232,57a	+214,7	67,80	170,15ab	+151,0c
VCO_2	57,08	206,52a	+261,8	49,26	144,38ab	+193,1c
(c(a-v) O_2)	3,13	4,93a	+57,5	3,46	5,69a	+64,5
VE	3,63	11,95a	+229,2	3,26b	9,161b	+181,0
PaCO ₂	45,3	44,4	-2,0	44,2	42,1	-4,8
ITO ₂	536,64	1086,68a	+102,5	454,70	695,90ab	+53,0c

VO_2 —Consumo de oxigênio (ml/min); VCO_2 —Produção de gás carbônico (ml/min); (c(a-v) O_2)—Diferença artério-venosa de O_2 (ml O_2 /100 ml de sangue; V_E —Ventilação pulmonar; PaCO₂—Pressão parcial de CO_2 no sangue arterial; ITO₂—Índice de transporte de O_2 (ml/min/ m_2); a—Significativamente diferente do repouso para o exercício; b—Significativamente diferente na mesma condição pré e pós droga; c—Resposta ao exercício (D em %) significativamente diferente, pré e pós droga.

TABELA IV—Média das variáveis metabólicas e respiratórias em cães anestesiados em condições de repouso e exercício antes e após administração de metoprolol (0,4 mg/kg).

	Pré droga			Pós droga		
	Repouso	Exercício	%	Repouso	Exercício	%
VO_2	68,8	292,2a	+324,7	69,4	206,7ab	+197,8c
VCO_2	57,3	280,2a	+389,0	50,8	168,8ab	+232,2c
(c(a-v) O_2)	3,3	5,9a	+78,8	3,5	7,0a	+100,0
V_E	3,4	14,2a	+317,6	3,7	10,1ab	+173,0c
PaCO ₂	43,5	42,4	-2,5	43,4	47,1b	+8,5c
ITO ₂	551,9	1157,9a	+109,8	507,4	651,3b	+28,4c

VO_2 —Consumo de oxigênio (ml/min); VCO_2 —Produção de gás carbônico (ml/min); (c(a-v) O_2)—Diferença artério-venosa de O_2 (ml O_2 /100 ml de sangue; VE—Ventilação pulmonar; PaCO₂—Pressão parcial de CO_2 no sangue arterial; ITO₂—Índice de transporte de O_2 (ml/min/ m_2); a—Significativamente diferente do repouso para o exercício; b—Significativamente diferente na mesma condição pré e pós droga; c—Resposta ao exercício (6 em %) significativamente diferente, pré e pós droga.

O índice de transporte de oxigênio (ITO₂) aumenta significativamente do repouso para o exercício na condição pré droga, porém se eleva do repouso para o exercício somente após propranolol, embora os valores de repouso e exercício pós droga sejam significativamente inferiores levando a uma variação repouso-exercício significativamente menor. Após administração de metoprolol os valores de repouso e exercício são significativamente menores que os controles levando a uma variação repouso-exercício significativamente menor. A ventilação aumenta significativamente do repouso para o exercício antes e após administração de ambas as drogas, porém os valores de repouso pós droga (propranolol) e exercício pós droga (metoprolol e propranolol) são significativamente menores em relação ao controle. A variação repouso-exercício é significativamente inferior após administração de metoprolol determinando um aumento da pCO₂ arterial na condição de exercício após administração desta droga e ocasionando uma variação repouso-exercício da pCO₂ significativamente diferente do controle.

Comparando-se os 2 grupos de animais somente a ventilação e a pCO₂ apresentaram um comportamento diferente quanto ao beta-bloqueador utilizado.

DISCUSSÃO

Há consenso na literatura a respeito dos efeitos cronotrópico e inotrópico negativos do propranolol³⁻⁹. Em nosso experimento, comparando-se as condições de repouso (antes e após administração de propranolol), encontramos respostas compatíveis com estes efeitos, pois a frequência cardíaca sofreu redução e o débito cardíaco apresentou uma tendência de queda. O volume sistólico se manteve constante provavelmente devido à compensação pela lei de Starling⁹, uma vez que a menor frequência cardíaca e a resistência periférica constante devem ter proporcionado maior enchimento diastólico. O comportamento do volume sistólico e frequência cardíaca determinaram a queda da PS e PD, após a administração de propranolol.

Estes efeitos, no entanto, se fizermos uma análise crítica do experimento, poderão ter sido exacerbados. Isto porque se compararmos as variáveis cardiovasculares em nossos animais, em condições de repouso, com os raros dados obtidos na bibliografia em cães acordados¹⁰ observamos que os valores de FC, Q e PA obtidos em

nosso estudo são maiores que os observados em cães acordados. Isto indicaria uma atuação exacerbada do sistema nervoso simpático. Nossos resultados são porém concordantes com os observados por outros autores¹¹, também obtidos em cães anestesiados com pentobarbital sódico, levando a sugerir um possível efeito do anestésico neste aumento da atividade simpática.

Apesar disto, o grupo no qual foi aplicado o propranolol tem valores de variáveis cardiovascularmente similares às observadas no grupo sob ação do metoprolol, o que nos permite uma comparação entre o comportamento das duas drogas.

O metoprolol reduziu também a FC de repouso^{15,16} e as variáveis hemodinâmicas tiveram comportamento similar ao obtido com propranolol.

Nas condições de exercício, tanto em experiências em homens acordados como em animais, observamos como resposta fisiológica ao esforço: um aumento da FC, Vs. Q e PS, pequenas alterações na PD e queda da resistência periférica¹². Em nosso experimento, embora o exercício tenha sido eletricamente induzido e, portanto, não seja exatamente igual ao exercício voluntário, as respostas cardiovasculares poderiam ser as mesmas, pois produzimos alterações metabólicas locais decorrentes da contração muscular induzida, alterações estas, refletidas pelas alterações do VO_2 e VCO_2 . Sabe-se que embora haja participação do comando cortical nas respostas cárdio-respiratórias ao esforço, quando este é produzido voluntariamente, o componente periférico, constituído pelos reflexos desencadeados nos músculos em atividade em decorrência das alterações metabólicas locais, também é importante¹³. Sabe-se, outrossim, que aparentemente os mecanismos envolvidos na resposta são redundantes, ou seja, na falta de um mecanismo, outros podem substituí-lo, determinando uma resposta cárdio-respiratória adequada ao nível de esforço. Nossos resultados apresentam uma resposta condizente com a esperada, na condição controle, ou seja, aumento da FC, Q, Vs e queda da RP. A PA não se elevou provavelmente porque o exercício induzido no experimento era de intensidade moderada¹². O bloqueio dos efeitos cronotrópico e inotrópico com propranolol altera a resposta cardiovascular ao exercício, produzindo reduções no aumento de FC, Q e PA^{4, 9, 14-17}. Observamos em nosso trabalho uma frequência cardíaca mais baixa entre condições de exercício. O volume sistólico

e o débito cardíaco aumentaram menos do repouso para o exercício após a droga e a resistência periférica caiu menos nesta mesma condição.

Embora a frequência cardíaca de exercício seja mais baixa com propranolol, a variação percentual repouso/exercício antes e após a droga não foi diferente, sugerindo que a intensidade de esforço produzida, provavelmente, ainda inclui uma grande participação da supressão vagal na resposta taquicárdica^{9, 18}. Isto indica que apesar da condição anestesiada ter produzido um aumento da atividade simpática a atividade vagal não foi totalmente suprimida.

Uma menor queda da resistência periférica com o propranolol, que bloqueia receptores β_2 nos vasos, minimizando o aumento do retorno venoso que ocorre com o exercício, associado a um menor inotropismo devido à ação desta droga nos receptores beta, do músculo cardíaco, são os prováveis fatores que levaram à menor resposta de volume sistólico ao exercício.

Durante o exercício, usualmente, alterações metabólicas locais e ação β_2 -adrenérgica levam a uma vasodilatação muscular e a resistência vascular sistêmica total cai^{9, 12}. O bloqueio com propranolol, nos receptores β_2 dos vasos da musculatura esquelética, foi provavelmente atenuado durante o exercício pelas alterações metabólicas locais e com isso a resistência periférica apresentou ainda uma pequena queda durante o esforço.

Com a intensidade de esforço utilizada, não observamos alterações nas pressões sistólica e diastólica do repouso para o exercício impedindo a manifestação do eventual efeito do propranolol sobre estas variáveis.

Com respeito ao metoprolol no exercício, os autores referem também queda do Q, FC, PS e pD^{15, 16}.

Não observamos diferenças hemodinâmicas, quando comparamos o propranolol com o metoprolol. Os efeitos cardíacos teriam realmente de ser os mesmos, pela ação das drogas sob os receptores β_1 , porém a manifestação de uma menor queda de resistência periférica no exercício com o metoprolol sugere, que mesmo a dose empregada sendo baixa, nas nossas condições experimentais, o metoprolol parece estar produzindo β -bloqueio periférico, embora este só pudesse ser esperado com doses muito mais altas^{16, 19}.

O VO_2 e o VCO_2 não se alteraram entre as condições de repouso, após administração de

ambas as drogas, apesar do Q tender a cair. O índice de transporte de O_2 , não se alterou nesta condição, da mesma forma que a diferença artério-venosa para o oxigênio, justificando a manutenção do VO_2 e VCO_2 . Quando induzimos o exercício, no entanto, observamos um menor aumento do VO_2 e VCO_2 do repouso para o exercício, após a administração das drogas. Tal efeito é compatível com o menor aumento de Q e do índice de transporte de O_2 com o exercício, sob ação das drogas. Estes resultados estão de acordo com os achados de Twentyman e col²⁰, no que diz respeito aos efeitos do propranolol, porém diferem dos resultados de Wilmore e col²¹. Acreditamos que a utilização de diferentes intensidades de esforço e diferentes modelos experimentais possam explicar as discrepâncias.

A condição anestesiada usualmente produz depressão ventilatória. Em nossos experimentos observamos um pequeno efeito depressor que se reflete nos valores controle (repouso) da PCO_2 arterial. No entanto, a resposta ventilatória ao exercício na condição controle foi diretamente proporcional ao aumento do VO_2 , como é usual nos exercícios de intensidade moderada, levando a manutenção da pCO_2 arterial.

O propranolol, agindo nos receptores beta₂ das vias aéreas, pode levar a uma broncoconstrição e a um prejuízo da ventilação pulmonar^{22, 23}. Em nosso estudo, observamos uma pequena redução da ventilação de repouso sob efeito do propranolol, o mesmo ocorrendo nas condições de exercício. No entanto, a resposta ventilatória ao exercício não foi modificada pela droga o que é refletido pela manutenção da pCO_2 arterial.

Por outro lado, sendo o metoprolol uma droga cardíco-seletiva, ela acaba sendo uma droga de escolha para pacientes portadores de doenças pulmonares obstrutivas agudas ou crônicas por não agir, em doses terapêuticas, na árvore brônquica¹⁶.

Em nosso experimento, verificamos que o metoprolol em condições de repouso, não afetou a V_E , confirmando que a dose empregada não foi elevada. Entretanto observamos que a resposta ventilatória ao exercício foi reduzida drasticamente, implicando num aumento significativo da pCO_2 arterial durante o exercício.

Este efeito específico do metoprolol sob o mecanismo da hiperpnéia do exercício, é difícil de interpretar, necessitando de maiores investigações a respeito do assunto.

AGRADECIMENTOS

Ao Eng^o Paulo Sérgio Palombo Camargo pelo apoio técnico e ao Dr. Elias Rodrigues de Paivapela orientação estatística.

REFERÊNCIAS

1. Shepherd JT—Circulatory response to beta-adrenergic blockade at rest during exercise. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 87D-94D.
2. Opie LH—Drugs and the heart. Part I. Beta blocking agents. *Lancet*, 1980; 1: 693-8.
3. Black JW, Duncan WAM, Shanks RG—Comparison of some properties of pronethalol and propranolol. *Br J Pharmacol*, 1965; 25: 577-91.
4. Epstein SE, Robinson BF, Kahler RL, Braunwald E—Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. *J Clin Invest*, 1965; 44: 1745-53.
5. Shinebourne E, Fleming J, Hamer J—Effects of beta adrenergic blockade during exercise in hypertensive and ischemic heart disease. *Lancet*, 1967; 2: 1217-20.
6. Urych M, Frohlich ED, Dustan HP, Page JH—Immediate haemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man. *Circulation*, 1968; 37: 411-6.
7. Svendsen TL, Hartling O, Trap-Jensen J, McNair A, Bliddal J — Adrenergic beta receptor blockade: haemodynamic importance of intrinsic sympathomimetic activity at rest. *Clin Pharmacol Ther*, 1981; 29: 711-8.
8. Taylor SH, Silke B, Lee PS—Intravenous beta-blockade in coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1982; 306: 631-5.
9. Braunwald E, Sonnenblick E, Ross J—Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E. (ed) *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3^a. ed. Philadelphia, Saunders Company, 1988; 383-425.
10. Grimditch GK, Barnard RJ, Duncan HW—Effect of exhaustive exercise on myocardial performance. *J Appl Physiol*, 1981; 51: 1098-102.
11. Chapler CK, Cain SM—Blood flow and O_2 uptake in dog hindlimb with anemia, norepinephrine and propranolol. *J Appl Physiol*, 1981; 51: 565-70.
12. Astrand PO, Rodahl K—Tratado de Fisiologia do Exercício, 2^a ed., Rio de Janeiro, Interamericana, 127.
13. Mitchell JH—Neural control of the circulation during exercise. *Med Sci in Sports and Exercise*, 1990; 22: 141-54.
14. Hamer J, Sowton E—Cardiac output after beta-adrenergic blockade in ischaemic heart disease. *Br Heart J*, 1965; 27: 892-5.
15. Frishman WH—Nadolol: A new beta-adrenoceptor antagonist. *N Engl J Med*, 1981; 305: 678-82.
16. Kock-Weser J—Metoprolol. *N Engl J Med*, 1979; 301: 698-703.
17. Shand DG—Comparative pharmacology of the beta-adrenoceptor blocking agents. *Primary Cardiology*, 1982; 1 (supl): 6-10.
18. Maciel BC, Gallo Jr. L, Marin Neto JA, Lima Filho EC, Martins LEB—Autonomic nervous control of the heart rate during dynamic exercise in normal man. *Clinical Science*, 1986; 71: 457-60.
19. Kendall MJ—Are selective beta-adrenoceptor blocking drugs and advantage? *J R Cole Physicians Lon*, 1981; 15: 33-40.
20. Twentyman OP, Disley A, Gribbin HR, Alberti KGM, Talteisfield AE—Effect of beta-adrenergic blockade on respiratory and metabolic responses to exercise. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol*, 1981; 51: 788-93.
21. 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 141D.
22. McNeil RS, Ingran CG—Effect of propranolol on ventilatory function. *Am J Cardiol*, 1966; 18: 473-5.
23. Richardson PS, Sterling GM—Effects of beta-adrenergic receptor blockade on airway conductance and lung volume in normal and asthmatic subjects. *Br Med J*, 1969; 3: 143-5.