

# Telmisartan e ramipril foram equivalentes, mas a combinação deles aumentou os eventos adversos na doença vascular ou na diabetes

## DESENHO DO ESTUDO

**Desenho:** Ensaio aleatorizado controlado (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* [ONTARGET]).

**Encobrimento de alocação:** encoberta\*

**Ocultação:** Cego (pacientes, clínicos e assessores de desfecho).\*

## QUESTÕES DO ESTUDO

**Localização:** 733 centros em 40 países.

**Pacientes:** 25 620 pacientes com idade  $\geq$  55 anos (média de 66 anos, 73% de homens) que tinham doença arterial coronariana ou periférica, doença cerebrovascular ou diabetes com lesão de órgão final. Os critérios de exclusão incluíam intolerância a inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

**Intervenção:** telmisartan 80 mg/dia (n = 8542); ramipril 5 mg / dia nas primeiras 2 semanas, depois, 10 mg/dia (n = 8576) ou a combinação deles (n = 8502).

**Desfechos:** um ponto de término (*end point*) primário composto por morte cardiovascular (CV), infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) ou admissão hospitalar por ICC. Desfechos secundários incluíam um ponto de término composto por morte CV, IM ou AVC; morte por todas as causas e eventos adversos.

**Período de seguimento:** uma mediana de 56 meses.

**Seguimento dos pacientes:** 99,8% (análise pela intenção de tratar).

## RESULTADOS PRINCIPAIS

Para os pontos de término compostos e morte por todas as causas, telmisartan, ramipril e a terapia combinada não diferiram (tabela). O telmisartan levou a maior risco de sintomas de hipotensão, mas, levou a menos tosse do que o ramipril; a terapia combinada levou a maior risco de sintomas de hipotensão do que o ramipril (tabela).

## CONCLUSÃO

O telmisartan e o ramipril apresentam benefícios similares em pacientes com doença vascular ou diabetes de alto risco, mas a terapia combinada não trouxe benefícios adicionais e aumentou os efeitos adversos.

\*veja o glossário.

## RESUMIDO DE

**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**:1547–59.

**Correspondência para:** Dr S Yusuf, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada; yusufs@mcmaster.ca

**Fontes de financiamento:** Boehringer Ingelheim; Heart and Stroke Foundation of Ontario; Canadian Institutes of Health Research.

► Escores de impacto clínico: MI/atenção ambulatorial 7/7; CG/CF/Atenção primária 6/7; Cardiologia 6/7

Telmisartan (TST) ou combinação de TST mais ramipril (RMP) vRMP em pacientes com doença vascular ou diabetes de alto risco\*

	COMB	TST	RMP	Diferença† (IC 95%)	
Desfechos em uma mediana de 56 meses					
Ponto de término composto primário‡	16%	-	16%	0,2% (-1,2 a 1,3)	
Morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC	-	17%	16%	-0,2% (-1,5 a 1,0)	
Morte por todas as causas	14%	-	14%	-0,005% (-1,0 a 1,0)	
	-	14%	14%	0,1% (-1,0 a 1,3)	
	12%	-	12%	-0,8% (-1,9 a 0,2)	
	-	12%	12%	0,2% (-0,8 a 1,2)	
Tosse	-	1,1%	4,2%	74% (68 a 79)	RRR (IC) NNT (IC)
Sintomas de hipotensão	4,8%	-	1,7%	175% (128 a 231)	ARR (IC) NNL (IC)
	-	2,7%	1,7%	54% (26 a 89)	33 (28 a 40) 106 (72 a 198)

\*Abreviaturas definidas no glossário; RRR, ARR, NNT, NNH e IC calculados a partir dos dados no artigo. †Os critérios para não inferioridade foram atingidos, pois o limite superior do IC foi  $<1,13$ . ‡ morte CV (7,3% v 7,0% v 7,0%), IM (5,2% v 5,2% v 4,8%), AVC (4,4% v 4,3% v 4,7%), ou admissão hospitalar por ICC (3,9% v 4,6% v 4,1%).

O estudo HOPE, que foi um ponto de referência, estabeleceu o papel do inibidor da ECA ramipril para a redução de eventos CV em pacientes com doença vascular ou diabetes de alto risco.<sup>1</sup> Ao longo da última década, as drogas BRA demonstraram eficácia em pacientes com ICC.<sup>2</sup> O estudo ONTARGET com seu desenho grande, simples e eficiente com um esquema de randomização 2 x 2 ajudou simultaneamente a responder de maneira inequívoca a duas questões remanescentes centrais (isto é, um BRA é equivalente a um inibidor da ECA na redução de eventos CV em pacientes com doença vascular ou diabetes de alto risco e a combinação de um inibidor da ECA e um BRA traz benefícios adicionais). A rigo-

rosa margem de não inferioridade utilizada dá aos clínicos confiança para dizer agora que o telmisartan é igualmente eficaz ao ramipril com um perfil de tolerabilidade mais favorável.

De maneira interessante, uma pressão arterial média mais baixa no grupo de terapia combinada (uma redução maior do que 2,4/1,4 mm Hg) em comparação com o grupo de ramipril não conferiu qualquer redução adicional nos eventos CV. A mensagem final do estudo ONTARGET é que os médicos agora podem escolher entre um inibidor da ECA ou um BRA para prevenir eventos CV em pacientes com doença vascular ou diabetes de alto-risco. Esta escolha deve ser individualizada e feita com base no grau

de redução da pressão arterial, no custo e na tolerabilidade. O uso de terapia combinada para a redução do risco CV não é recomendada.

**Michael E Farkouh MD, MSc**  
**Sameer Bansilal MD, MS**  
Mount Sinai School of Medicine  
New York, New York, USA

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. *N Engl J Med* 2000; 342:145–53.  
2. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. *N Engl J Med* 2003;349:1893–906.