

Editor: Flávio Danni Fuchs

Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events

The ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C

Comentários: Fernanda Farias Vianna¹, Miguel Gus¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O benefício do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) para prevenção de desfechos cardiovasculares em diferentes situações clínicas, tais como insuficiência cardíaca e disfunção ventricular pós-infarto, foi demonstrado em ensaios clínicos de grande porte¹. Ramipril demonstrou benefícios na prevenção de desfechos primordiais em pacientes de alto risco². Não havia comparação entre os IECAs e os bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs). Além disso, o possível efeito benéfico do duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona também não foi testado em ensaio clínico com desfechos clínicos primordiais.

O estudo ONTARGET comparou o efeito do ramipril, da telmisartana e da combinação de ambos na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco cardiovascular sem insuficiência cardíaca. Para tal, delineou-se um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com aproximadamente 29 mil pacientes recrutados em 730 centros de 40 cidades. Houve período de *run-in* unicego em que pacientes recebiam ramipril para testar a tolerabilidade, seguido de telmisartana e ramipril. Após essa fase, 11,7% foram excluídos por má adesão ao tratamento, desistência, hipotensão sintomática, hipercalemia, aumento do nível de creatinina, morte ou outras razões não especificadas. Foram selecionados 25.620 pacientes para receber 10 mg de ramipril (n = 8.576), 80 mg de telmisartana (n = 8.542), ou ambos (n = 8.502) diariamente.

Os grupos eram semelhantes, apresentavam média de pressão arterial basal de 141,8 x 82,1 mmHg e características clínicas semelhantes ao estudo HOPE². A média de idade era de 66 anos, 69% eram hipertensos, 75% tinham história de doença coronariana, 60% usavam estatinas, 57%, betabloqueadores e 28%, diuréticos. No seguimento médio de 56 meses, não houve diferença estatisticamente significativa no desfecho primário composto entre os grupos de comparação [morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) ou hospitalização por insuficiência cardíaca].

Houve 16,5%, 16,7% e 16,3% de eventos nos grupos ramipril, telmisartana e combinação, respectivamente. Em relação ao grupo ramipril, a pressão caiu mais intensamente nos grupos telmisartana e combinação: 0,9/0,6 mmHg e 2,4/1,4 mmHg, respectivamente. Contrariando a hipótese conceitual dos autores, o regime de duplo bloqueio aumentou significativamente o risco de hipotensão, síncope, disfunção renal, e hipercalemia, com tendência para um aumento do risco de doença renal terminal [risco relativo (RR) 1,37: IC 95% 0,94 a 1,98].

COMENTÁRIOS

O estudo ONTARGET demonstra que, apesar da queda pressórica mais pronunciada na terapia combinada, não houve benefício do duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona na diminuição de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco cardiovascular. Na realidade, a associação entre ramipril e telmisartana aumentou significativamente a possibilidade de deterioração da função renal, contrariando pressupostos teóricos². Questiona-se tal achado que pode ser devido a efeitos pleiotróficos negativos da associação ou a um possível efeito de curva J em pacientes de alto risco cardiovascular. Por outro lado, os resultados reforçam a idéia de que os BRAs possam ser utilizados como alternativa anti-hipertensiva quando existem contra-indicações ao uso dos IECAs.

REFERÊNCIAS

1. [No authors listed]. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure (The SOLVD investigators). *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
2. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.

LEITURA RECOMENDADA

The ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1615-6.