

“Multiple Risk Factor Intervention Trial” (MRFIT)

JOSÉ XAVIER DE MELO FILHO

O “Multiple Risk Factor Intervention Trial” (MRFIT) foi um estudo randomizado, de prevenção primária, realizado com a finalidade de se estudar o impacto da eliminação de três dos maiores fatores de risco cardiovascular (hipercolesterolemia, hipertensão arterial e fumo) sobre a mortalidade decorrente de doença arterial coronariana. Os participantes foram randomizados para dois grupos: um denominado de intervenção especial (IE) e outro, de tratamento usual (TU). No grupo IE foi instituído tratamento escalonado para a hipertensão arterial, aconselhamento para não fumar, e orientação dietética para a redução dos níveis sanguíneos de colesterol. Os pacientes incluídos no TU eram encaminhados às fontes de tratamento médico usual de que dispunham em suas comunidades.

Baseados no dados dos estudos de Framingham, os pesqui-

sadores do MRFIT projetaram uma taxa de mortalidade por doença coronária de 6 anos de 29 mortes por mil pacientes no grupo TU e de 21,3 mortes por mil pacientes no grupo IE (redução de 26,6%).

Os resultados não foram aqueles projetados pelos pesquisadores. No final de 7 anos de seguimento, a mortalidade por doença coronária foi de 19,3 por mil pacientes no grupo TU e de 17,9 por mil pacientes no grupo IE — diferença não significativa entre os grupos.

Palavras-chave: fatores de risco, hipertensão, colesterol, fumo.

HiperAtivo 1998;1:48-52

Setor de Cardiologia Clínica do UDI Hospital

Endereço para correspondência:

Rua do Passeio, 362 — CEP 65015-360 — São Luís — MA

INTRODUÇÃO

O “Multiple Risk Factor Intervention Trial” (MRFIT) foi idealizado pelo Instituto Nacional do Coração e Pulmão (NHLBI), dos Estados Unidos, entre os anos de 1972 e 1973. Trata-se de um amplo estudo longitudinal, de intervenção multifatorial, visando três fatores: tabagismo, hipertensão arterial e hipercolesterolemia.⁽¹⁾ O desenho do MRFIT foi feito a partir do levantamento de 361.000 homens oriundos de 22 centros clínicos. Foram recrutados, como amostra final, 12.866 homens entre 35 e 57 anos de idade. Foram excluídos os pacientes com doença coronariana conhecida, diabéticos, colesterolemia acima de 350 mg/dl e pressão diastólica acima de 115 mmHg. A elegibilidade foi determinada em três sucessivas visitas de triagem.

Na primeira visita, determinou-se o risco para doença arterial coronária (DAC), a pressão arterial, o número de cigarros fumados por dia e os níveis de colesterol total.

Foram excluídos homens com baixo risco de DAC, com

história de infarto agudo do miocárdio, com diabetes melito que necessitassem uso de medicamentos, pacientes com necessidade de deslocamentos geográfico frequentes, colesterol total acima de 350 mg/dl, ou pressão arterial diastólica (PAD) igual ou acima de 115 mmHg.

Na segunda visita de triagem com outros testes, eram realizados: a) história clínica e exame físico; b) quatro medidas de PA; c) eletrocardiograma; d) coleta de colesterol total e frações, triglicérides, tiocinato sérico, glicemia e potássio; e) teste de função pulmonar; f) radiografia de tórax; g) consentimento de participação no programa de intervenção.

Por fim, na terceira visita de seleção incluiu-se um teste ergométrico e um questionário detalhado sobre o consumo de cigarros.⁽²⁾

Após a seleção inicial, 12.866 pacientes foram randomizados em dois grupos. Foram 6.428 pacientes para o grupo de intervenção especial (IE) e 6.438 para o grupo de tratamento usual (TU). A primeira randomização foi em Dezembro de 1973 e a última, em Fevereiro de 1976.⁽³⁾

PROGRAMA DE INTERVENÇÃO

No grupo TU, não houve programa especial de intervenção, apenas o seguimento habitual com o médico da comunidade onde o paciente residia. O retorno era marcado para um ano, ocasião em que se realizavam história clínica completa, exame físico e perfil laboratorial.

O grupo IE, após a randomização, foi iniciado imediatamente em tratamento escalonado para hipertensão arterial. Os medicamentos inicialmente prescritos foram hidroclorotiazida e clortalidona, seguidos sequencialmente de reserpina, hidralazina, guanetidina ou outras drogas, até serem atingidas as metas designadas como controle da pressão arterial (redução de 10 ou mais mmHg na pressão arterial diastólica ou obtenção de pressão arterial diastólica abaixo de 89 mmHg). Além do tratamento da pressão arterial, os pacientes foram colocados num programa dietético de emagrecimento e controle do colesterol, sendo também orientados a não fumar. Foram montados grupos de discussão com protocolos comuns e material educativo versando sobre os três fatores de risco. Cada grupo incluía dez homens, que se encontraram em dez sessões⁽⁴⁾.

Após a fase inicial de intervenção, coordenada por uma equipe multiprofissional que incluía médicos, enfermeiros, nutricionistas, etc., os participantes eram orientados a retornar em quatro meses. A hipertensão era considerada presente se houvesse prescrição de medicamentos anti-hipertensivos prévios, ou então se houvesse níveis pressóricos de PAD superiores a 90 mmHg. As drogas eram prescritas de acordo com o protocolo escalonado, iniciando-se com hidroclorotiazida ou clortalidona como primeira escolha. Sequencialmente, poderiam ser adicionadas outras drogas, como reserpina, hidralazina e guanetidina, ou qualquer outra droga alternativa. O protocolo também incluía a restrição de sódio. Os participantes do grupo IE, acompanhados por médicos assistentes e com drogas anti-hipertensivas prévias, eram transferidos para o Estudo MRFIT, caso houvesse permissão.⁽⁵⁾

O programa nutricional foi baseado na intervenção individual, com orientação para consumir alimentos pobres em colesterol, com redução inicial de 10% das calorias, dieta abaixo de 800 mg/dia de alimentos ricos em colesterol e o incremento de 10% de gorduras poliinsaturadas. Em 1976, a orientação foi modificada para redução de 8% na redução de calorias, dieta de colesterol menor que 250 mg/dia, redução de peso e incremento de atividade física.⁽⁶⁾

O programa de intervenção no tabagismo foi baseado na intervenção do hábito de fumar, na redução de nicotina, em técnicas de hipnose e em reuniões de grupo.⁽⁷⁾

Todos os participantes foram seguidos no mínimo por seis anos, com um período médio de 7 anos. Todas as mortes foram catalogadas por familiares ou amigos. As causas de mortes eram revisadas por um comitê de três membros, cardiologistas não associados ao centro MRFIT, revisando prontuários

os clínicos e hospitalares, biópsias, atestados de óbito e autópsias (31% no IE e 33% no TU). As mortes descritas por DAC foram subclassificadas em: 1) infarto agudo do miocárdio (IAM) (documentação clínica ou autópsia), com a morte ocorrendo dentro de 30 dias do início dos sintomas ou durante a hospitalização por IAM; 2) morte súbita, dentro de 24 horas do início dos sintomas e sem documentação de IAM; 3) insuficiência cardíaca congestiva (ICC); ou 4) morte durante a hospitalização para cirurgia de DAC ou complicação operatória.

No planejamento do MRFIT, os objetivos a serem alcançados eram: a) morte por DAC (objetivo primário); b) morte por doença cardiovascular (DCV); c) morte por qualquer causa; d) combinação de DAC fatal e IAM não-fatal.

Os objetivos projetados previamente eram os seguintes: 1) redução de 10% dos níveis de colesterol, se igual ou superior a 220 mg/dl; 2) redução de 10% de PAD; 3) redução do hábito de fumar: 25% de redução nos fumantes de 40 ou mais cigarros/dia, de 40% para fumantes de 20 a 39 cigarros/dia, e 55% de redução para fumantes de menos de 20 cigarros/dia.

Em cada aniversário de randomização, participantes de ambos grupos retornavam para serem avaliados quanto aos fatores de risco e situação da morbidade. Eram dosados, nos centros de controle de doenças (CCD), os níveis de colesterol, triglicérides, lipoproteínas, creatinina, potássio, glicose, ácido úrico, transaminases e tiocinato.⁽⁸⁾ Os pacientes eram submetidos a teste ergométrico de acordo com o protocolo de Bruce, e checavam-se as informações quanto ao consumo ou interrupção do fumo.

RESULTADOS

Redução dos fatores de risco

No grupo IE a média de PAD na primeira visita de triagem foi de 99,2 mmHg e na terceira visita, de 91 mmHg. Após 12 meses, a redução da PAD no grupo IE foi de 6,3 mmHg e no grupo TU, de 2,5 mmHg. Com 72 meses, a redução da PAD foi de 10,5 mmHg e de 7,3 mmHg, respectivamente, nos grupos IE e TU.

No início da randomização, 59% de todos os pacientes eram fumantes. Na primeira visita, a taxa de redução do fumo foi de 43% para o grupo IE e de 14% para o grupo TU. E no final de 72 meses a redução chegava a 50% no grupo IE e a 29% no grupo TU.⁽⁹⁾

Os níveis de colesterol total após seis anos de randomização reduziram em 12,1 mg/dl no grupo IE e em 7,5 mg/dl no grupo TU em relação ao período basal.⁽¹⁰⁾

Resultados da mortalidade

Após o período médio de seguimento de 7 anos, houve 260 mortes no grupo controle, das quais 124 decorreram de DAC e 145, de DCV. No grupo IE, houve 265 mortes, das quais 115 foram atribuídas a DAC e 138, a DCV (Tabelas I e

Ano	Nº de mortes						Morte por 1.000 homens					
	DAC		DCV		Todas as causas		DAC		DCV		Todas as causas	
	IE	TU	IE	TU	IE	TU	IE	TU	IE	TU	IE	TU
1	11	9	14	10	19	17	1,7	1,4	2,2	1,6	3,0	2,6
2	11	20	14	23	22	31	3,4	4,5	4,4	5,1	6,4	7,5
3	16	18	17	20	29	37	5,9	7,3	7,0	8,2	10,9	13,2
4	16	16	18	18	34	39	8,4	9,8	9,8	11,1	10,2	19,3
5	21	15	25	19	52	41	11,7	12,2	13,8	14,0	24,3	25,6
6	17	26	24	33	55	54	14,4	16,3	17,5	19,2	32,8	34,0
6-anos	92	10	11	12	21	21	—	—	—	—	—	—
Total		4	2	3	1	9						
28/2/82	11	12	13	14	26	26	17,9	19,3	21,5	22,5	41,2	40,4
	5	4	8	5	5	0						

DAC, doença arterial coronária; DCV, doença cardiovascular; IE, intervenção especial; TU, tratamento usual.

Tabela I. Número de mortes e mortalidade cumulativa (por 1.000)/ano no seguimento do MRFIT.

II). Quanto à mortalidade para DAC, houve 17,9 mortes/1.000 no grupo de intervenção especial e 19,3/1.000 no grupo controle de cuidados habituais. A taxa de mortalidade total foi de 41,2/1.000 no grupo IE e de 40,4 mortes/1.000 no grupo TU.

Os achados de diferença de porcentagem de somente +7%, +5% e -2% para DAC, DCV e mortalidade por todas as causas, respectivamente, merecem cuidadoso exame. A seguir encontram-se as possíveis explicações a ser consideradas: 1) o programa de intervenção especial não trouxe benefícios em termos de queda de mortalidade; 2) o programa de intervenção afeta a mortalidade por DAC, mas o benefício não foi observado nesse estudo; 3) um ou mais constituintes do programa de intervenção podem ter tido efeito desfavorável na sobrevivência de algum subgrupo.

COMENTÁRIOS

Vários questionamentos são feitos para tentar explicar os resultados do estudo MRFIT. Antes desse estudo, apenas um trabalho havia sido executado para testar o benefício da redução ou da interrupção no uso de cigarros, cujos resultados, embora inconclusivos, apresentavam tendência favorável à redução de mortalidade por DAC.⁽⁹⁾ Outros estudos demonstravam que a redução do consumo de cigarros prolongava a expectativa de vida.⁽¹¹⁾ Merece destaque, entre os trabalhos de intervenção multifatorial, o estudo de Oslo, com 1.232 homens, que apresentava evidências de alto risco cardiovascular para os pacientes com níveis de colesterol entre 290 mg/dl e 380 mg/dl. Esses pacientes foram randomizados para constituir um grupo controle e um outro grupo que se submeteu a

modificações dietéticas relacionadas à redução de gorduras saturadas e discreta elevação das poliinsaturadas, além de orientação quanto à diminuição do hábito de fumar no grupo sob intervenção dietética. Após cinco anos, o grupo sob intervenção teve redução de 13% do colesterol sérico e diminuição significativa do número de cigarros, reduzindo em 45%, 41,4% e 71% a incidência de eventos coronarianos, doenças cardiovasculares e morte súbita, respectivamente. As modificações do hábito de fumar responderam por 25% da diferença e o restante foi decorrente da efetiva diminuição da colesterolemia.^(11,12)

Várias são as tentativas de explicação para os resultados inicialmente decepcionantes do MRFIT. Uma possível justificativa para a quase nenhuma diferença significativa na taxa de mortalidade dos dois grupos de pacientes do MRFIT seria a substancial redução dos três fatores de risco em ambos os grupos. Os pesquisadores estimaram, inicialmente, que não haveria declínio na pressão arterial, no colesterol sanguíneo e no consumo de cigarros no grupo TU. Entretanto, tal fato não aconteceu. Foi observada substancial redução nos três fatores de risco em ambos os grupos. Por exemplo, a média da pressão arterial diastólica no grupo TU declinou de 90,9 mmHg para 83,6 mmHg, em contraste com a redução de 91 mmHg para 80,5 mmHg no grupo IE.

O colesterol sanguíneo também diminuiu no grupo TU de 254 mg/dl para 240 mg/dl, e o número de fumantes nesse grupo reduziu-se de 59% para 46%.

Além disso, o número de homens recebendo medicação anti-hipertensiva no grupo TU aumentou de 19% para 47%.

Outra possibilidade para explicar a similaridade de resul-

Causas de morte	Grupo de intervenção especial (% do total)	Grupo de tratamento usual (% do total)
<i>Doença arterial coronária</i>	115 (43,4)	124 (47,7)
Infarto do miocárdio	38 (14,3)	35 (47,7)
Morte súbita (sem documentos de infarto agudo do miocárdio)		
— Dentro dos primeiros 60 min	54 (20,4)	58 (21,5)
— Dentro das 24 h	18 (6,8)	25 (9,6)
Insuficiência cardíaca congestiva	1 (0,4)	4 (1,5)
Morte em cirurgia cardíaca	4 (1,5)	4 (1,5)
<i>Outras doenças cardiovasculares</i>	23 (8,7)	21 (8,1)
Acidente vascular cerebral	13 (4,9)	11 (4,2)
HAS + IVE	0 (0,0)	1 (0,4)
Embolia pulmonar	3 (1,1)	3 (1,2)
Outros	7 (2,6)	6 (2,3)
<i>Doenças não-cardiovasculares</i>	116 (43,8)	109 (41,9)
Neoplasias	81 (30,6)	69 (26,5)
— Pulmão	34	28
— Colorretal	8	6
— Outras gastrointestinais	20	11
— Outras	19	24
Hepatopatia	4 (1,5)	4 (1,5)
Pneumopatia	2 (0,8)	2 (0,8)
Suicídio	7 (2,6)	8 (3,1)
Homicídio	5 (1,9)	5 (1,9)
Acidente	10 (3,8)	14 (5,4)
Outros	7 (2,6)	7 (2,7)
<i>Causas desconhecidas de morte</i>	11 (4,2)	6 (2,3)
<i>Total</i>	265 (100,0)	260 (100,0)

Tabela II. Distribuição das causas de morte no MRFIT.

tados entre os dois grupos poderia ser algum efeito deletério da própria medicação anti-hipertensiva sobre os pacientes do grupo IE. Quando os pacientes hipertensos que apresentavam alterações eletrocardiográficas na entrada do estudo foram estudados, observou-se mortalidade de 60/1.000 no grupo IE contra 39,7/1.000 no grupo TU. Por outro lado, quando essas anormalidades eletrocardiográficas estavam ausentes, a mortalidade no grupo IE foi de 35,9/1.000 em contraste com 43,4/1.000 no grupo TU.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Quando os investigadores do MRFIT analisaram o esquema terapêutico contra aquele do “Hypertension, Detection and

Follow-up Program” (HDFP), observaram que haviam administrado clortalidona e hidroclorotiazida em doses de até 100 mg por dia, em contraste com as doses de, no máximo, 50 mg por dia no HDFP.

Acreditamos também no impacto psicossocial dos médicos assistentes e pacientes recrutados para o grupo TU, que foram influenciados pelos programas educativos nos Estados Unidos, com o objetivo de modificar os três fatores de risco.

Ressalte-se, ainda, que os resultados podem ter sido influenciados pelo declínio da mortalidade por DAC na população geral, que se verificou no mesmo período (em torno de 25%).

Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)

JOSÉ XAVIER DE MELO FILHO

The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) was carried out in order to determine whether coronary disease mortality could be lowered by eliminating three major correctable risk factors (high cholesterol, hypertension, and smoking).

The participants were randomly assigned to one of two groups: one named special intervention (IE), which included stepped-care treatment for hypertension, counseling for cigarette smoking and dietary advice for lowering blood cholesterol levels. Patients in the other group (TU) were referred to their usual sources of care in the community.

Based on Framingham data, MRFIT researchers predicted 6-year coronary mortality rates of 29 and 21 deaths/1,000 for TU and IE groups, respectively.

The results were not what the study designers had projected. At the end of 7 years follow-up, the death rate from coronary heart disease was 19.3 per thousand in the TU group and 17.9 per thousand in the IE group — a nonsignificant difference. The overall mortality rate in the IE group was 41.2 per 1,000 as opposed to 40.4 in the TU group.

Key words: risk factor, hypertension, smoking, hypercholesterolemia.

HiperAtivo 1998;1:48-52

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zukel WJ, Paul O, Schnaper HW. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): I. Historical perspectives. *Prev Med* 1981;10:387-401.
2. Sherwin R, Kaelber CT, Kezdi P et al. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): II. The development of the protocol. *Prev Med* 1981;10:402-25.
3. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Statistical design considerations in the NHLI Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Chronic Dis* 1977;30:261-75.
4. Benfari RC. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): III. The model for intervention. *Prev Med* 1981;10:426-42.
5. Cohen JD, Grimm Jr RH, Smith WM. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): VI. Intervention on blood pressure. *Prev Med* 1981;10:501-18.
6. Caggiula AW, Christakis G, Farrand M et al. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): VI. Intervention on blood lipids. *Prev Med* 1981;10:443-75.
7. Hughes GH, Hymowitz N, Ockene JK et al. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): V. Intervention on smoking. *Prev Med* 1981;10:476-500.
8. Butts WC, Kuehneman M, Widdowson GM. Automated method for determining serum thiocyanate to distinguish smokers from nonsmokers. *Clin Chem* 1974;20:1344-8.
9. Rose G, Hamilton PJS, Colwell L et al. A randomized controlled trial of antismoking advice: ten-year results. *J Epidemiol Commun Health* 1982;36:102-8.
10. Neaton JD, Broste S, Cohen L et al. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): VII. A comparison of risk factor changes between the two study groups. *Prev Med* 1981;10:519-43.
11. Kuller L, Meilahn E, Townsend M et al. Control of cigarette smoking from a medical perspective. *Ann Ver Publ Health* 1982;3:153-79.
12. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465-77.
13. Report by the Management Committee: The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1980;1:1261-7.
14. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970;231:1143-52.
15. Hjermann I, Velve Byre K, Holme I et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease, report from the Oslo Study Group of a Randomized Trial in Healthy Men. *Lancet* 1981;2:1303-10.