

Efeito do tratamento anti-hipertensivo com enalapril sobre o índice de massa ventricular esquerda em hipertensos idosos com ou sem hipertrofia ventricular esquerda

L. Cuadrado, R. J. S. Franco, J. C. Christovan, A. L. Gut, K. Okoshi, M. Sampaio, F. Habermann, E. Trezza, S. C. S. C. Cheng y J. F. Tucci

Departamento de Clínica Médica-Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, Brasil.

Introdução

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é comum em idosos com hipertensão arterial e sua prevalência progressivamente mais alta quanto maior a faixa etária estudada^{1,3}. A regressão da HVE tem se mostrado possível mediante o uso de vários agentes antihipertensivos tais como os simpátolíticos⁴, bloqueadores de canais de cálcio^{5,7}, betabloqueadores^{8,9} e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)^{10,11}. É conhecido o efeito do enalapril na regressão da HVE em hipertensos de idade não selecionada^{12,13}. Este trabalho tem como objetivo estudar o comportamento da massa ventricular esquerda em hipertensos idosos tratados com enalapril.

Métodos

Foram estudados 21 pacientes portadores de hipertensão arterial primária, com idade superior a 54 anos. Considerou-se hipertenso o paciente com pressão arterial diastólica (PAD) superior a 90 mmHg após 4 semanas em uso de placebo. Foram excluídos os portadores de deficiência mental, insuficiência renal, hepatopatias, Diabetes Mellitus, doenças hematológicas, hipersensibilidade a IECA. Também foram excluídos os pacientes cuja janela ecocardiográfica não permitia a nítida visualização do ventrículo esquerdo ou que apresentassem alterações de contração seguitar.

Após receberem placebo por 4 semanas os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, laboratorial, e ecocardiográfica. Em seguida foi administrado enalapril na dose inicial de 10 mg/dia. Acrescentou-se 10 mg/dia a cada duas semanas, sempre que a PAD superava

90 mmHg, até a dose máxima de 40 mg/dia. Em doses diárias acima de 20 mg a medicação foi fracionada em duas tomadas ao dia. Ao final de 16 semanas de estudo com droga ativa os pacientes foram submetidos a reavaliação clínica, laboratorial e ecocardiográfica.

Ecocardiografia (ECO)

Foi realizado ECO-monodimensional direcionado pelo bidimensional no fim do período placebo e no fim do estudo. A técnica para a visualização do ventrículo esquerdo foi previamente descrita por Dunn et al.¹⁴. Foram medidas a espessura diastólica da parede posterior, septo interventricular o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. A massa ventricular esquerda foi calculada segundo fórmula proposta por Devereaux et al.¹⁵. O índice de massa ventricular esquerda (IMVE) foi obtido dividindo-se a massa ventricular esquerda pela superfície corporal.

O índice de massa corporal (IMC) foi obtido dividindo-se a massa corporal pela altura ao quadrado. Os exames laboratoriais realizados foram: hematócrito, concentrações séricas de creatinina, ácido úrico, sódio, potássio, colesterol e triglicérides, glicemia plasmática, proteinúria qualitativa e análise do sedimento urinário. O hematócrito foi determinado por centrifugação, as dosagens séricas e plasmáticas foram feitas por autoanalisador, a proteinúria qualitativa foi determinada por fitas reativas e a análise do sedimento urinário por método padrão.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: com Hipertrofia Ventricular Esquerda (grupo HVE) composto por pacientes com IMVE aumentado (n = 10) e outro com IMVE normal (grupo MVN; n = 11). Como referência para o limite de normalidade do IMVE foi utilizado o critério do estudo de Framingham¹⁶: 100 g/m² para mulheres e 131 g/m² para homens.

Os métodos estatísticos empregados foram o teste «t» de Student para amostras dependentes e independentes, Qui-quadrado para a comparação de proporções, regressão linear simples (coeficientes de correlação de Pear-

Correspondência: Prof. Dr. Roberto Jorge da S. Franco.
Faculdade de Medicina.
Dpto. Clínica Médica.
18618-000 Botucatu SP.

son e Spearman) e análise de perfil. Como nível de significância foi considerado $p < 0,05$. Os dados serão expressos como média \pm desvio padrão.

Resultados

A média de idade dos 21 pacientes foi 60 ± 4 anos, variando de 55 a 66 anos; 12 pacientes eram do sexo feminino. Pela análise da tabela 1 verifica-se que os grupos não diferiram quanto a média de idade, dose média de enalapril e duração prévia da hipertensão arterial. Por outro lado, os grupos diferiram no que diz respeito a: prevalência do sexo, IMC e triglicédeos. O peso corporal não se alterou durante o tratamento quando se considera o conjunto dos pacientes ($71,0 \pm 11,3$ kg na semana zero e $70,8 \pm 11,4$ kg na semana 16), o grupo HVE ($72,8 \pm 11,1$ kg na semana zero e $72,5 \pm 10,4$ kg na semana 16) ou o grupo MVN ($69,4 \pm 11,7$ kg na semana zero e $69,3 \pm 12,5$ kg na semana 16).

Pela análise de perfil foi verificado que as médias de pressão arterial sistólica e diastólica (PAS/PAD) não diferiram entre os dois grupos, na visita inicial (HVE: $174,5 \pm 12,1/99,2 \pm 16,4$ mmHg e MVN: $165,9 \pm 26,2/102,1 \pm 7,7$ mmHg), após 4 semanas de placebo (HVE: $189,0 \pm 32,1/110,2 \pm 13,6$ mmHg; MVN: $174,4 \pm 16,8/112,1 \pm 11,7$ mmHg) e após 16 semanas de tratamento (HVE: $162,8 \pm 23,1/90,3 \pm 7,7$ mmHg; MVN: $154,9 \pm 18,5/90,0 \pm 10,0$ mmHg). No decorrer do seguimento, houve elevação da PAS e PAD na semana zero em relação à visita inicial e após 16 semanas de tratamento, os níveis da PAS e PAD tiveram redução estatística-

mente significativa em relação ao fim do período placebo e também à visita inicial. A análise de perfil não mostrou diferença entre o comportamento dos dois grupos no que diz respeito a PAS e PAD (fig. 1).

O tratamento não modificou o IMVE no grupo MVN (IMVE inicial: 98 ± 18 g/m²; 16.^a semana: 96 ± 22 g/m², $p > 0,5$). No grupo HVE houve redução estatisticamente significativa do IMVE (IMVE inicial: 132 ± 34 g/m² e 16.^a semana: 111 ± 36 g/m², $p < 0,001$; correspondendo a 16 % de redução) (fig. 2). Não houve correlação estatisticamente significativa entre redução da PAS ou da PAD e a redução do IMVE tanto para o conjunto dos pacientes como para os grupos HVE e MVN tomados separadamente.

A trigliceridemia foi maior no grupo HVE (144 ± 24 no HVE versus 109 ± 48 mg/dl no MVN, $p < 0,05$) (tabela I). Os grupos não diferiram quanto aos demais parâmetros laboratoriais, bem como nenhum parâmetro se modificou com o tratamento, tanto para o conjunto dos pacientes como para os grupos tomados separadamente.

Discussão

Os dados do presente trabalho mostram o efeito do enalapril sobre a massa ventricular esquerda e a PA em hipertensos idosos. Observou-se redução da PA e da massa ventricular nos pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, redução esta que ocorreu independentemente do controle pressórico. Os indivíduos com massa ventricular esquerda normal tiveram redução da PA sem modificação do IMVE.

Observou-se maior frequência de sexo feminino no

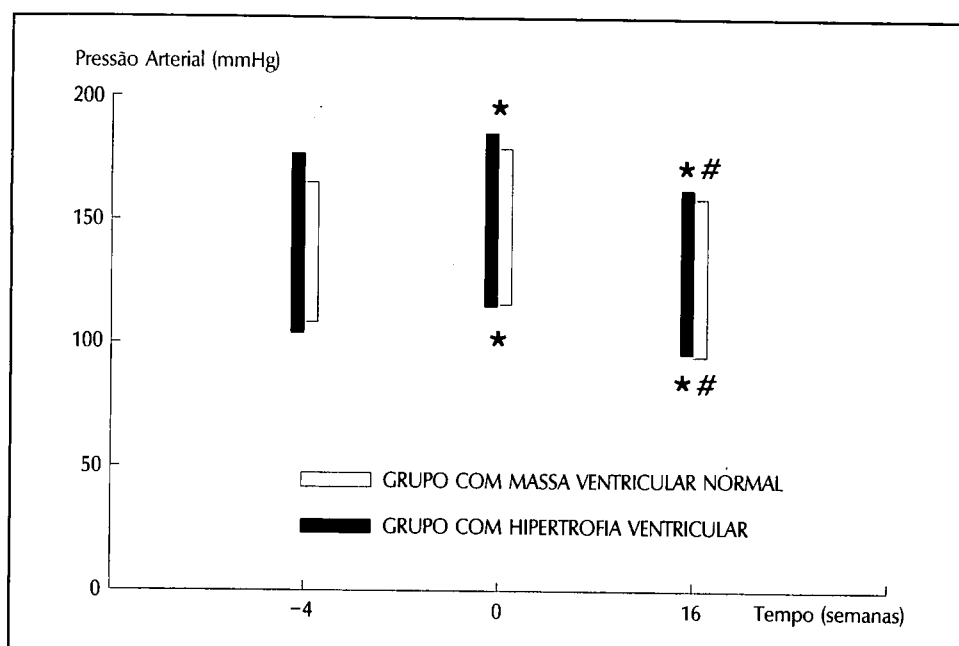


Fig. 1.—Comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica para os dois grupos. * $p < 0,05$ comparado com semana -4; # $p < 0,05$ comparado com semana 0.

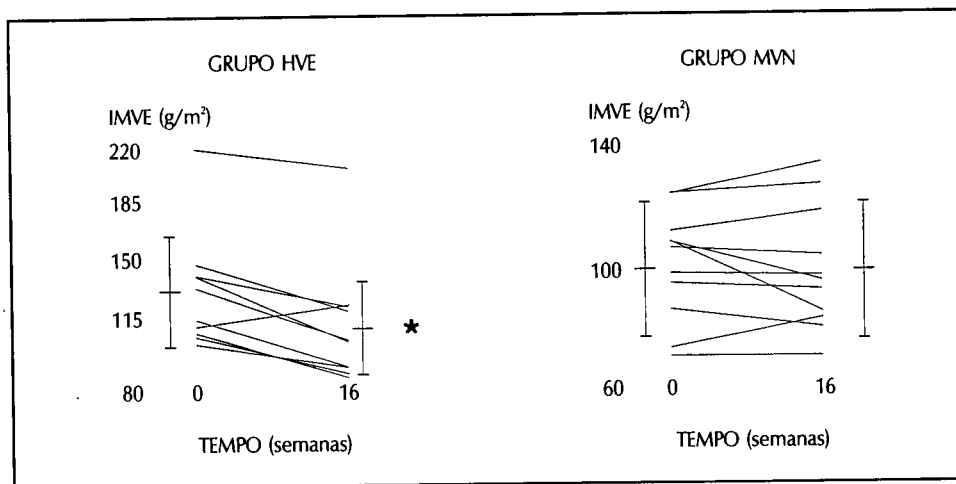


Fig. 2.—Comportamento do índice de massa ventricular esquerda (IMVE) nos dois grupos. Grupo HVE: com hipertrofia ventricular esquerda; grupo MVN: com índice de massa ventricular esquerda normal; * $p < 0,05$ comparado com semana 0.

grupo HVE. Este predomínio pode ser explicado pelo fato de que as mulheres estudadas tinham IMC maior que o dos homens tendo em vista que o IMC é um importante fator de risco cardiovascular independente para o desenvolvimento de HVE¹⁷; além do que, na faixa etária estudada, a HVE é mais comum entre as mulheres¹⁷.

A hipertensão arterial no idoso é caracterizada por aumento na resistência vascular periférica, diminuição do débito cardíaco, do volume intravascular, da frequência cardíaca, volume sistólico e fluxo sanguíneo renal bem como pela baixa atividade de renina plasmática e presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE)¹⁸. A possibilidade de redução da massa ventricular esquerda em idosos reveste-se de importância, posto que hipertensos idosos tem alta prevalência de HVE, que por si só é um fator marcador de risco cardiovascular independente da PA¹⁹.

É bem conhecido o efeito dos IECA sobre a massa ventricular esquerda em indivíduos mais jovens que os participantes do presente trabalho^{12,13}. No entanto, é interessante destacar a redução da PA e do IMVE pelo enalapril em pacientes estudados idosos, dado que, nesta faixa etária, a hipertensão arterial é associada à baixa atividade de renina plasmática e portanto, seria previsível que os IECA pudessem ter baixa eficácia antihipertensiva²⁰.

Tabela I. Dados clínico-laboratoriais

	HVE	MVN
Idade (anos)	60 ± 4	61 ± 4
Dose média de enalapril (mg/dia)	24 ± 6	23 ± 11
Duração prévia da HA (anos)	11 ± 6	10 ± 5
IMC (g/m ²)	30 ± 4	24 ± 4 *
Triglicérides (mg/dl)	145 ± 26	106 ± 19 *

* $p < 0,05$ comparado ao HVE.

IMC: Índice de massa corporal.

HVE: Grupo com hipertrofia ventricular esquerda.

MVN: Grupo com índice de massa ventricular esquerda normal.

A gênese da HVE em hipertensos é multifatorial. A sobrecarga hemodinâmica imposta ao ventrículo esquerdo pela hipertensão arterial é um importante fator^{21,22}, no entanto existem outros mecanismos patogênicos envolvidos que são: obesidade, idade, hereditariedade¹⁷ e a participação de sistemas neuro-hormonais tais como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático e a resistência à insulina². A influência direta destes sistemas neuro-hormonais já foi verificada pela correlação existente entre níveis de norepinefrina, angiotensina II e insulina plasmáticas com o IMVE em portadores de hipertensão arterial²; produção de HVE em animais de experimentação com uso de angiotensina II ou norepinefrina em concentrações insuficientes para causar hipertensão arterial². Além destas evidências, estudos «in vitro» identificaram proliferação de miócitos cardíacos fetais em meios de cultura com angiotensina II, norepinefrina ou insulina^{2,23}. Tendo em vista que, no presente trabalho, a diminuição do IMVE não se correlacionou com a redução da PA, pode-se especular que, além da dedução da PA, a diminuição da massa ventricular esquerda possa ter sido decorrente da ação do enalapril sobre outros fatores, em especial, com sua conhecida ação¹³ sobre os sistemas hormonais envolvidos na gênese da HVE.

O tratamento com enalapril não apresentou efeitos indesejáveis sobre o metabolismo de carboidratos, lipídeos e eletrólitos. A manutenção dos níveis de potássio pode representar vantagem adicional entre pacientes com HVE posto que estes tem maior frequência de arritmias ventriculares induzidas por hipopotassemia²⁴. A ausência de incremento nos níveis glicêmicos e lipídicos também apresenta vantagens na prevenção da progressão da aterosclerose.

Concluindo, nossos dados apoiam a ideia que o enalapril é uma terapêutica eficaz para a hipertensão arterial no idoso, não apresenta efeitos metabólicos adversos e induz redução da massa ventricular esquerda independentemente do efeito normotensor.

Bibliografía

1. Mearson AC, Gudipati C, Nagelhout D, Sear J, Cohen JD, Labovitz AJ y Mrosek D: Echocardiographic evaluation of cardiac structure and function in elderly subjects with isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 17:422-430, 1991.
2. Devereux RB: Hypertensive cardiac hypertrophy pathophysiologic and clinical characteristics. In *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, vol 1, edited by Laragh JH. New York, Raven Press, 1990, pp. 359-377.
3. Kannel WB, Gordon T y Offutt D: Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med*, 71:89-105, 1969.
4. Rowlands DB, Glover DR, Ireland MA, McLeay RAB, Stallard TJ, Watson RDS y Littler WA: Assessment of left-ventricular mass and its response to antihypertensive treatment. *Lancet*, 1:467-470, 1982.
5. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia EG y Núñez BD: Cardiovascular effects of verapamil in patients with essential hypertension. *Circulation*, 75:1030-1036, 1987.
6. Grossman E, Oren S, Garavaglia GE, Messerli FH y Frohlich ED: Systemic and regional hemodynamic and humoral effects of nitrendipine in essential hypertension. *Circulation*, 78:1394-1400, 1988.
7. Szlachcic J, Tubau JF, Vollmer C y Massie BM: Effect of diltiazem on left ventricular mass and diastolic filling in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol*, 63:198-201, 1989.
8. Plotnick GD, Fisher ML, Wohl B, Hamilton JH y Hamilton BP: Improvement in depressed cardiac function in hypertensive patients during pindolol treatment. *Am J Med*, 76:25-30, 1984.
9. Dunn FG, Ventura HO, Messerli FH, Kobrin I y Frohlich ED: Time course of regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with atenolol. *Circulation*, 76, 2:254-258, 1987.
10. Oren S, Messerli FH, Grossman E, Garavaglia GE y Frohlich ED: Immediate and short-term cardiovascular effects of fosinopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 17:1183-1187, 1991.
11. Garavaglia GE, Messerli FH, Núñez BD, Schmieder RE y Frohlich ED: Immediate and short time cardiovascular effects of a new converting enzyme inhibitor (Lisinopril) in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 62:912-916, 1988.
12. Dunn FG, Oigman W, Ventura HO, Messerli FH, Kobrin I y Frohlich ED: Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 53:105-108, 1984.
13. Nakashima Y, Fouad F y Tarazi RC: Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril. *Am J Cardiol*, 53:1044-1049, 1984.
14. Dunn FG, Chandraratna P, De Carvalho JGR, Basta LL y Frohlich ED: Pathophysiologic assessment of hypertensive heart disease with echocardiography. *Am J Cardiol*, 39:789-795, 1977.
15. Devereux RB y Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation*, 55:613-618, 1977.
16. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB y Castelli WP: Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Study. *Am J Cardiol*, 59:956-960, 1987.
17. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC y Castelli WP: Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: Prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*, 108:7-13, 1988.
18. Franco RJS, Christovan JC, Gut AL y Tucci PJF: Hipertensão arterial no idoso. *Rev Bras Med*, 49:160-174, 1992.
19. Kannel WB: Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med*, 26:4-11, 1983.
20. Messerli FH, Ventura HO, Glade LB, Sungaard K, Dunn FG y Frohlich ED: Essential hypertension in the elderly: hemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels. *Lancet*, 2:983-986, 1983.
21. Frohlich ED: Cardiac hypertrophy in hypertension. *N Engl J Med*, 317:831-833, 1987.
22. Papademetriou V, Notargiacomo A, Sethi E, Costello R, Fletcher R y Freis ED: Exercise blood pressure response and left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens*, 2:114-116, 1989.
23. Simpson PC: Role of proto-oncogenes in myocardial hypertrophy. *Am J Cardiol*, 62:13G-19G, 1988.
24. Siegel D, Hulley SB, Black DM, Cheitlin MD, Sebastian A, Seeley DG, Hearst N y Fine R: Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels and ventricular arrhythmias in hypertensive men. *JAMA*, 267:1083-1089, 1992.