

# ONTARGET - Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events

N Engl J Med 2008;358:1547-59

## **Alexandre Alessi**

Doutor em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR)/Fellow em Hipertensão Arterial pela Baylor College of Medicine, Houston, Texas, EUA/Diretor científico da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Regional Paraná/Coordenador da Liga de Hipertensão Arterial do Paraná

Estudo randomizado envolvendo 150.000 pacientes foi convincente em demonstrar que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) reduzem a incidência de morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, em pacientes com alto risco, como os portadores de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, doença vascular periférica e diabéticos. Os IECA não bloqueiam toda a produção de angiotensina II, portanto os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II (BRA), talvez sejam mais efetivos. Quando os BRA são comparados ao beta-bloqueadores, eles reduziram mais os eventos em pacientes hipertensos de alto risco com hipertrofia do ventrículo esquerdo, entretanto, o papel dos BRA quando comparados aos IECA em pacientes de alto risco é incerto para prevenir os eventos cardiovasculares. O estudo ONTARGET foi desenhado para avaliar a não inferioridade de um BRA, no caso o telmisartan, quando comparado a um IECA, no caso o ramipril e se a combinação de ambas as drogas era superior ao uso do ramipril isolado, como tratamento para prevenir eventos vasculares em pacientes de alto risco com doença cardiovascular ou

diabetes, porém sem insuficiência cardíaca. A dose usada de ramipril foi a mesma usada no estudo HOPE.

No Estudo ONTARGET a metodologia aplicada foi a randomização duplo-cega com um grupo de 8576 pacientes recebendo Ramipril 10 mg por dia, outro grupo de 8542 pacientes recebendo Telmisartan 80 mg por dia e o último grupo de 8502 pacientes recebendo ambas as drogas. O evento primário foi composto de morte de causa cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os principais resultados foram uma redução média da pressão arterial maior no grupo Telmisartan (0,9/0,6 mmHg) e no grupo que recebeu ambas as drogas (2,4/1,4 mmHg) quando comparado ao grupo ramipril. Em um acompanhamento médio de 56 meses o evento primário ocorreu em 1412 pacientes do grupo ramipril (16,5%), em 1423 pacientes do grupo telmisartan (16,7%) e em 1386 pacientes que usaram a combinação de drogas (16,3%). O risco relativo foi 1,01 (IC 95% 0,94-1,09) no grupo telmisartan vs. ramipril e 0,99 (IC 95% 0,92-1,07) entre a combinação de drogas vs. Ramipril para o desfecho primário. O grupo telmisartan teve menor incidência de tosse que o grupo ramipril (1,1% vs 4,2%,  $p < 0.001$ ) e menor incidência de angioedema (0,1% vs 0,3%,  $p = 0.01$ ), porém maior incidência de sintomas de hipotensão arterial (2,6% vs 1,7%,  $p < 0.001$ ), e a incidência de síncope foi semelhante entre estes grupos (0,2%).

A conclusão do estudo ONTARGET foi que o telmisartan foi equivalente ao ramipril em pacientes com doença vascular e diabéticos de alto risco e menos associada a angioedema. A combinação das duas drogas foi

associada a uma maior incidência de efeitos colaterais e não trouxe nenhum benefício adicional.

### **Detalhes do Estudo ONTARGET**

Acompanhamento e Aderência: Um total de 25.577 pacientes, ou seja 99,8% foram acompanhados até a ocorrência do desfecho primário do estudo. A descontinuação do medicamento ocorreu em 2.029 pacientes (23.7%) no grupo ramipril, em 1.796 pacientes (21%) no grupo telmisartan e em 1.929 pacientes (22,7%) no grupo que utilizou a combinação de drogas.

Desfechos secundários e outros: Não houve nenhuma diferença nos desfechos secundários definidos como revascularização miocárdica, hospitalização por angina, piora ou início de angina, novo diagnóstico de diabetes, insuficiência cardíaca e aparecimento fibrilação atrial. Contudo, para os desfechos de disfunção renal e necessidade de diálise, o grupo combinação de drogas foi pior que o grupo ramipril e telmisartan isolados.

Análise de Sub-grupos: Não houve diferenças na análise de sub-grupos entre ramipril, telmisartan e a combinação de drogas.

### **Discussão**

Para se comprovar a eficácia e a relevância dos BRA nos diversos estudos clínicos, havia sem dúvida a necessidade de se incluir uma comparação com os IECA. No estudo ONTARGET a população do estudo apresentou as mesmas características clínicas que a do estudo HOPE.

Os resultados do estudo ONTARGET são semelhantes aos do estudo VALIANT que estabeleceu a não inferioridade do valsartan quando comparado ao captopril em pacientes com disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca após infarto do miocárdio.

No estudo ONTARGET houve um rigor e um cuidado metodológico que os estudos de não-inferioridade exigem, como usar uma população semelhante do estudo original, um esquema de drogas semelhante, alta aderência, desfechos primários que é sabido a atuação da droga comparadora e um alto poder estatístico para excluir importantes diferenças clínicas. O rigor aplicado para se analisar somente os dados dos alocados que usaram o regime terapêutico por mais de 50% do período do estudo demonstram a consistência dos dados e confirmam a robustez de não-inferioridade.

Para surpresa dos investigadores, apesar de uma redução de 2 a 3 mmHg na pressão arterial sistólica para a combinação de drogas versus grupo ramipril não ocorreu uma redução de risco de 4 a 5% como era esperado. Contudo ocorreu maior incidência de hipotensão arterial, disfunção renal e necessidade de diálise.

O dados do estudo ONTARGET são diferentes dos achados no estudo CHARM em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e que estiveram internados nos últimos 6 meses. O candesartan adicionado à terapia existente com IECA foi superior ao placebo em reduzir morte e hospitalização por insuficiência cardíaca. O mesmo foi observado com o estudo Valsartan Heart Failure Trial. O que se argumenta é sobre a dose do IECA não ser forçada para a dose máxima e que os pacientes eram sintomáticos a despeito de usarem IECA.

Como conclusão final os autores dizem que em pacientes com doença vascular ou diabéticos de alto risco e que não tenham insuficiência cardíaca o telmisartan é uma efetiva alternativa ao ramipril e causa menos angioedema. A escolha entre uma das drogas vai depender da preferência do paciente e do médico e da susceptibilidade individual do paciente para os efeitos adversos. Não há vantagem, mas sim riscos, quando da utilização da combinação telmisartan mais ramipril, quando usados em dose máxima na população em estudo quando comparado ao ramipril isoladamente.