

EFEITOS DO ENALAPRIL NA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ESSENCIAL LEVE OU MODERADA

MICHEL BATLOUNI, DIKRAN ARMAGANIJAN, JORGE EDUARDO ASSEF
São Paulo, SP

Objetivo: Avaliar os efeitos do maleato de enalapril na regressão da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) associada a hipertensão arterial.

Casuística e Métodos: Quinze pacientes masculinos, idades entre 45 e 65 anos, média 56, com hipertensão arterial essencial leve ou moderada (pressão arterial diastólica, PAD, entre 90 e 114 mmHg) e HVE ao exame ecocardiográfico. A administração de enalapril iniciou-se com dose diária única de 20 mg, aumentada até o máximo de 40 mg, se a PAD permanesse acima de 90 mmHg e não houvessem reações adversas.

Resultados: Quatorze pacientes completaram o ensaio e todos apresentaram controle satisfatório da pressão arterial (PA). As doses utilizadas de enalapril foram 20 mg/dia para 11 pacientes e 40 mg para três. A média da PA sistólica, em posição supina, baixou de um valor inicial de $151,4 \pm 9,5$ para $126,4 \pm 9,4$ mmHg, ao final do tratamento, e a média da PAD de $100,0 \pm 5,0$ para $80,4 \pm 1,5$ mmHg ($p < 0,001$). A média da espessura diastólica (ED) do septo interventricular reduziu-se de $11,5 \pm 0,05$ para $10,01 \pm 0,5$ mm e a da ED da parede posterior do VE, de $11,2 \pm 0,7$ para $9,8 \pm 0,6$ mm ($p < 0,05$). O diâmetro diastólico e o volume do VE não sofreram modificações significativas. A média da massa VE calculada reduziu-se de valor controle de $263,6 \pm 32,9$ g, para $231,3 \pm 34,7$ g, ao final do tratamento ($p < 0,05$). As médias da fração de ejeção e do percentual de encurtamento da fibra aumentaram discretamente (NS). A tolerância à droga foi satisfatória, em geral. Dois pacientes apresentaram palpitações transitórias e dois, tosse seca irritativa, que determinou a interrupção do tratamento em um caso.

Conclusão: Enalapril, na dose diária de 20 a 40 mg, simultaneamente ao controle satisfatório da PA, em pacientes com hipertensão arterial essencial leve ou moderada, induziu à regressão da HVE, sem comprometer a função ventricular esquerda.

Palavras-chave: Maleato de enalapril, hipertensão arterial essencial, hipertrofia ventricular esquerda.

EFFECTS OF ENALAPRIL ON LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH MILD OR MODERATE ESSENTIAL HYPERTENSION

Purpose: To evaluate the effects of enalapril maleate on the regression of left ventricular hypertrophy (LVH) associated to hypertension.

Patients and Methods: Fifteen male, age between 45 and 65 years (mean age = 56 y) with diagnosis of mild-to-moderate essential hypertension ($>$ diastolic blood pressure [DBP] $<$ between 90 and 114 mmHg) and LVH at the echocardiogram. The administration of enalapril maleate was initiated with a 20 mg daily dosage and titrated up to a maximum of 40 mg daily, whenever DBP was maintained above 90 mmHg and no adverse experience occurred.

Results: Fourteen patients completed the clinical trial and all of them achieved satisfactory blood pressure (BP) control. The dosage of enalapril was 20 mg/day for 11 patients and 40 mg/day for the other three. The mean systolic blood pressure in supine position decreased from an initial value of 151.4 ± 9.5 to 126.4 ± 9.4 mmHg at the end of treatment and the mean diastolic blood pressure from 100.0 ± 5.0 to 80.4 ± 1.5 mmHg ($p < 0.001$). There was a reduction of mean diastolic septal wall thickness from 11.5 ± 0.05 to 10.1 ± 0.05 mm and left ventricular posterior wall thickness from 11.2 ± 0.7 to 9.8 ± 0.6 mm ($p < 0.05$). The diastolic dimension and left ventricular volume did not show significant changes. The mean of calculated left ventricular mass showed a decrease from 263.6 ± 32.9 to 231.3 ± 34.7 g at the end of treatment ($p < 0.05$). Mean ejection fraction and fractional fiber shortening showed light, but non significant increase. The tolerability to the drug was satisfactory. Two patients complained of transient palpitations and two other, irritative cough, that determined the treatment discontinuation in one case.

Conclusion: Enalapril maleate 20 to 40 mg daily, besides the satisfactory control of BP in patients with mild-to-moderate essential hypertension, promoted regression of left ventricular hypertrophy, without impairment of left ventricular function.

Key Words: Enalapril maleate, essential hypertension, left ventricular hypertrophy.

Arq. Bras. Cardiol. 54/5: 347-350—Maio 1990

ristica da hipertensão arterial e de outras entidades. A HVE associada à hipertensão arterial determina precocemente alterações anatômicas, bioquímicas e funcionais, que comprometem o desempenho cardíaco e seus mecanismos de reserva. Entre suas conseqüências observam-se redução da complacência ventricular (função diastólica), e da reserva contrátil e coronária, dilatação ventricular e aumento do conteúdo de colágeno do coração¹⁻⁴. Essas alterações predispoem à ocorrência de insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica e morte súbita⁵.

Na hipertensão arterial, o desenvolvimento de HVE associa-se a significativo aumento e risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, em relação ao hipertenso sem hipertrofia cardíaca⁶⁻⁹. Para qualquer nível de pressão arterial, a presença de HVE piora o prognóstico da hipertensão, ou seja, a HVE acarreta risco cardiovascular independente do já determinado pela hipertensão, ao qual se superpõe⁹. Em particular, a HVE associa-se a incidência aumentada de arritmias ventriculares e morte súbita nos hipertensos, mesmo na ausência de doença aterosclerótica coronária ao estudo angiográfico^{10,11}.

A prevenção e regressão da HVE pela terapêutica anti-hipertensiva, paralelamente à redução dos níveis de pressão arterial, é considerada altamente desejável. Algumas drogas anti-hipertensivas, porém não todas, têm o potencial de promover a regressão da hipertrofia cardíaca em pacientes hipertensos. Alguns estudos evidenciaram que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina incluem-se entre as drogas eficazes a esse respeito¹²⁻¹⁵. O presente ensaio foi planejado com o objetivo de avaliar os efeitos do maleato de enalapril na regressão da hipertrofia ventricular esquerda, em pacientes com hipertensão essencial leve ou moderada.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 15 pacientes do sexo masculino, idades entre 45 e 65 anos (média = 56), portadores de hipertensão arterial essencial e que, após quatro semanas sem medicação anti-hipertensiva, apresentavam pressão arterial diastólica entre 90 e 114 mmHg e HVE esquerda ao estudo ecocardiográfico. Consideraram-se critérios de exclusão: hipertensão arterial secundária; presença de insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio nos três meses anteriores, angina instável, doença orovalvar, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus, colagenose, neoplasia ou outras doenças graves concomitantes; evidência de comprometimento hepático ou renal; valores anormais de significado clínico de uma ou mais das seguintes variáveis laboratoriais: transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, hematócrito, hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas; uso concomitante de outras

drogas, como antiinflamatórios, anorexígenos, psicoterápicos, descongestionantes nasais, contraceptivos hormonais.

A avaliação pré-tratamento incluiu exame físico completo, eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma e exames laboratoriais (dosagens séricas de glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicérides, fosfatase alcalina, transaminases glutâmico-pirúvica e oxalacética, bilirrubinas, hidrogenase láctica, sódio e potássio). A pressão arterial foi medida em posição supina; após repouso de cinco minutos. Repetiu-se o procedimento após três minutos em posição ereta.

Os exames ecocardiográficos foram realizados em aparelho ATL série MK-600C, dotado de doppler contínuo e pulsado, registrados em "vídeo printer" Sony P-811 e gravados em vídeo-cassete para posterior análise. As imagens foram obtidas em decúbito lateral esquerdo, através das vias apical, para-esternal esquerda e subcostal, incluindo cortes transversais e longitudinais. As medidas foram realizadas ao modo-M, de acordo com os critérios preconizados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁶, com exceção do cálculo da massa ventricular esquerda, para o qual se utilizou a fórmula proposta pela Penn Convention¹⁷, ou seja: $M_{VE} = 1,04 [(Dd + Sd + PPd)^3 - (Dd)^3] - 14,6$, onde; 1,04 = densidade do VE; Dd = diâmetro diastólico do VE; Sd = espessura diastólica do septo intraventricular; PPd = espessura diastólica da parede posterior do VE.

Administrou-se inicialmente o enalapril em dose diária única de 20 mg, via oral, pela manhã. Nos casos em que a pressão arterial diastólica permaneceu acima de 90 mmHg, e na ausência de reações adversas, a dose diária foi aumentada para 30 mg, após duas semanas, e 40 mg, após quatro semanas. A duração total do tratamento foi 32 semanas. Ao final, repetiram-se os exames realizados na avaliação pré-tratamento. Anamnese e exame físico foram realizados, também, 2, 8, 16 e 24 semanas após o início do ensaio.

Os valores foram expressos como média e desvio-padrão da média. Para a comparação estatística dos valores antes e após tratamento, utilizaram-se teste "t" de Student para dados pareados e análise de variância. As diferenças foram consideradas significantes ao nível de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Quatorze pacientes completaram o ensaio e todos obtiveram controle satisfatório da pressão arterial. As doses de enalapril utilizadas foram 20 mg/dia para 11 pacientes e 40 mg/dia para os três restantes.

A média de pressão arterial sistólica, em posição supina, reduziu-se de valor inicial de $151,4 \pm 9,5$

TABELA I—Valores médios da pressão arterial (mmHF) durante as várias etapas do ensaio

Período	Pressão Arterial Sistólica	Pressão Arterial Diastólica
Controle	151,4 ± 9,5	100,0 ± 5,0
2ª semana	138,2 ± 5,6	87,3 ± 5,1
8ª semana	130,4 ± 9,2	82,7 ± 4,6
16ª semana	128,2 ± 9,6	80,9 ± 2,0
24ª semana	129,6 ± 5,6	80,5 ± 1,5
32ª semana	126,4 ± 9,4	80,4 ± 1,5

para 126,4 ± 9,4 mmHg ao final do tratamento ($p < 0,001$) e a média da pressão arterial diastólica de 100,0 ± 5,0 para 80,4 ± 1,5 mmHg ($p < 0,001$). Os valores médios da pressão arterial após a segunda, oitava, décima sexta e trigésima segunda semanas de tratamento estão expressos na tabela I. Não foi observada variação ortostática significativa. Frequência cardíaca, peso corporal, eletrocardiograma e exames laboratoriais não apresentaram modificações.

A média de espessura diastólica do septo interventricular reduziu-se de valor controle de 11,5 ± 0,5 para 10,1 ± 0,5 mm, ao final do tratamento ($p < 0,05$); a média da espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo reduziu-se de 11,2 ± 0,7 para 9,8 ± 0,6 mm ($p < 0,05$). O diâmetro diastólico e volume do ventrículo esquerdo não sofreram alterações significativas. A média da massa ventricular esquerda calculada variou de um valor inicial de 263,6 ± 32,9 g para 231,3 ± 34,7 g ($p < 0,05$), após o tratamento a fração de ejeção e o perceptual de encurtamento da fibra aumentaram discretamente.

A tolerância à droga foi satisfatória, em geral. Dois pacientes apresentaram palpitação transitória e dois, tosse seca irritativa, que cedeu em um caso, mas que determinou a interrupção do tratamento (paciente que não completou o ensaio).

DISCUSSÃO

O reconhecimento do risco associado à HVE e o advento da ecocardiografia, possibilitando medidas seriadas das espessuras, dimensões e massa ventricular esquerda, despertaram grande interesse na avaliação da resposta da HVE à terapêutica anti-hipertensiva. Investigações experimentais e em humanos tem demonstrado a potencialidade da regressão da HVE, como parte do tratamento anti-hipertensivo, podendo melhorar a função ventricular e aliviar os sintomas de insuficiência cardíaca^{5,18,19}. Entretanto, nem todas as drogas anti-hipertensivas eficazes promovem regressão da HVE, indicando que o processo é multifatorial e não depende apenas da redução da pressão arterial, mas também da ação farmacológica e dos efeitos neurohumorais e cardíacos reflexos da droga^{5,20-22}.

A diminuição do tráfego de impulsos nervosos

simpáticos ao coração parece ser o mais importante fator determinante da capacidade de regressão da hipertrofia cardíaca pelo fármaco; a inibição do sistema renina-angiotensina e o controle de mecanismos que distribuem o fluxo de cálcio por organelas intracelulares são também importantes^{20,21,23-25}.

As drogas que interferem com o sistema nervoso simpático, inibindo a estimulação cardíaca reflexa que acompanha os efeitos anti-hipertensivos, como metildopa, clonidina e bloqueadores beta-adrenérgicos^{2,22,25-27}, efetivamente reduzem a HVE, tanto em animais como em humanos. O prazosin, que bloqueia os receptores alfa-1 adrenérgicos localizados nos vasos sanguíneos periféricos, também é eficaz em reduzir a HVE²⁸. Em relação aos bloqueadores dos canais de cálcio, os resultados não são uniformes, porém a maioria dos estudos depõe a favor de efeitos benéficos dessas drogas, especialmente diltiazem e verapamil, na regressão da hipertrofia cardíaca²⁹⁻³³. Os diuréticos, embora anti-hipertensivos potentes, não exercem papel significativo na regressão da HVE³³. De outra parte, os vasodilatadores de ação direta, como hidralazina e minoxidil, que provocam estimulação simpática reflexa e aumentam a atividade da renina plasmática, o nível de catecolaminas circulantes e o conteúdo de catecolaminas no miocárdio, não induzem à regressão da HVE e podem mesmo agravá-la, a despeito da redução da pressão arterial^{28,34}.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina são agentes anti-hipertensivos eficazes, que reduzem a resistência vascular periférica total sem provocar alterações na frequência cardíaca, contratilidade miocárdica, débito cardíaco e níveis plasmáticos de catecolaminas, nem comprometimento da função barorreceptora¹⁴. Atuam primordialmente ao nível do sistema renina-angiotensina, mas também nas terminações nervosas simpáticas onde a noradrenalina é liberada e bloqueiam o catabolismo da bradicinina¹⁸. Ademais, determinam aumento do fluxo plasmático renal e queda da resistência vascular renal¹³.

Dunn e col¹³ demonstraram, pela primeira vez, que o enalapril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina, administrado a seis pacientes, em período de 12 semanas, exerceu efeitos favoráveis na HVE, reduzindo a espessura das paredes ventriculares, a dimensão diastólica do VE e a massa ventricular esquerda, sem comprometer a função ventricular. Resultados semelhantes, sem alteração porém do diâmetro diastólico, foram observados por Nakashima e col¹⁴, em sete pacientes aos quais administraram enalapril na dose de 20 mg, duas vezes ao dia, por um período de três a sete meses, e por Picca e col¹⁵, em 10 pacientes, com a dose diária de 10 a 20 mg, com seguimento de um ano.

Os resultados do presente estudo confirmaram que o enalapril, em dose de 20 a 40 mg/dia,

simultaneamente ao controle satisfatório da pressão arterial, em pacientes com hipertensão leve ou moderada, provoca redução da massa ventricular esquerda, sem comprometer a função ventricular. Ao contrário, observou-se discreta melhora da fração de ejeção e do perceptual de encurtamento da fibra. A redução da massa ventricular esquerda deveu-se essencialmente à redução da espessura das paredes ventriculares, pois a dimensão diastólica e o volume ventricular esquerdo não se modificaram com o tratamento. A tolerância à droga foi boa, e os efeitos colaterais transitórios, em geral. Apenas um paciente necessitou interromper o tratamento, devido a tosse seca irritativa que não cedeu mesmo com a redução da dose.

Os mecanismos pelos quais os inibidores da enzima conversora induzem à redução da HVE em hipertensos não estão, ainda elucidados, admitindo-se as seguintes explicações^{13,18,26}: 1) redução da pós-carga, fator importante no desenvolvimento e progressão da HVE; 2) inibição da produção de angiotensina II, a qual aumenta a síntese protéica miocárdica; 3) redução da descarga adrenérgica mediada pela angiotensina; a redução do influxo adrenérgico cardíaco é característica comum aos diversos fármacos eficazes em promover redução da HVE, tanto em animais, como no homem.

REFERÊNCIAS

1. Grossman W—Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process. *Am J Med*, 1980; 69: 576-84.
2. Tarazi RC, Levy M—Cardiac responses to increased afterload in hypertension. *Hypertension*, 1981; 3: 8-18.
3. Saragoça M, Tarazi RC—Impaired cardiac contractile response to isoproterenol in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 1981; 3: 380-5.
4. Francischetti EA, Fagundes VGA, Oigman W—Hipertensão arterial leve: o que, além simplesmente das cifras? *Arq Bras Cardiol*, 1989; 52: 349-65.
5. Massie AM, Tubau JF, Szlachcic J, O'Kelly BF—Hypertensive heart disease: The critical role of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989; 13 (Suppl 1): 518-24.
6. Anderson KP—Sudden death, hypertension and hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1984; 6: S498-S503.
7. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group—Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment and mortality in the HRFIT. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 1-15.
8. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al—Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med*, 1986; 105: 173-8.
9. Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D—Population implications in electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, 1987; 60: 851-931.
10. Borhani ND—Left ventricular hypertrophy, arrhythmias and sudden death in systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 1987; 60: 131-81.
11. McLenachem JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ—Ventricular hypertrophy and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Scott Med J*, 1986; 31: 261-2.
12. Saragoça MA, Cezaretti ML, Bessa AM—Consequences of reversal of hypertensive cardiac hypertrophy by captopril on left ventricular pumping ability and performance. *J. Hypert*, 1987; 5 (Suppl 5): S403-S406.
13. Dunn FG, Oigman W, Ventura HO, et al—Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 1984; 53: 105-8.
14. Nakashima Y, Fouad FM, Tarazi RC—Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril. *Am J Cardiol*, 1984; 53: 1404-9.
15. Picca M, Azzollini F, Zocca A, Bisceglia I, Pelosi G—Effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and systolic function in patients with essential hypertension. *Adv Ther*, 1989; 61: 149-59.
16. Devereux RB, Alonso DL, Lutas EM et al—Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 450-8.
17. Wallerson DC, Devereux RB—Reproducibility of left ventricular measurements. *Hypertension*, 1987; 9 (Suppl II): II 6-18.
18. Strom JA < Frishman WH—Left ventricular hypertrophy in hypertension and the effects of antihypertensive drug therapy. *Curr Probl Cardiol*, 1988; June: 375-421.
19. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group—Five years findings in the prevention and reversal of left ventricular hypertrophy with antihypertensive drug. *Hypertension*, 1985; 7: 105-12.
20. Frohlich ED, Tarazi RC—Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Am J Cardiol*, 1979; 44: 459-63.
21. Tarazi RC, Sen S, Saragoça MA, Khairallah P—The multifactorial role of catecholamines in hypertensive cardiac hypertrophy. *Eur Heart J*, 1982; 3: 103-10.
22. Wollam GL, Hall WD, Porter VE—Time course of regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients. *Am J Med*, 1993; 75: 110-16.
23. Tarazi RC—Regression of left ventricular hypertrophy. Partial answers for persistent questions. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 3: 1349-54.
24. Schlant RC—Reversal of left ventricular hypertrophy by drug treatment of hypertension. *Chest*, 1985; 88: 194s-98s.
25. Tarazi RC, Fouad FM—Reversal of cardiac hypertrophy by medical treatment. *Annu Rev Med*, 1985; 36: 407-11.
26. Fouad FM, Makashima Y, Tarazi RC, et al—Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with methyldopa. *Am J Cardiol*, 1982; 49: 795-9.
27. Strauer BEF, Bayer F, Brecht HH, et al—The influence of sympathetic nervous activity on regression of cardiac hypertrophy. *J Hypertension*, 1985; 3 (Suppl 4): S39-S43.
28. Leenen FHH, Smith DL, Farkas RM, Reeves RA, Marquez-Julio A—Vasodilators and regression of left ventricular hypertrophy. Hydralazine versus prazosin in hypertensive humans. *Am J Med*, 1987; 82: 969-78.
29. Amodeo C, Kobrin I, Ventura HO, et al—Hemodynamic effects of diltiazem in hypertension. *Circulation*, 1985; (Suppl III): III-12 (abstr).
30. Schmieder RE, Messerli FH, Aravaglia GE, Nunes BD—Cardiovascular effects of verapamil in essential hypertension. *Circulation*, 1987; 75: 1030-6.
31. Szlachcic J, Tubau J, Massie BM—Diltiazem reduces left ventricular mass but does not change diastolic finding in mild hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 11: 82A.
32. Drayer JIM, Hall WD, Smith VE et al—The effect of the calcium channel blocker on left ventricular mass in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther*, 1986; 40: 679-85.
33. Frohlich ED—Reversal of target-organ involvement in systemic hypertension: A pharmacologic experience. *Am J Cardiol*, 1987; 60: 31-71.
34. Drayer JIM, Gardin JM, Weber MA, Aronow WS—Changes in cardiac muscle mass during vasodilation therapy. *Clin Pharmacol Ther*, 1983; 33: 727-32.