

“Medical Research Council (MRC) Study”

DANTE MARCELO ARTIGAS GIORGI

A pesquisa do “Medical Research Council” sobre hipertensão arterial leve é um dos principais estudos que norteiam o tratamento da hipertensão arterial. O rigor científico e sua abrangência podem ser estimados pela observação continuada, por 5 anos ou mais, de 17.354 participantes com idade entre 35 e 64 anos e de 4.396 com idade entre 65 e 74 anos. Os estudos foram comparativos entre o efeito do tratamento com diurético ou betabloqueador e o seguimento com placebo e tinham como objetivo avaliar a incidência de acidentes vasculares cerebrais, eventos coronarianos e mortes por todas as causas nos diferentes grupos. Além disso, comparouse a evolução dos hipertensos em relação à droga anti-hipertensiva utilizada (diurético tiazídico e betabloqueador) e a incidência de reações adversas às duas drogas utilizadas. Os resultados demonstraram a efetividade do tratamento em reduzir a incidência de acidentes vasculares cerebrais nos pacientes mais jovens, independentemente da droga utilizada. Para o grupo de pacientes idosos, o estudo demonstrou o efeito benéfico do tratamento com diurético sobre a incidên-

cia de eventos coronarianos. É importante notar que, enquanto para cerca de 850 pacientes mais jovens tratados há a prevenção de um acidente vascular cerebral, em idosos o tratamento de 370 hipertensos leves ou moderados pode prevenir um acidente vascular cerebral por ano. Se houver associação de outros fatores de risco, o benefício nos pacientes idosos pode chegar à prevenção de um acidente vascular cerebral a cada 110 pacientes tratados por ano ou à prevenção de um evento cardiovascular a cada 60 pacientes tratados por ano. Assim, a avaliação não só da cifra pressórica é importante, mas também a presença de outros fatores de risco associados (fumo, colesterol e alterações eletrocardiográficas de isquemia, além do sexo masculino) é importante na decisão do tratamento.

Palavras-chave: hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, insuficiência coronária, diurético, betabloqueador.

HiperAtivo 1998;1:42-7

Instituto do Coração — HC-FMUSP — São Paulo — SP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

O estudo do “Medical Research Council” (MRC) em hipertensão arterial foi iniciado em 1977, com o objetivo de avaliar o tratamento medicamentoso de hipertensos cujas pressões arteriais diastólicas fossem inferiores a 110 mmHg. Na ocasião em que o estudo foi iniciado, estava bem estabelecido que o tratamento de pacientes com pressão diastólica superior a 115 mmHg reduzia a incidência de eventos cardiovasculares relacionados à hipertensão arterial⁽¹⁾ e não havia evidência definitiva a respeito desse benefício para o tratamento de homens com pressão arterial diastólica inferior a 110 mmHg. Além disso, não existiam quaisquer dados em relação ao tratamento de mulheres com hipertensão arterial leve (diastólica entre 90 mmHg e 109 mmHg).

O objetivo principal do estudo foi, portanto, estabelecer se o tratamento farmacológico da hipertensão leve poderia estar associado a redução de 40% no número de mortes devidas a acidente vascular cerebral e hipertensão arterial e no número de acidentes vasculares cerebrais não-fatais. Dois outros objetivos secundários foram propostos na ocasião: 1) comparar a evolução dos hipertensos em relação à droga anti-hipertensiva utilizada (diurético tiazídico e betabloqueador) e 2) comparar a incidência de reações adversas às duas drogas utilizadas.

Essa primeira fase do MRC incluiu apenas pacientes com idade entre 35 e 64 anos^(2,3). Nos anos subsequentes (1982 a 1987), foi realizada uma análise do efeito do tratamento da hipertensão arterial leve e moderada em pacientes com idade entre 65 e 74 anos sobre a morbidade e a mortalidade cardio-

vascular e total⁽⁴⁾, ainda utilizando como drogas ativas o diurético e o betabloqueador (no caso hidroclorotiazida associada a amilorida e atenolol, respectivamente).

PRINCIPAIS RESULTADOS

Um total de 17.354 pacientes participou do primeiro estudo, iniciado em 1977, tendo sido alocados em quatro diferentes grupos: diurético tiazídico (bendrofluazida) ou placebo do tiazídico e betabloqueador (propranolol) ou placebo semelhante ao propranolol. Esses pacientes foram acompanhados pelo período de 5 anos e analisou-se a diferença entre os grupos em relação à ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (fatais e não-fatais), eventos coronarianos (incluindo morte súbita por provável causa coronária, óbito por infarto agudo do miocárdio, ou infarto não-fatal), mortes decorrentes de hipertensão arterial sistêmica e ruptura ou dissecação de aneurisma de aorta e morte por qualquer outra causa.

Os resultados principais, publicados em 1985 e 1988^(2, 3), foram:

a) Pressão arterial — houve diminuição imediata e significativa da pressão arterial em todos os grupos (incluindo os de placebo), que foi progressiva até o terceiro mês de seguimento. A partir do primeiro ano, a média dos grupos permaneceu estável. A porcentagem de pacientes que atingiram a pressão arterial alvo (PA diastólica < 90 mmHg) no final do quinto ano de seguimento pode ser observada na Tabela I. Apesar de haver de 30% a 50% de pacientes que receberam placebo com a PAD < 90 mmHg a cada análise anual, apenas 18% a apresentavam em pelo menos 3 ocasiões, 23% em 2 ocasiões e 27% em uma ocasião, o que demonstra as oscilações espontâneas da pressão arterial. Além disso, o número de pacientes que apresentaram elevação da pressão arterial a níveis que implicaram mudança de tratamento foi de 19 pacientes do grupo da bendrofluazida, de 57 pacientes em uso de propranolol e de 1.011 pacientes dos grupos que receberam placebo. As

diferenças entre as médias da pressão arterial dos pacientes com tratamento ativo e dos pacientes sob placebo a cada ano de tratamento podem ser vistas na Tabela II.

	Bendrofluazida	Propranolol	Placebos
Masculino	72	71	43
Feminino	78	76	50

Tabela I. Porcentagem de participantes com pressão arterial diastólica inferior a 90 mmHg ao final de 5 anos de seguimento.

- b) Acidente vascular cerebral — a incidência de acidentes vasculares cerebrais foi reduzida significativamente entre os pacientes em tratamento ativo. Houve 60 acidentes vasculares cerebrais no grupo com tratamento ativo enquanto no grupo placebo 109 pacientes apresentaram o evento (Tabela III). O resultado foi, portanto, uma redução de 45% no risco relativo de acidente vascular cerebral com o tratamento medicamentoso e uma diferença absoluta de 1,2 acidente vascular cerebral por 1.000 pacientes-ano. Apesar de ambas as drogas terem apresentado proteção, a redução do risco foi maior para a bendrofluazida do que para o propranolol (Tabela IV).
- c) Eventos coronarianos — a incidência de eventos coronarianos não foi alterada pelo tratamento (Tabela III). Houve 222 eventos entre os pacientes tratados ativamente e 234 eventos no grupo placebo, com taxa de 5,2 e 5,5 por 1.000 pacientes-ano, respectivamente. Uma análise mais detalhada desses dados mostra haver frequência maior de eventos em homens comparados a mulheres, tanto no tratamento ativo quanto sob placebo (Tabela V). Além disso, para pacientes fumantes de ambos os sexos em uso de placebo, há maior incidência de eventos coronarianos do que em não-fumantes (12,6 “versus” 7,5 por 1.000 pacientes-ano para os homens e 3,5 “versus” 1,0 por 1.000 pacien-

Anos de tratamento	Masculino					Feminino				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
<i>Pressão arterial sistólica</i>										
Bendrofluazida	13	12	13	13	11	13	14	14	14	15
Propranolol	10	10	10	10	9	8	10	9	9	10
<i>Pressão arterial diastólica</i>										
Bendrofluazida	5	6	6	6	6	6	6	7	7	6
Propranolol	4	5	6	5	6	4	5	5	5	4

Tabela II. Diferença, em mmHg, entre as médias da pressão arterial a cada ano de tratamento dos pacientes com tratamento ativo e com placebo, em relação ao sexo.

	<u>Tratamento ativo</u>		<u>Placebo</u>		Diferença % (intervalo de confiança 95%)	Diferença absoluta/1.000 pacientes.ano (intervalo de confiança 95%)
	<u>Nº</u>	<u>Taxa</u>	<u>Nº</u>	<u>Taxa</u>		
<i>Acidentes vasculares cerebrais</i>						
Fatais	18	0,4	27	0,6	34	0,2
Não-fatais	42	1,0	82	1,9	49	0,9
Total	60	1,4	109	2,6	45 (25 a 60)	1,2 (0,6 a 1,7)
<i>Eventos coronarianos</i>						
Fatais	106	2,5	97	2,3	-9	-0,2
Não-fatais	116	2,7	137	3,2	16	0,5
Total	222	5,2	234	5,5	6 (-13 a 21)	0,3 (-0,7 a 1,3)
<i>Total de eventos cardiovasculares</i>						
	286	6,7	352	8,2	19 (5 a 31)	1,6 (0,4 a 2,7)
<i>Total de mortes cardiovasculares</i>						
	134	3,1	139	3,3	4 (-22 a 24)	0,1 (-0,6 a 0,9)
<i>Total de óbitos</i>						
	248	5,8	253	5,9	2 (-16 a 18)	0,1 (-0,9 a 1,2)

Tabela III. Número absoluto e taxa de incidência de eventos (por 1.000 pacientes-ano) para ambos os sexos.

	Masculino						Feminino					
	Bendro- fluazida		Propra- nolol		Placebo		Bendro- fluazida		Propra- nolol		Placebo	
	(n = 2.238)		(n = 2.285)		(n = 4.525)		(n = 2.059)		(n = 2.118)		(n = 4.129)	
	<u>Nº</u>	<u>Taxa</u>	<u>Nº</u>	<u>Taxa</u>	<u>Nº</u>	<u>Taxa</u>	<u>Nº</u>	<u>Taxa</u>	<u>Nº</u>	<u>Taxa</u>	<u>Nº</u>	<u>Taxa</u>
Total de eventos coronarianos	99	9,0	85	7,6	200	9,0	20	1,9	18	1,7	34	1,7
Não-fatais	49	4,5	47	4,2	113	5,1	11	1,1	9	0,9	24	1,2
Fatais	50	4,6	38	3,4	87	3,9	9	0,9	9	0,9	10	0,5

Tabela IV. Eventos coronarianos por sexo e tratamento (número absoluto e taxa por 1.000 pacientes-ano).

tes-ano para as mulheres, respectivamente em fumantes e não-fumantes). Apenas os não-fumantes que receberam propranolol apresentaram benefício significativo do tratamento ativo em relação ao placebo (5,0 "versus" 7,5 por 1.000 pacientes-ano). A bendrofluazida não mostrou efeito aparente sobre a incidência de eventos coronarianos.

d) Total de eventos cardiovasculares — a incidência de eventos cardiovasculares foi significativamente reduzida no grupo tratado ativamente (Tabela III). Houve 286 eventos entre os pacientes com tratamento ativo contra 352 no grupo placebo. As taxas por 1.000 pacientes-ano foram de 6,7 e 8,2, respectivamente. A redução relativa de risco para

eventos cardiovasculares foi de 19%, com uma diferença absoluta de 1,6 evento por 1.000 pacientes-ano. Ambas as drogas foram igualmente associadas à redução da incidência desses eventos (Tabela IV).

e) Total de óbitos — a mortalidade por todas as causas foi idêntica em ambos os grupos. Houve 248 mortes no grupo tratado ativamente contra 253 no grupo placebo (Tabela III). Não houve diferenças em relação às drogas utilizadas (Tabela IV).

Esse estudo inicial estabeleceu, na Inglaterra, uma rede de clínicos gerais colaboradores, permitindo que, nos anos seguintes, fosse realizado mais um estudo⁽⁴⁾ sobre o efeito do

	Diurético (n = 1.081)		Beta- bloqueador (n = 1.102)		Placebo (n = 2.213)		Diferença % (intervalo de confiança 95%)*	Diferença absoluta por 1.000 pacientes-ano (intervalo de confiança 95%)*
	Nº de eventos	Taxa de inci- dência	Nº de eventos	Taxa de inci- dência	Nº de eventos	Taxa de inci- dência		
<i>Acidente vascular cerebral</i>								
Fatal	16	2,5	21	3,3	42	3,3	12 (-37 a 44)	0,4 (-1,0 a 1,8)
Não-fatal	29	4,7	35	5,6	92	7,4		
Total	45	7,3	56	9,0	134	10,8	25 (3 a 42)	2,7 (0,3 a 5,1)
<i>Evento coronariano</i>								
Fatal	33	5,2	52	8,2	110	8,6	22 (-4 a 41)	1,9 (-0,2 a 4,0)
Não-fatal	15	2,4	28	4,5	49	3,9		
Total	48	7,7	80	1,8	159	12,7	19 (-2 a 36)	2,4 (-0,2 a 5,0)
Total de eventos cardiovasculares	107	17,4	151	24,6	309	25,2	17 (2 a 29)	4,2 (0,5 a 7,9)
Total de óbitos cardiovasculares	66	10,5	95	15,0	180	14,1	9 (-12 a 27)	1,3 (-1,5 a 4,1)
Óbitos não-cardiovasculares	68	10,8	72	11,4	135	10,6	-5 (-33 a 17)	-0,5 (-3,1 a 2,1)
Mortes por câncer	49	21,3	59	9,3	99	7,8	-10 (-45 a 16)	-0,8 (-3,0 a 1,4)
Total de óbitos	134	21,3	167	26,4	315	24,7	3 (-14 a 18)	0,8 (-3,0 a 4,6)

* Diferenças entre o total de pacientes tratados com droga ativa e o grupo placebo

Tabela V. Hipertensão arterial em idosos: taxa de incidência dos principais eventos (por 1.000 pacientes-ano), conforme o grupo de tratamento.

tratamento da hipertensão arterial, dessa vez com pacientes idosos (de 65 a 74 anos). Entre 1982 e 1987, um total de 4.396 pacientes foi randomizado para receber diurético (hidroclorotiazida + amilorida), betabloqueador (atenolol), ou placebo, com média de seguimento posterior de 5,8 anos. Da mesma forma que no estudo inicial, avaliou-se a incidência de acidentes vasculares cerebrais, eventos coronarianos e mortes por todas as causas. Os principais resultados observados nesse grupo de pacientes idosos foram:

- a) Pressão arterial — ambos os tratamentos promoveram redução dos níveis de pressão arterial. Entretanto, os pacientes que receberam diurético apresentaram redução mais acentuada nos 3 primeiros meses de tratamento do que os que receberam betabloqueador. Após dois anos, ambos os grupos demonstravam pressões semelhantes. Porém, maior número de pacientes randomizados para receber betabloqueador necessitou de drogas suplementares para controle da pressão arterial do que os randomizados para diurético (52% betabloqueador “versus” 38% diurético).
- b) Acidente vascular cerebral — o número de acidentes vasculares cerebrais, fatais ou não-fatais, foi reduzido significativamente para os pacientes sob tratamento ativo, independentemente do sexo (Tabelas V e VI). A redução

relativa das taxas foi de 25%. Não houve diferenças em relação à proteção observada conforme a droga utilizada para o tratamento (Tabela V).

- c) Eventos coronarianos — houve menor incidência de eventos coronarianos nos pacientes com tratamento ativo do que sob placebo (128 “versus” 159 eventos, $p = 0,08$), com redução de 19% nas taxas por 1.000 pacientes-ano (Tabela V). Os eventos coronarianos foram reduzidos significativamente em pacientes do sexo masculino (Tabela VI). Os pacientes que receberam diurético apresentaram menor número de eventos coronarianos do que os que receberam betabloqueador (Tabela V).
- d) Total de eventos cardiovasculares — foi reduzido para os pacientes com tratamento ativo com 17% de redução nas taxas de incidência (Tabela V), independentemente do sexo (Tabela VI). Nesse caso, houve, também, significativa diminuição dos eventos no grupo que recebeu diurético comparado com o grupo com betabloqueador (Tabela V).
- e) Mortalidade por todas as causas — foi similar tanto no grupo em tratamento ativo como com placebo (23,9 “versus” 24,7 por 1.000 pacientes-ano, respectivamente), independentemente do sexo (Tabela VI). Ambos os grupos de tratamento ativo tiveram taxas de incidência de

	Masculino				Feminino			
	Tratamento ativo (n = 910)		Placebo (n = 926)		Tratamento ativo (n = 1.273)		Placebo (n = 1.287)	
	Nº de eventos	Taxa de inci- dência	Nº de eventos	Taxa de inci- dência	Nº de eventos	Taxa de inci- dência	Nº de eventos	Taxa de inci- dência
Acidentes vasculares cerebrais	55	11,1	71	14,1	46	6,2	63	8,5
Eventos coronarianos	69	13,8	100	19,7	59	7,9	59	7,9
Total de eventos cardiovasculares	142	29,1	182	36,9	116	15,7	127	17,3
Total de óbitos cardiovasculares	89	17,5	115	22,1	72	9,5	65	8,6
Mortes não-cardiovasculares	94	18,5	65	12,5	46	6,1	70	9,3
Óbitos por câncer	74	14,6	47	9,1	34	4,5	52	6,9
Total de óbitos	183	36,1	180	34,7	118	15,6	135	17,9

Tabela VI. Incidência dos principais eventos (por 1.000 pacientes-ano) em relação ao sexo em pacientes idosos.

câncer e de mortes por causas não-cardiovasculares semelhantes (Tabela V).

COMENTÁRIOS

Um dos pontos mais importantes dos estudos do MRC em hipertensão arterial leve e moderada foi mostrar a efetividade do tratamento em reduzir a incidência de acidentes vasculares cerebrais. Esse fato foi observado mais intensamente nos grupos que receberam diuréticos, em comparação com os grupos que utilizaram betabloqueadores. As reduções nas taxas de incidência de acidentes vasculares cerebrais em ambos os estudos analisados foram muito significativas, justificando o tratamento da hipertensão arterial. Em ambos os estudos observa-se, ainda, que as frequências de incidência de eventos é mais elevada no sexo masculino. Além disso, no grupo de pacientes idosos, mostrou-se o efeito benéfico do tratamento com diurético sobre a incidência de eventos coronarianos. Esse achado é muito interessante por ser contrário às expectativas devido aos alegados efeitos metabólicos adversos dos diuréticos⁽⁵⁻⁷⁾. No estudo do MRC em idosos, a concentração sérica do colesterol total não se alterou nos 3 grupos seguidos durante 5 anos. A maior rapidez com que o diurético diminuiu a pressão arterial e a menor necessidade de associação de outras drogas hipotensoras nesse grupo de pacientes, fazendo com que, durante o primeiro ano de tratamento, a pressão arterial estivesse em níveis inferiores ao observado com o beta-

bloqueador, pode explicar esse efeito protetor⁽⁸⁾. No grupo de pacientes mais jovens, o diurético não demonstrou tal benefício na redução de eventos coronarianos. Nesse grupo de pacientes, apenas o uso de betabloqueador em não-fumantes mostrou eficácia na redução dos eventos coronarianos.

O estudo do MRC em idosos foi um dos primeiros a mostrar o benefício do tratamento da hipertensão arterial nessa faixa etária. É importante notar que, enquanto para cerca de 850 pacientes jovens tratados há a prevenção de um acidente vascular cerebral, em idosos o tratamento de 370 hipertensos leves ou moderados previne um acidente vascular cerebral. Se houver associação de outros fatores de risco, o benefício nos pacientes idosos pode chegar à prevenção de um acidente vascular cerebral a cada 110 pacientes tratados por ano ou à prevenção de um evento cardiovascular a cada 60 pacientes tratados por ano. Assim, a avaliação não só da cifra pressórica é importante, mas também a presença de outros fatores de risco associados (fumo, colesterol e alterações eletrocardiográficas de isquemia, além do sexo masculino) é importante na decisão do tratamento⁽⁹⁾.

Aparentemente, apesar de haver ligeiro aumento não significativo na incidência de câncer no grupo de idosos do sexo masculino em uso de betabloqueador, não foram observados efeitos deletérios do tratamento medicamentoso da hipertensão arterial leve ou moderada com as drogas utilizadas.

Em relação ao número total de óbitos, esses estudos não tiveram poder para detectar pequenos efeitos do tratamento.

Medical Research Council (MRC) Study

DANTE MARCELO ARTIGAS GIORGI

The Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension is one of the noteworthy studies on high blood pressure treatment. Its importance could be estimated by the 5 years of follow-up of 17,354 patients aged 35 to 64 years old and 4,396 aged 65 to 74 years old. The studies were comparative between active treatment (with diuretics and betablockers) and placebo. The aim of the studies was to determine whether drug treatment of mild hypertension (diastolic blood pressure 90-109 mmHg) reduced the rates of stroke, of death due to hypertension and of coronary events, besides the comparison between the course of blood pressure and incidence of adverse reactions and its relationship with the drug group (thiazide or betablocker). The results showed a reduction in the stroke rate with active treatment in the younger group, independent of the drug used. For the older group, it showed a significant reduction in coronary events with the diuretic treatment. Whereas, for 850 younger patients the treatment of hypertension prevents one stroke for year of treatment, in elderly patients with mild hypertension the treatment of 370 subjects can prevent one stroke. If there is association with other risk factors, the benefits in elderly patients could reach one stroke prevented every 110 treated patients year and one cardiovascular event every 60 patients year. Therefore, not only the blood pressure level is determinant of the patient outcome but also the risk factor profile should be evaluated (male sex, smoking, cholesterol level, ischaemic changes on electrocardiography) before treatment.

Key words: hypertension, stroke, coronary disease, diuretic, betablocker.

HiperAtivo 1998;1:42-7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Veterans Administration Co-operative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. JAMA 1967;202:1028-34.
2. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985;291:97-104.
3. Medical Research Council Working Party on Mild Hypertension. Coronary heart disease in the Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension. Br Heart J 1988;59:364-78.
4. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Br Med J 1992;304:405-12.
5. Lardinoise CK, Neuman SL. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. Arch Intern Med 1988;148:1280-8.
6. Sever PS. Antihypertensive and adverse biochemical effects of bendrofluazide. Br Med J 1990;301:43.
7. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. JAMA 1982;248:1465-77.
8. Staessen J, Bulpitt C, Clement D et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Pressure in the Elderly. Br Med J 1989;298:1552-6.
9. Medical Research Council Working Party. Stroke and coronary heart disease in mild hypertension: risk factors and the value of treatment. Br Med J 1988;296:1565-70.