

## Reversão de Hipertrofia Ventricular Esquerda Após o Uso de Benazepril

Jorge E. L. Portela, Frida L. Plavnik, Diva Melegari, Valdir A. Moisés, Manoel A. S. Saragoça (in memoriam)  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Avaliar os efeitos do benazepril (inibidor de ECA) sobre a pressão arterial (PA) e índice de massa ventricular esquerda (IMVE).

**Métodos** - Foram analisados 19 pacientes (7 homens, 12 mulheres) com idade média de  $38,2 \pm 10,2$  anos, portadores de hipertensão arterial leve e moderada. O critério de inclusão obrigatório, além dos níveis pressóricos elevados, era a presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), detectada pelo ecocardiograma. Após um período de wash-out, todos os pacientes receberam placebo e, então, iniciaram a droga ativa benazepril, na dose única diária de 10mg; para aqueles pacientes com controle insatisfatório da PA, foi adicionado 25mg de clortalidona. Todos os pacientes completaram 180 dias de tratamento com droga ativa.

**Resultados** - A PA foi controlada gradualmente, apresentando os seguintes valores: em posição sentada a PA sistólica variou de  $156,05 \pm 5,07$ mmHg para  $129 \pm 3,74$ mmHg ( $p < 0,001$ ) e a diastólica de  $99,74 \pm 1,50$ mmHg para  $81,8 \pm 2,27$ mmHg ( $p < 0,001$ ). Em posição ortostática a PA sistólica variou de  $156,9 \pm 5,35$ mmHg para  $124,28 \pm 5,33$ mmHg ( $p < 0,001$ ) e a diastólica de  $101,7 \pm 1,34$ mmHg para  $81,36 \pm 2,81$ mmHg ( $p < 0,001$ ). A frequência cardíaca não sofreu alterações significantes durante o estudo. O IMVE diminuiu significativamente de  $182,4 \pm 9,2$ g/m<sup>2</sup> para  $122,6 \pm 4,2$ g/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

**Conclusão** - Nossos dados revelaram que 100% dos pacientes apresentaram graus satisfatórios de reversão do IMVE sendo que 34% apresentaram normalização do mesmo.

**Palavras-chave:** índice de massa ventricular esquerda,

hipertensão arterial, benazepril

### Reversal of Left Ventricular Hypertrophy After Benazepril

**Purpose** - To assess the effects of benazepril (ACE inhibitor) on arterial blood pressure (ABP) and left ventricular mass index (LVMI).

**Methods** - Nineteen patients (7 men, 12 women) with mean age  $38.2 \pm 10.2$  years, with mild to moderate hypertension were evaluated. Besides raised blood pressure, the necessary inclusion criterion was the presence of left ventricular hypertrophy detected by echocardiogram. After a wash-out period, all patients were given placebo followed by the active drug benazepril at a dose of 10mg once a day. For those patients who did not achieve a satisfactory control of the blood pressure (BP) 25mg of chlorthalidone was added. All patients underwent 180 days of benazepril treatment.

**Results** - The ABP was gradually controlled as follow: at seated position the systolic BP changed from  $156.05 \pm 5.07$ mmHg to  $129 \pm 3.74$ mmHg ( $p < 0.001$ ) and the diastolic BP from  $99.74 \pm 1.59$ mmHg to  $81.8 \pm 2.27$ mmHg ( $p < 0.001$ ). At orthostatic position the systolic BP changed from  $156.9 \pm 5.35$ mmHg to  $124.28 \pm 5.33$ mmHg ( $p < 0.001$ ) and the diastolic BP from  $101.7 \pm 1.34$  to  $81.36 \pm 2.81$  ( $p < 0.001$ ). The heart rate did not change significantly during the study. The LVMI decreased significantly from  $182.4 \pm 9.2$ g/m<sup>2</sup> to  $122.6 \pm 4.2$ g/m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion** - Our data revealed that 100% of the patients achieved satisfactory degrees of LVMI regression and in 34% there was a normalization of it.

**Key-words:** Left ventricular mass index, arterial hyper-

Arq Bras Cardiol, volume 62 (n° 4), 251-254, 1994

tension, benazepril

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) constitui-

se um importante fator de risco cardiovascular, associando-se a maior morbidade e mortalidade em pacientes hipertensos, quando comparados aos portadores de HVE normotensos<sup>1,2</sup>.

Múltiplos estudos têm sido realizados nos últimos anos com a finalidade de obter a regressão da massa cardíaca através do uso de diversos agentes anti-hipertensivos, isolados ou combinadamente, assim como avaliar os efeitos desta reversão no que se refere à sobrevida dos pacientes hipertensos com HVE<sup>3-8</sup>. Atualmente, o bene-

Escola Paulista de Medicina - São Paulo  
Correspondência: Jorge E. L. Portela  
Rua Varpa, 23 - CEP 04039-050 - São Paulo, SP  
Recebido para publicação em 27/12/93  
Aceito em 8/2/94

fício real da reversão da HVE em hipertensão arterial (HA) é um assunto bastante controverso. Persistem, ainda, algumas dúvidas no tocante à eficiência de diferentes agentes anti-hipertensivos na regressão da massa cardíaca. Ao mesmo tempo, é importante lembrar que a regressão da HVE é processada por eventos multifatoriais e que o controle da pressão arterial (PA) por um período prolongado contribui para acentuar este efeito<sup>9</sup>. Dentre as drogas referidas como capazes de promover a reversão da HVE, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) têm recebido, recentemente, especial atenção<sup>10</sup>. Desta forma, estudamos em um grupo de pacientes com formas leve a moderada de HA, durante 8 meses, os efeitos do benazepril sobre a PA e índice de massa ventricular esquerda (IMVE).

O benazepril é um inibidor não sulfidrílico da ECA, ativo por via oral e com meia-vida longa, que pode ser utilizado em dose única diária no tratamento de pacientes com HA<sup>11</sup>.

### Métodos

Foram estudados 19 pacientes (7 homens, 12 mulheres) portadores de formas leve e moderada de HA em seguimento na Clínica de Hipertensão da Escola Paulista de Medicina. Dez pacientes eram brancos e 9 não-brancos, com idade média de 38,2±10,2 anos. Além do nível pressórico, era necessária a presença de HVE detectada pelo ecocardiograma para inclusão no estudo.

Após a seleção durante a 1ª visita, os medicamentos anti-hipertensivos foram suspensos por um período de 15 dias. Na 2ª visita (V2), todos receberam comprimidos de placebo na dose de 1 comprimido ao dia durante 15 dias. Posteriormente, na visita 3 (V3), os pacientes iniciaram a droga ativa benazepril na dose de 10mg, em

dose única diária, retomando 15 dias depois para ajuste de medicação na visita 4 (V4). Aqueles pacientes que apresentaram controle insatisfatório da PA receberam 25mg de clortalidona, em uma única dose diária, em associação com o benazepril. Esta associação poderia também ser iniciada em uma das visitas subsequentes se, um pacientes que estivesse recebendo benazepril, não apresentasse controle pressórico adequado. Os pacientes foram avaliados nas visitas clínicas após o uso de benazepril em intervalos de 15 (V4), 15 (V5), 30 (V6), 30 (V7) e 90 (V8) dias, completando, assim, 180 dias de tratamento com droga ativa.

Durante as visitas clínicas, os pacientes foram submetidos a exames físicos e a avaliações eletro e ecocardiográficas. Também, foram obtidas amostras sanguíneas para testes de avaliação da toxicidade da droga utilizada. A determinação da massa ventricular esquerda obedeceu aos critérios da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>12</sup>, utilizando-se ecocardiografia modo M, bidimensional e Doppler; a determinação do IMVE foi obtida segundo os critérios descritos por Devereux e col<sup>13-15</sup>.

A análise estatística dos dados foi feita utilizando-se análise de variância e teste de Duncan para estabelecer as diferenças entre grupos. O teste "t" de Student foi também utilizado, quando necessário. Os dados são expressos como média e erro-padrão da média.

### Resultados

A PA foi controlada gradualmente durante o estudo a partir da visita 1 até a visita 8, apresentando os seguintes valores, respectivamente: 1) PA em posição sentada: 156,05±5,07 / 129±3,74 e 99,74±1,5 / 81,1±2,27mmHg para as pressões sistólicas e diastólicas,

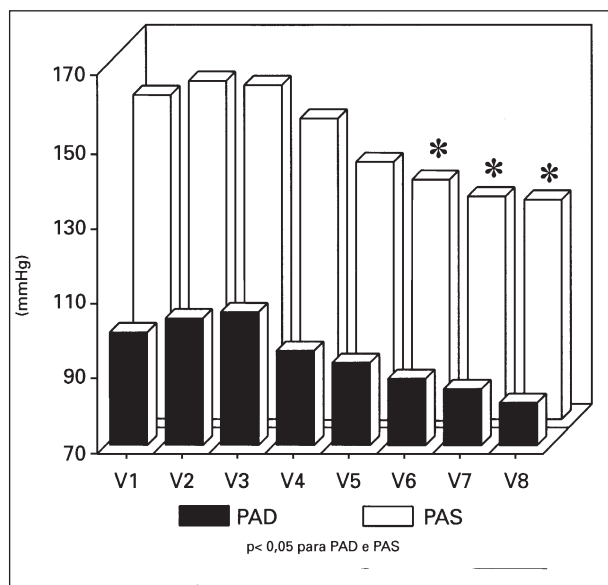


Fig. 1 - Pressão arterial posição sentada. V- visita; PAD- pressão arterial diastólica; PAS- pressão arterial sistólica.

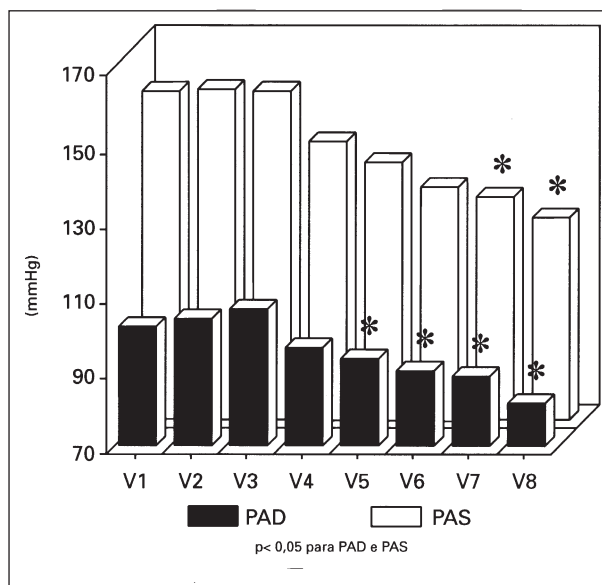


Fig. 2 - Pressão arterial ortostática. V- visita; PAD- pressão arterial diastólica; PAS- pressão arterial sistólica.

respectivamente ( $p < 0,001$ ) (fig. 1) e 2) PA em posição ortostática:  $156,9 \pm 5,35$  /  $124,28 \pm 5,33$  e  $101,7 \pm 1,34$  /  $81,36 \pm 2,81$  mmHg para as pressões sistólicas e diastólicas, respectivamente ( $p < 0,001$ ) (fig. 2). A frequência cardíaca não sofreu alteração significativa durante o estudo, variando de  $73,6 \pm 1,91$  na visita 1 para  $68,8 \pm 1,32$  na visita 8 em posição sentada ( $p > 0,05$ ). Na posição ortostática, foi observado comportamento semelhante variando de  $74,8 \pm 2,27$  na visita 1 para  $69,16 \pm 0,93$  na visita 8 ( $p > 0,05$ ) (fig. 3).

A utilização de clortalidona foi necessária em 55% dos pacientes a partir da visita 4, visando obter um controle pressórico satisfatório. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos tratados com benazepril, somente ou com a associação benazepril/clortalidona, para os valores obtidos de PA e frequência cardíaca, assim como não houve diferença estatística em relação ao IMVE dos pacientes ao término do estudo. O IMVE diminuiu significativamente de  $182,4 \pm 9,2$  g/m<sup>2</sup> durante a visita 1 para  $122,6 \pm 4,2$  g/m<sup>2</sup> ao término da visita

8 ( $p > 0,001$ ) (fig. 4).

Para melhor análise dos resultados, os pacientes foram classificados arbitrariamente segundo o grau de reversão da HVE, ao término do estudo em: a) normalização do índice de massa; b) boa resposta (redução entre 30% a 50% do índice de massa ventricular inicial; c) resposta moderada (redução entre 10% a 30%) e d) sem reversão (redução entre 0 a 10%).

Nossos dados revelam que 100% dos pacientes apresentaram graus satisfatórios de reversão do IMVE, sendo que 34% apresentaram normalização do mesmo. Os testes laboratoriais de toxicidade não apresentaram alterações significativas durante o estudo.

Nenhum efeito colateral foi espontaneamente relatado ou observado durante o estudo, tanto nos pacientes que utilizaram unicamente benazepril, quanto naqueles que utilizaram associadamente à clortalidona.

## Discussão

A HVE, presente na HA, é entendida como um fenômeno estrutural adaptativo, que acompanha os aumentos progressivos dos níveis pressóricos e da resistência periférica total<sup>16,17</sup>. O desenvolvimento da hipertrofia ventricular serve para manter o desempenho do coração frente aos aumentos da pós-carga imposta pela doença hipertensiva. Esta alteração na massa cardíaca pode elevar, em até 5 vezes, a frequência de infarto do miocárdio, angina de peito, morte súbita e insuficiência cardíaca congestiva<sup>18,19</sup>. Desta forma, os agentes anti-hipertensivos que permitem um adequado controle pressórico associado a uma redução ou reversão da massa cardíaca configuram-se em opções terapêuticas mais adequadas<sup>20-24</sup>.

Sabemos que os diversos grupos de medicamentos usados para o tratamento da HA atuam de maneiras diferentes no processo de reversão da hipertrofia ventricular. Assim, drogas como diuréticos e vasodilatadores parecem apresentar pouco efeito benéfico na redução da HVE, ainda que alguns estudos demonstrem uma pequena redução<sup>25,26</sup>. Os agentes simpatomolíticos centrais, por sua vez, promovem redução intensa da HVE<sup>27</sup>, enquanto  $\beta$ -bloqueadores mostram resultados inconsistentes<sup>20</sup>.

As drogas que têm apresentado um perfil mais eficaz no tocante à redução da massa cardíaca pertencem aos grupos dos antagonistas do cálcio e inibidores da ECA<sup>28</sup>. Em relação aos dados em nosso estudo, pudemos notar que o uso de benazepril reverteu a HVE, corroborando dados de literatura, em relação aos inibidores de ECA<sup>29</sup>. A associação com diurético utilizada por um grupo de nossos pacientes não mostrou, entretanto, resposta diferente quando comparamos a reversão da massa cardíaca, talvez, pelo curto espaço de tempo utilizado na combinação dos dois fármacos.

O tempo médio necessário para a obtenção da reversão é variável; em nosso estudo, o alvo foi atingido entre 10 a 12 semanas de tratamento. Alguns estudos mos-

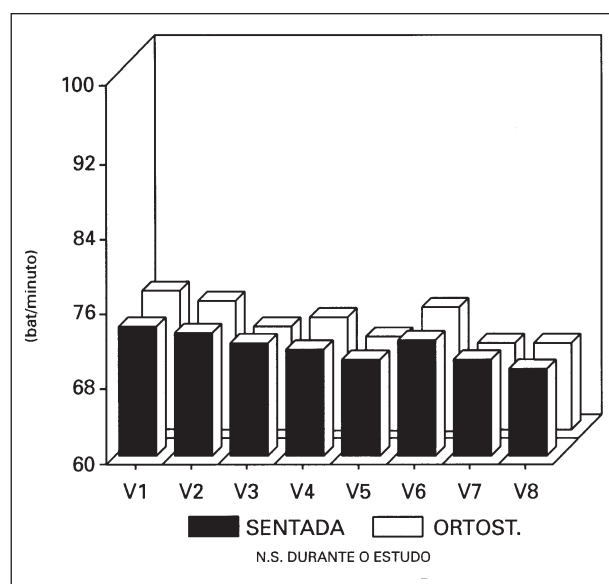


Fig. 3 - Frequência cardíaca. V- visita.

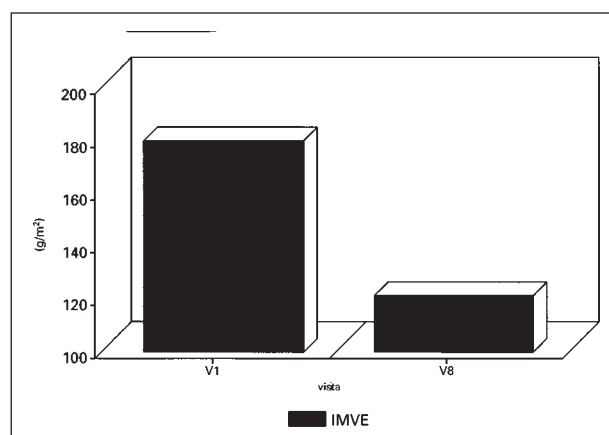


Fig. 4 - Índice de massa ventricular.  $p < 0,001$ .

tram que este tempo pode ser reduzido se utilizarmos outros grupos de anti-hipertensivos<sup>8</sup>. Assim, sabendo-se da importância da redução da HVE em indivíduos hipertensos, esta passa a ser um dos objetivos no tratamento da HA, na tentativa de se reduzir a morbi-mortalidade decorrente da associação destes dois fatores de risco da doença coronariana<sup>22</sup>. Estudos prospectivos são necessários para demonstrar o impacto da reversão da massa cardíaca a longo prazo<sup>23,24</sup>.

Em conclusão, o uso do benazepril mostrou ser eficiente, não só no tratamento da HA, bem como permitiu uma redução eficiente da HVE nos pacientes hipertensos.

### Referências

- Sokolow M, Perloff D - The prognosis of essential hypertension treated conservatively. *Circulation* 1961; 23: 697-713.
- Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents - Effects of treatment on morbidity in hypertension: III. Influence of age, diastolic pressure and prior cardiovascular disease; further analysis of side effects. *Circulation* 1972; 45: 991-1004.
- Grandi AM, Venco A, Barizza F et al - Effect of enalapril on left ventricular mass and performance in hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 55: 1534-8.
- Lombardo M, Zaini G, Pastori F et al - Left ventricular mass and function before and after antihypertensive treatment. *J Hypert* 1983; 1: 215-19.
- Mujais SK, Tarazzi RC, Fouad FM, Bravo EL - Reversal of left ventricular hypertrophy with captopril. *Clin Cardiol* 1983; 6: 595-602.
- Rowlands DB, Glower DR, Ireland MA et al - Assessment of left ventricular mass and its response to antihypertensive treatment. *Lancet* 1982; 1: 467-70.
- White WB, Schulma P, Karimeddin MK, Smith VE - Regression of left ventricular mass is accompanied by improvement in rapid left ventricular filling following antihypertensive therapy with metoprolol. *Am Heart J* 1989; 117: 145-50.
- Saragoça MAS, Cezaretti ML, Tavares A et al - Pindolol, not propranolol reverses cardiac hypertrophy in renal hypertensive rats. *Inter-American Society Proceedings. Hypertension* 1988; 11: 89-92.
- Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci F, Boldrini F, Motolese M - Long-term effects of benazepril on ambulatory blood pressure, left ventricular mass, diastolic filling and aortic flow in essential hypertension. *Int J Clin Pharm Ther* 1991; 29: 187-97.
- Verdecchia P, Bentivoglio M, Providenza M, Savino K, Corea L - Modificazioni anatomiche e funzionali del ventricolo sinistro in corso di trattamento antihypertensivo con enalapril. *Cardiologia* 1985; 30: 19-22.
- Webb RL, Miller D, Traina V, Gomez HJ - Benazepril. *Cardiovascular Drugs Rev* 1990; 8: 89-104.
- Devereux RB - Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization and comparison to other methods. *Hypertension* 1987; 9(suppl II): 19-26.
- Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA et al - Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: Important blood pressure response to regularly occurring stress. *Circulation* 1983; 68: 470-6.
- Devereux RB, Lutas EM, Casale PN et al - Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1222-30.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al - Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
- Frohlich ED - Hemodynamic factors in the pathogenesis and maintenance of hypertension. *Fed Proc* 1982; 41: 2400-8.
- Frohlich ED - Hemodynamics and other determinants in development of left ventricular hypertrophy. Conflicting factors in its regression. *Fed Proc* 1983; 42: 2709-15.
- Devereux R - Cardiac involvement in essential hypertension. *Med Clin North Am* 1987; 71: 813-26.
- Kannel WB - A prognostic comparison of asymptomatic left hypertrophy and unrecognized myocardial infarction - The Framingham Study. *Am Heart J* 1986; 111: 391-7.
- Frohlich ED - Reversal of target-organ involvement in systemic hypertension: a pharmacologic experience. *Am J Cardiol* 1987; 60: 31-71.
- Tarazzi RC, Sen S, Saragoça MAS, Khairallah P - The multifactorial role of catecholamines in hypertensive cardiac hypertrophy. *Eur Heart J* 1982; 3(suppl A): 103-10.
- Tarazzi RC, Frohlich ED - Is reversal of cardiac hypertrophy a desirable goal of antihypertensive therapy? *Circulation* 1987; 75(suppl II): I-113.
- Trimarco B, De Lucca N, Rosiello G et al - Effect of long-term antihypertensive treatment with teratolol on diastolic function in hypertensive patients with or without left ventricular hypertrophy. *Am J Hypert* 1989; 2(part II): 2785-835.
- Weber KT, Janicki JS, Shroff SG et al - Collagen compartment remodeling on the pressure overload ventricle. *J Appl Cardiol* 1988; 3: 37-46.
- Leenen FHH - Left ventricular hypertrophy in hypertension patients. *Am J Med* 1989; (suppl B): 63-5.
- Weber MA - Graettinger WF - Hemodynamics in the patient with hypertension at rest and during exercise: Impact of antihypertensive therapy. In: Hollemberg NK, ed - *Management of Hypertension: A Multifactorial Approach*. Massachusetts: Buitenworths 1987; 59-78.
- Frohlich ED, Messerli FH, Pegram BL et al - Hemodynamics and cardiac effects of centrally acting antihypertensive drugs. *Hypertension* 1984; 6(suppl II): 76-81.
- 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; 3: 447-50.
- Kobrin I, Sesoko S, Pegram BL et al - Reduced cardiac mass by nitrendipine is dissociated from systemic or regional hemodynamics changes in rats. *Cardiovasc Res* 1984; 3: 158-62.