

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA E
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE E ADESÃO AO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM ANGINA ESTÁVEL EM RETIRADA DE NITRATO: EVIDÊNCIAS DE
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

ALUNA: KARINE FRANKE LEMOS

ORIENTADORA: ENEIDA REJANE RABELO DA SILVA
CO-ORIENTADORA: CARÍSI ANNE POLANCZYK

PORTO ALEGRE, 14 DE DEZEMBRO DE 2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA E
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE E ADESÃO AO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM ANGINA ESTÁVEL EM RETIRADA DE NITRATO: EVIDÊNCIAS DE
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

ALUNA: KARINE FRANKE LEMOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares *stricto sensu* da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

ORIENTADORA: ENEIDA REJANE RABELO DA SILVA
CO-ORIENTADORA: CARÍSI ANNE POLANCZYK

PORTO ALEGRE, 14 DE DEZEMBRO DE 2012.

FICHA CATALOGRÁFICA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 14/12/2012, pela Comissão Examinadora constituída por:

Dra. Karina de Oliveira Azzolin

Dra. Luciane Nascimento Cruz

Dr. Miguel Gus

CIP - Catalogação na Publicação

Franke Lemos, Karine
Qualidade de vida relacionada à saúde e adesão ao tratamento de pacientes com angina estável em retirada de nitrato: evidências de ensaio clínico randomizado / Karine Franke Lemos. -- 2012.
101 f.

Orientadora: Eneida Rejane Rabelo da Silva.
Coorientadora: Carísi Anne Polanczyk.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Angina estável. 2. Nitratos. 3. Qualidade de vida. 4. Adesão à medicação. I. Rabelo da Silva, Eneida Rejane, orient. II. Anne Polanczyk, Carísi, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, exemplo de dedicação e força.

Ao meu marido, meu grande amor.

AGRADECIMENTOS

A meu marido Jair Marinho da Costa Maciel pelo estímulo, carinho, companheirismo, paciência e compreensão nos momentos de ausência durante esta trajetória.

A meu pai Nelson César Araújo Lemos pelo apoio e incentivo para realização dos meus sonhos e conquistas.

À minha irmã Viviane Franke Lemos que sempre disponibilizou do seu tempo para me ajudar em todos os momentos desta jornada.

Ao meu irmão André Franke Lemos pelo carinho e estímulo a concretização dos meus sonhos.

Aos meus sogros Julieta Teresinha da Costa Maciel e Athanásio Maciel pelo carinho e colaboração sempre prestada.

A Erenilda Alves da Costa agradeço a amizade, confiança e entusiasmo sempre presente em nossos encontros.

À minha orientadora Dra. Eneida Rejane Rabelo da Silva, pela competência, incansável dedicação, confiança, oportunidade e incentivo na realização de novas pesquisas ao longo da minha trajetória profissional.

À minha coorientadora, Dra. Carísi Anne Polanczyk pela confiança e oportunidade de realizar este trabalho junto a sua equipe de pesquisadores.

À Dra. Letícia Ribeiro Weiss, pelo companheirismo, confiança e cumplicidade durante todas as etapas deste trabalho com agradáveis momentos de convivência.

À Dra. Mariana Vargas Furtado pela colaboração na randomização dos pacientes deste estudo, bem como, pelo carinho e dedicação prestado desde o primeiro encontro.

Ao Dr. José Luiz da Costa Vieira pelo empenho junto a sua equipe para a realização deste estudo.

Aos acadêmicos de medicina que contribuíram para a coleta e elaboração do banco de dados em especial Guilherme Nasi, Nicolas Peruzzo e Vinicius Mac Cord Lanes Baldino.

Ao enfermeiro e colega Márcio Neres pelo incentivo e colaboração para a conclusão desta etapa.

Aos enfermeiros e colegas Maristela Vargas Losekann, Marivana Piccinin Ferigolo, Sidnei Millidui, Roberta Davis, Sandra T. M. Siqueira, Tânia Regina Hartel e Vanêssa F. Teixeira pela amizade e apoio na realização deste estudo.

Aos demais colegas do Hospital Nossa Senhora da Conceição que estiveram ao meu lado com palavras de incentivo e carinho permanente.

Meu especial agradecimento a amiga e admirável profissional Clarice Inês K. Coruja que sempre torceu para a minha realização profissional.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a finalização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS.....	09
LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS.....	10
LISTA DE QUADRO.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	12
LISTA DE TABELAS.....	13
1 BASE TEÓRICA.....	14
1.1 Angina Estável.....	14
1.1.1 Tratamento da angina estável.....	16
1.1.2 Nitratos na angina estável.....	17
1.1.3 Estudos de retirada de nitrato.....	18
1.2 Qualidade de vida.....	19
1.2.1 Instrumentos de qualidade de vida relacionada à saúde.....	20
1.2.2 Estudos de qualidade de vida relacionada à saúde com uso de nitrato.....	21
1.3 Adesão ao tratamento.....	23
1.3.1 Métodos de avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso.....	24
1.3.2 Estudos para avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso.....	25
REFERÊNCIAS.....	27
2 RACIONAL DO ESTUDO.....	34
3 OBJETIVO.....	35
3.1 Objetivo geral.....	35
4 ARTIGO ORIGINAL.....	36
5 ARTIGO EM INGLÊS.....	61
ANEXOS E APÊNDICE.....	83
ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO ORIGINAL HOSPITAL DE	

CLINICAS DE PORTO ALEGRE	84
ANEXO 2 – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO ORIGINAL INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL.....	85
ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PROJETO ORIGINAL.....	86
APÊNDICE A - INSTRUMENTO COLETA DE DADOS.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

DAC – Doença Arterial Coronariana

DVC – Doenças Cardiovasculares

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

GEE – Equações de Estimativas Generalizadas

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

MMAS-8- Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de *Morisky*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PA – Pressão Arterial

QVRS – Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

SST – Supradesnível do Segmento ST

SUS – Sistema Único de Saúde

TEP – Tamanho de Efeito Padronizado

LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS

AMI – Acute Myocardial Infarct

BMI – Body Mass Index

CCS – Canadian Cardiovascular Society

ES – Effect Size

GC – Control Group

GEE – Generalized Estimating Equations

HRQoL – Health-Related Quality of Life

IG – Intervention Group

ISIS-4 – Fourth International Study of Infarct Survival

NSTEMI – Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction

NYHA – New York Heart Association

QOL – Quality of Life Questionnaire

RCT – Randomized Controlled Trials

SAQ – Seattle Angina Questionnaire

SF-36 – Short Form Life Health Survey Questionnaire

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

STEMI – ST Segment Elevation Myocardial Infarction

SD – Standard Deviation

LISTA DE QUADRO

Quadro 1. Graduação da angina estável de acordo com a classificação da CCS.....	15
--	----

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS EM PORTUGUÊS

Figura 1. Diagrama Consort.....	44
Figura 2. Avaliação dos escores com diferença significativa intragrupos nos domínios do SF-36 e SAQ ao longo do seguimento de quatro meses.....	49
Figura 3. Variação dos escores do domínio estado geral de saúde – SF-36 ao longo do seguimento de quatro meses.....	50
Figura 4. Avaliação da adesão ao tratamento ao longo do seguimento de quatro meses.....	51

FIGURAS EM INGLÊS

Figure 1. CONSORT flowchart.....	68
Figure 2. Evaluation of significantly different within-group scores for SF-36 domains and SAQ dimensions during four-month follow-up.....	73
Figure 3. Variation in SF-36 overall health status score during the 4-month follow-up.....	74
Figure 4. Treatment adherence during four months of follow-up.....	75

LISTA DE TABELAS

TABELAS EM PORTUGUÊS

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas basais da amostra.....46

Tabela 2. Comparação entre as médias dos escores dos domínios do SF-36 e SAQ na avaliação basal e final nos grupos de tratamento.....48

TABELAS EM INGLÊS

Table 1. Demographic and baseline clinical characteristics of the sample.....70

Table 2. Comparison between mean SF-36 and SAQ scores at different time points during the follow-up in the intervention and control groups.....72

1 BASE TEÓRICA

A base teórica deste estudo tem como alicerce aspectos relacionados à angina estável, sua sintomatologia e seu tratamento, bem como instrumentos para mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e adesão ao tratamento medicamentoso.

Desta forma, a revisão da literatura está dividida em três tópicos: angina estável, qualidade de vida relacionada à saúde e adesão ao tratamento.

1.1 Angina estável

As doenças cardiovasculares (DCV) são, atualmente, a principal causa de morte nos países industrializados e nos países em desenvolvimento. Dentre estas, a doença arterial coronariana (DAC) é a manifestação mais prevalente e está associada à alta mortalidade e morbidade ⁽¹⁾. Dados dos Estados Unidos mostram que aproximadamente 16,3 milhões de pessoas têm doença isquêmica do coração e, destes, cerca de 9 milhões evoluem para angina estável ⁽²⁾. No ano de 2011, no Brasil, as doenças isquêmicas do coração representaram aproximadamente 12,85% dos óbitos registrados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ⁽³⁾.

O crescente custo com internações por infarto agudo do miocárdio (IAM) registradas pelo SUS tem demandado a necessidade de políticas públicas; no ano de 2011, atingiram-se aproximadamente R\$ 200 milhões para 80.618 internações ⁽⁴⁾. As políticas públicas configuram-se em novos paradigmas de atendimento ao paciente com doença arterial coronariana ⁽⁵⁾, em que aspectos como eficácia no manejo desses pacientes, investimentos em prevenção e aspectos relacionados à qualidade de vida devem ser valorizados.

A doença arterial coronariana tem como manifestação principal a angina, definida como uma síndrome caracterizada por episódios de dor ou desconforto torácico localizados na mandíbula, epigástrico, ombro, dorso ou membros superiores, causados por isquemia miocárdica, tipicamente desencadeada ou agravada por esforço físico ou, eventualmente, estresse emocional. Os sintomas são

aliviados com o repouso ou uso de nitratos. Tipicamente, o episódio de angina dura alguns minutos e melhora ou é aliviado por meio de repouso, com ou sem o uso de vasodilatadores. A angina usualmente acomete portadores de DAC com comprometimento de, pelo menos, uma artéria epicárdica ^(6,7).

A angina estável é classificada em quatro classes, propostas pela *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), as quais permitem quantificar a resposta à terapia.

Quadro 1. Graduação da angina estável de acordo com a classificação da CCS, 1976.

Classe I: Atividade física habitual, como caminhar, subir escadas, não provoca angina. Angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos.
Classe II: Discreta limitação para atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar em aclives, caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio, ou no vento, ou sob estresse emocional, ou apenas durante poucas horas após o despertar. A angina ocorre após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escada em condições normais.
Classe III: Limitação com atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escada.
Classe IV: Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem desconforto – os sintomas anginosos podem estar presentes no repouso.

Fonte: Diretriz Brasileira de Angina Estável, 2004.

Para a identificação da dor torácica de origem isquêmica, é necessário realizar o levantamento de uma história clínica com antecedentes familiares de DAC precoce (< 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres), com detalhada descrição dos sintomas, além de um exame físico completo e pesquisa dos fatores de risco relacionados ⁽⁸⁾. Em 2004, um estudo delineado para avaliar a importância dos fatores de risco para DAC ao redor do mundo estabeleceu nove fatores de risco que

explicaram mais de 90% do risco atribuível para IAM. Entre esses fatores estão a dislipidemia, o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes, a obesidade central, os fatores psicossociais, os hábitos alimentares, o sedentarismo e o consumo de álcool. O tabagismo e a dislipidemia compreenderam mais de dois terços desse risco⁽⁹⁾. Por isso, é relevante que os fatores de risco sejam identificados e precocemente tratados como parte de uma estratégia de prevenção secundária em pacientes com DAC.

Outro aspecto fundamental é a intervenção medicamentosa precoce nos pacientes com DAC a fim de reduzir a morbidade e mortalidade e, assim, proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes.

1.1.1 Tratamento da angina estável

O manejo contemporâneo da angina estável deve contemplar a identificação e tratamento das doenças associadas que possam precipitar ou agravar o quadro de angina, a redução dos fatores de risco para DAC, a aplicação de medidas não farmacológicas, tais como alteração no estilo de vida (não fumar, prática regular de exercícios físicos e reeducação alimentar) e o tratamento clínico medicamentoso⁽⁶⁾.

Dois são os objetivos fundamentais a serem alcançados com o tratamento farmacológico: 1) melhorar o prognóstico, prevenindo IAM e morte súbita; 2) melhorar a qualidade de vida, reduzindo sintomas⁽¹⁰⁾.

A Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia para o manejo da angina estável aponta que o tratamento medicamentoso possui comprovado impacto na redução da mortalidade e na melhora da qualidade de vida, associando várias classes de medicamentos⁽⁷⁾.

Quanto à terapêutica medicamentosa, os antiagregantes plaquetários, hipolipemiantes, em especial as estatinas, bloqueadores betadrenérgicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina-I reduzem a incidência de IAM e aumentam a sobrevida^(8,11). Os nitratos, antagonistas dos canais de cálcio e trimetazidina reduzem os sintomas e os episódios de isquemia miocárdica^(7,8).

Uma meta-análise realizada para comparar a eficácia relativa e tolerabilidade do tratamento com betabloqueadores, antagonista dos canais de cálcio e nitratos de longa ação em pacientes com angina estável demonstrou que não houve diferença significativa entre betabloqueadores e antagonistas dos canais de cálcio, e que houve 0,31 (95% IC 0,00 - 0,62; P=0,05) menos episódios de angina por semana com uso de betabloqueadores do que com antagonistas dos canais de cálcio. Os betabloqueadores apresentaram efeitos adversos menores que os antagonistas dos canais de cálcio (OR, 0,72, 95% IC, 0,60 - 0,86; P<0,001). Essa revisão sugere que betabloqueadores proporcionam uma equivalente redução da angina e podem reduzir as taxas de efeitos adversos comparados com antagonistas dos canais de cálcio ou nitratos de longa ação. Contudo, essa revisão incluiu poucos ensaios clínicos comparando nitratos, antagonistas dos canais de cálcio e betabloqueadores, o que inviabiliza conclusões definitivas sobre a eficácia relativa dessas terapias ⁽¹²⁾.

Com base nessa evidência de comparação da eficácia e tolerabilidade das medicações antianginosas no tratamento de pacientes com angina estável, fica claro que os nitratos produzem muitas reações adversas, o que pode interferir no efeito benéfico do tratamento a longo prazo.

1.1.2 Nitratos na angina estável

Os nitratos são agentes vasodilatadores de ação independente do endotélio e produzem seus efeitos benéficos através de um aumento na perfusão miocárdica, diminuição na demanda de oxigênio do miocárdio, vasodilatação periférica e redução na pré-carga e vasodilatação das artérias epicárdicas do coração ⁽¹³⁾.

O tratamento crônico da angina estável com nitratos de longa e curta ação é uma opção terapêutica muito praticada. Seu uso melhora a tolerância aos exercícios físicos, aumentando o tempo para início da angina aos esforços e prolonga o tempo até o aparecimento de depressão do segmento ST observado em exames de teste ergométrico ^(13,14). Somada a isso, a utilização desse fármaco reduz a frequência e gravidade das crises de dor anginosa; entretanto, não apresenta efeito comprovado na diminuição de mortalidade ⁽¹⁵⁾. Porém, o uso crônico pode levar à tolerância ao medicamento, com

eventos adversos como sintomas dispépticos e, mais frequentemente, cefaleia ^(7,16). Além disso, o uso de nitratos limita a utilização concomitante de certos fármacos como, por exemplo, o sildenafil, usado na terapia de disfunções eréteis, muito prevalentes em homens com DAC ⁽¹⁷⁾.

Diante do exposto, para obter respostas a inúmeras dúvidas sobre os efeitos do uso de nitrato fixo em pacientes com angina estável é necessária a condução de ensaios clínicos que possam avaliar a eficácia e tolerabilidade desses fármacos durante sua retirada.

1.1.3 Estudos de retirada de nitrato

Poucos ensaios clínicos foram conduzidos para avaliar a retirada de nitrato em pacientes com angina estável. Dois estudos publicados no início da década de 90, realizados no cenário internacional com seguimento de até seis semanas, demonstraram que os nitratos não modificaram a morbidade e mortalidade de pacientes após IAM ^(18,19). Posteriormente, *Martsevich* e colaboradores propuseram avaliar os efeitos da retirada abrupta de nitrato em pacientes com angina estável, demonstrando apenas uma tendência de diminuição da tolerância ao exercício ⁽²⁰⁾. Da mesma forma, *George* e colaboradores, em 2003, verificaram que o uso de nitrato pode ser seguramente descontinuado em pacientes livres de angina e hemodinamicamente estáveis. No estudo proposto por esses pesquisadores, foi avaliada em duas semanas de acompanhamento a recorrência de angina após a suspensão de nitrato. Os resultados indicaram que não houve diferença significativa com relação aos sintomas da angina entre o grupo controle (nitrato) e o grupo intervenção (retirada de nitrato) ⁽²¹⁾.

No entanto, uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) publicada em 2011 para avaliar os efeitos dos nitratos na angina estável demonstrou que a administração prolongada de nitratos foi benéfica para a profilaxia da angina e melhor desempenho físico, mas não houve diferença na qualidade de vida ⁽²²⁾.

Apesar dos ensaios clínicos conduzidos até o momento, ainda existe uma lacuna de evidências em relação ao tratamento de nitrato em pacientes com angina estável. Não há consenso,

principalmente pelo fato de os estudos conduzidos até o momento terem pouco tempo de seguimento para avaliar mudanças significativas, em especial, na qualidade de vida desses pacientes.

1.2 Qualidade de vida

O conceito de qualidade de vida é complexo, ambíguo, lato, volúvel e difere de cultura para cultura, de época para época, de indivíduo para indivíduo e até num mesmo indivíduo se modifica no decorrer do tempo. O que hoje é boa qualidade de vida pode não ter sido ontem e poderá não ser daqui a algum tempo ⁽²³⁾.

A expressão “qualidade de vida” foi usada pela primeira vez, referindo-se a termos econômicos, pelo presidente dos Estados Unidos *Lyndon Johnson*, em 1964: “Os objetivos não podem ser medidos através do balanço dos bancos. Eles só podem ser medidos através da qualidade de vida que proporcionam às pessoas” ⁽²⁴⁾.

O interesse em conceitos de “qualidade de vida” foi crescente com o passar do tempo. Na década de 90 pesquisadores concluíram que a definição de qualidade de vida em saúde não estava clara, apesar de existirem muitas definições e cada vez mais instrumentos para avaliá-la. Dados de um estudo realizado no final dos anos 90 identificaram 446 instrumentos de avaliação de qualidade de vida em 70 anos, dos quais 322 apareceram na literatura a partir dos anos 80 ⁽²⁵⁾. Esses dados reforçam o empenho na construção e validação de instrumentos objetivando mensurar essa importante variável.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a qualidade de vida como “a percepção que o indivíduo tem da sua posição na vida, no contexto da cultura e do sistema de valores nos quais ele vive, e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. É um conceito subjetivo, multidimensional, e inclui elementos de avaliação tanto positivos quanto negativos ⁽²⁴⁾.

Qualidade de vida relacionada à saúde (“*Health-related quality of life*”) e Estado subjetivo de saúde (“*Subjective health status*”) são conceitos afins centrados na avaliação subjetiva do paciente, mas necessariamente ligados ao impacto do estado de saúde sobre a capacidade do indivíduo viver

plenamente. Para *Bullinger* e colaboradores, o termo qualidade de vida é mais geral e inclui uma variedade potencial maior de condições que podem afetar a percepção do indivíduo, seus sentimentos e comportamentos relacionados com seu funcionamento diário, incluindo, mas não se limitando à sua condição de saúde e às intervenções médicas ⁽²⁶⁾.

Os estudos das medidas de qualidade de vida podem ter dois propósitos: identificar diferenças na qualidade de vida de pessoas de um determinado grupo populacional ou identificar diferenças na qualidade de vida de uma mesma pessoa ao longo do tempo ⁽²⁷⁾.

1.2.1 Instrumentos de qualidade de vida relacionada à saúde

Instrumentos destinados a medir a QVRS podem ser divididos em duas categorias: genérico ou específico. Os instrumentos genéricos têm o potencial de fornecer uma ampla avaliação do estado de saúde, tais como efeitos colaterais, e ainda apontar efeitos de comorbidade sobre a saúde. A principal característica dos instrumentos denominados genéricos é a de que esses podem ser usados para uma ampla gama de condições, assim como para a população em geral, permitindo comparações entre grupos de pacientes com diferentes condições. Os instrumentos específicos são projetados para avaliar a qualidade de vida de pacientes em condições específicas de doença ⁽²⁸⁾.

O *Short Form Life Health Survey Questionnaire* (SF-36) é um questionário genérico utilizado para avaliar a QVRS, muito disseminado e validado em diferentes contextos ⁽²⁸⁾, inclusive no Brasil ⁽²⁹⁾.

O SF-36 é composto de 36 itens que avaliam oito domínios de saúde: capacidade funcional (10 itens); aspectos físicos (4 itens); dor (2 itens); estado geral de saúde (5 itens); vitalidade (4 itens); aspectos sociais (2 itens); aspectos emocionais (3 itens); saúde mental (5 itens); e finalmente, um único item, no qual a saúde atual é comparada à de um ano atrás. O questionário avalia tanto aspectos negativos de saúde (doença ou enfermidade) como aspectos positivos (bem-estar). Os dados são avaliados a partir da transformação das respostas em escores, escala de 0 a 100, de cada domínio, não

havendo um único valor que resuma toda a avaliação, resultando em um estado geral de saúde, quanto maior o escore melhor a QVRS ⁽²⁷⁻²⁹⁾.

O *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) é um questionário específico e validado em pacientes com angina, composto de 19 itens que são agrupados em 5 domínios distintos: limitação física (9 itens); estabilidade da angina (1 item); frequência da angina e uso de medicações (2 itens), satisfação com o tratamento e com as explicações do médico (4 itens) e percepção da doença (3 itens). Os escores de cada domínio são somados e o resultado transformado em um valor de uma escala de 0 a 100, quanto maior melhor a QVRS. Como cada escala monitora uma única dimensão da doença coronariana, não é produzido um escore geral ^(27,28).

Inúmeros instrumentos já foram descritos para avaliar QVRS em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. A avaliação do estado de saúde por questionários genéricos e específicos é uma metodologia frequentemente utilizada e têm assumido um papel de destaque em ensaios clínicos ^(29,30).

1.2.2 Estudos de qualidade de vida relacionada à saúde com uso de nitrato

No fim da década de 80, *Fletcher* e colaboradores conduziram um ECR com 427 homens com angina estável para testar nitroglicerina transdérmica *versus* placebo com duas semanas de acompanhamento. Nesse estudo, o nitrato não demonstrou vantagem sobre o placebo em termos de eficácia (sintomas de angina e consumo de nitrato sublingual) e qualidade de vida. No entanto, pacientes em uso de nitrato relataram cefaleia mais frequente do que os pacientes em uso de placebo ⁽³¹⁾.

Juhani e colaboradores propuseram comparar a eficácia e a segurança da terapia com nitrato contínuo *versus* intermitente em 85 pacientes com angina estável durante 12 semanas de seguimento. Observou-se que os pacientes do grupo terapia intermitente apresentaram menos episódios isquêmicos no *Holter* do que os pacientes em terapia contínua, mas não houve diferença significativa na qualidade de vida. Este estudo sugere que a terapia intermitente com nitrato transdérmico é superior à terapia contínua ⁽³²⁾.

No fim da década de 90, a fim de trazer novas evidências do uso crônico de nitrato na qualidade de vida de pacientes com angina estável, um grupo holandês realizou um *crossover* que avaliou 453 pacientes acompanhados durante três meses com doses de nitrato de 50 mg e 100 mg de liberação lenta. Os desfechos avaliados foram tempo de sintomas de angina e qualidade de vida. Os resultados indicaram que doses de 100 mg diária contribuíram para uma melhora na classe funcional da angina estável, conforme classificação da *New York Heart Association* (NYHA), e doses de 50 mg diária produziram menos efeitos adversos. Além disso, os pacientes que receberam doses de 100 mg apresentaram escores superiores de qualidade de vida, especialmente nos domínios de mobilidade e de satisfação de vida ⁽³³⁾.

Posteriormente esse mesmo grupo avaliou os fatores que influenciam na eficácia da terapêutica do nitrato em uma amostra de 1.350 pacientes com angina estável, utilizando questionários de qualidade de vida. Verificou-se que pacientes com classe funcional NYHA I e II tiveram menor benefício do uso de nitrato, 50mg liberação lenta, em comparação aos pacientes com classe III e IV ($P=0,02$). Os pacientes obesos, bem como os hipertensos, tiveram menor benefício ($P=0,04$ e $P=0,02$) e os fumantes tenderam a se beneficiar menos ($P=0,08$). Em contraste, os hipercolesterolêmicos e os diabéticos apresentaram melhor benefício com uso de nitrato liberação lenta ($P=0,03$ e $P=0,05$) em relação à qualidade de vida. Os dados levaram os autores a concluir que pacientes com DAC e diabetes ou hipercolesterolemia constituem uma categoria especial propensa à disfunção endotelial precoce e, portanto, a terapia com nitrato pode beneficiar esses pacientes. Porém, os autores sugerem que os dados precisam ser confirmados por novas pesquisas ⁽³⁴⁾. Os autores desse estudo não mencionaram a adesão ao tratamento medicamentoso.

A adesão é particularmente importante para pacientes crônicos, principalmente em uso de fármacos que produzem variados efeitos adversos. A ocorrência de efeitos adversos decorrentes do uso de medicamentos pode ser um fator a interferir na qualidade de vida dos pacientes. É nesse contexto que existe a necessidade da avaliação conjunta da QVRS por meio de instrumentos validados e da adesão ao tratamento medicamentoso.

1.3 Adesão ao tratamento

Mudanças no estilo de vida e adesão ao tratamento são essenciais para melhorar o prognóstico nas doenças crônicas ⁽³⁵⁾. Muitos pesquisadores relacionam adesão ao tratamento com adesão à medicação. O termo adesão se refere a numerosos outros comportamentos inerentes à saúde que vão além do simples seguimento da prescrição de medicamentos, mas outros aspectos referentes à saúde, que incluem os fatores socioeconômicos, além dos aspectos relacionados ao tratamento, paciente e à própria doença ⁽³⁶⁾.

Dados de estudos mostram que a adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes com doença crônica, em especial a hipertensão arterial sistêmica (HAS), está estimada entre 50% e 70% ⁽³⁷⁾, e a importância de melhorar a adesão das terapias a longo prazo foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), relatando que a baixa adesão é um problema mundial ⁽³⁸⁾.

A adesão foi definida no final da década de 70 como o grau em que o comportamento de uma pessoa corresponde e concorda com a orientação de um médico ou profissional de saúde ⁽³⁶⁾. Anos depois, a OMS propôs um conceito de adesão que atribui um papel mais ativo ao paciente, tanto no planejamento quanto na execução do seu tratamento. O conceito de adesão é definido atualmente como a extensão com a qual o comportamento de uma pessoa tomando medicação, seguindo uma dieta e/ou executando mudanças no estilo de vida corresponde às orientações acordadas com a equipe de saúde. Desta forma a adesão engloba numerosos comportamentos relacionados à saúde, que vão além de tomar a medicação prescrita ⁽³⁸⁾.

A adesão inadequada aos regimes medicamentosos representa substancial agravamento da doença, morte e aumento dos custos com a saúde ⁽³⁹⁾. Participantes de ensaios clínicos que não seguem o regime medicamentoso ou regime de placebo têm um pior prognóstico que sujeitos aderentes à medicação nos mesmos grupos de tratamento. A adesão ao tratamento medicamentoso ou regime de placebo prevê melhores resultados. Assim, torna-se relevante que dados de adesão ao tratamento sejam considerados parte essencial de ensaios clínicos ^(40,41).

Um estudo realizado no Brasil para avaliar os motivos da má adesão ao tratamento medicamentoso dos pacientes com hipertensão verificou que 89% dos indivíduos referiam baixa adesão devido ao alto custo, 67% por ter de tomar várias vezes ao dia e 54% devido aos efeitos indesejáveis; em relação à doença, 50% referiram desconhecimento da gravidade e 36% ausência de sintomas; quanto a conhecimentos e crenças, 83% só tomavam o medicamento quando a pressão estava alta, 80% referiram não cuidar da saúde, 75% esqueciam-se de tomar os medicamentos, 70% desconheciam a cronicidade e as complicações da doença; e quanto à relação médico-paciente, 51% citaram falta de convencimento para tratar a doença, e 20% relacionamento inadequado ⁽³⁸⁾. Esses dados indicam que a baixa adesão ao tratamento abrange diferentes dimensões como fatores relacionados ao paciente, ao tratamento e à doença, socioeconômicos e ao sistema e equipe de saúde. Uma abordagem multidisciplinar pode facilitar a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, aumentar seu controle ⁽³⁹⁾.

1.3.1 Métodos de avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso

Não há consenso nas evidências sobre um método de aferição da adesão ao tratamento que possa ser tomado como padrão-ouro ⁽⁴⁰⁾. Em geral, dispomos de vários métodos de mensuração da adesão. Os métodos diretos incluem a medição das concentrações de uma droga ou seus metabolitos na urina ou no sangue, ou medição de um marcador biológico no sangue; os métodos indiretos que são o monitoramento eletrônico de doses, a contagem manual de comprimidos, aplicação de um questionário estruturado, número de receitas médicas, medição de marcadores fisiológicos (reação do paciente), diário de medicação e avaliação da resposta clínica. Os métodos diretos são caros e complexos para os prestadores de cuidados de saúde ⁽⁴¹⁾. Os questionários estruturados são largamente utilizados para medir não adesão por sua facilidade operacional e baixo custo ⁽⁴²⁾. Assim, recomenda-se o uso combinado de métodos para melhorar a acurácia ⁽⁴⁰⁾.

Com a finalidade de contornar algumas dessas dificuldades e, sobretudo, com o objetivo de criar um método que, oferecendo boas qualidades psicométricas, permitisse ao mesmo tempo uma

aplicação extensiva, regular e que se adaptasse facilmente a qualquer contexto clínico, *Morisky* e colaboradores desenvolveram um questionário de quatro itens para avaliar a adesão. Segundo os autores, a originalidade desta escala, relativamente a outras formas de medidas relatadas pelo paciente, reside fundamentalmente na construção das questões pela negativa, em que a resposta “não” significa adesão ⁽⁴³⁾.

A contagem manual de comprimidos é a alternativa mais fácil e econômica; é também utilizada para estimar as doses de medicação consumidas a partir do cálculo do número de comprimidos consumidos dividido pelo número de comprimidos prescritos e obter a taxa de adesão. Considera-se não aderente o indivíduo que consumir menos que 80% ou mais que 120% da dose prescrita ⁽⁴⁴⁾.

O método mais comum utilizado para medir a adesão é a contagem do número de comprimidos que se mantêm, em frasco, com o paciente. Embora a simplicidade e a natureza desse método empírico seja atraente para muitos pesquisadores, essa estratégia é sujeita a muitos problemas, pois os pacientes podem mudar medicamentos entre frascos e até mesmo descartar pílulas antes das visitas. Esse método também é limitado por não fornecer quaisquer informações sobre a tomada da medicação, como omissão da medicação, dose, entre outros ⁽⁴¹⁾. Esses dados afirmam a necessidade de se utilizar mais de um método para avaliar a adesão medicamentosa dos pacientes.

1.3.2 Estudos para avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso

Shalansky e colaboradores avaliaram 377 pacientes cardiopatas em tratamento medicamentoso com estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina, com a escala de *Morisky* como ferramenta de identificação de pacientes não aderentes. Os autores identificaram que 49 (13%) dos pacientes foram classificados como não aderentes na contagem de medicação, ou seja, adesão foi inferior a 80% dos comprimidos prescritos para o período. No entanto, apenas 12 (3%) pacientes tiveram escore de *Morisky* sugerindo uma alta probabilidade de não adesão. Enquanto a pontuação *Morisky* foi um preditor significativo independente de não adesão por análise multivariada, não

houve limiar ou questão individual que tenha rendido alta sensibilidade concorrente e valores preditivos positivos para identificar pacientes não aderentes. Conforme os autores, esses resultados foram provavelmente influenciados pela baixa taxa de não adesão nesse grupo de pacientes ⁽⁴⁵⁾.

Um estudo transversal publicado no Brasil em 2012 avaliou a relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de *Morisky* (MMAS-8) e o controle da pressão arterial em 223 pacientes hipertensos. Verificou-se que a prevalência da adesão terapêutica foi de 19,7%, enquanto 34% apresentaram pressão arterial (PA) controlada (<140/90 mmHg). Os pacientes aderentes se revelaram mais propensos a ter a pressão arterial sob controle do que aqueles que atingiram valores médios ou baixos no escore de adesão. Dessa forma, o MMAS-8 apresentou associação significativa com o controle da PA (P=0,001). Os autores consideraram que o uso de escalas de autorrelato relacionadas com a PA é uma medida simples e de baixo custo para auxiliar o atendimento clínico de pacientes com hipertensão ⁽⁴⁶⁾.

No âmbito da angina estável, um estudo aberto conduzido, *Kardas*, comparou uma dose *versus* duas doses diárias de nitrato oral em pacientes com angina estável e verificou que os pacientes com uma dose diária de nitrato apresentaram melhor adesão ao tratamento. No entanto, na contagem de comprimidos não ocorreu diferença significativa entre os grupos; segundo o autor, o método eletrônico utilizado mostrou-se falho, pois os pacientes desprezavam a medicação antes da consulta de avaliação ⁽⁴⁷⁾.

Sabe-se que a adesão é fundamental para o sucesso da terapia instituída, principalmente ao avaliarmos grupos diferentes de tratamento. Assim, surge a necessidade de testar essa intervenção em pacientes com angina estável na retirada de nitrato com avaliação conjunta da qualidade de vida relacionada à saúde.

REFERENCIAS

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistente ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd_Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:2-220.
3. Ministério da Saúde Brasil. Datasus. [internet]. Informações de saúde, epidemiologia e morbidade. Taxa de mortalidade. Segundo lista CID-10: infarto agudo do miocárdio [acesso em 2012 set 7]. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>.
4. Ministério da Saúde Brasil. Datasus. [internet]. Informações de saúde, epidemiologia e morbidade. Internações e valor serviços hospitalares Segundo lista morb CID-10: infarto agudo do miocárdio [acesso em 2012 set 10]. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>.
5. Souza JS, Manfroi WC, Polanczyk CA. Teste ergométrico imediato em pacientes com dor torácica na sala de emergência. *Arq Bras Cardiol* 2002;79(1):91-6.
6. Nobre F, Serrano Jr CV. Tratado de cardiologia. Ed Manole 2005. p 595.
7. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006:1-63.

8. Guimarães JI, César LA, Mansur AP e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes de doenças coronárias crônicas: angina estável. *Arq Bras Cardiol* 2004;83(supl.2):1-65.
9. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
10. Andrade JP, Gravina CF, Rosa RF e cols. II Diretrizes em cardiogeriatría da sociedade brasileira de cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(3 supl.2):1-112.
11. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurse Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:354-471.
12. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281(20):1927-36.
13. Morton W. Nitrate therapy in stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1988; 318:119.
14. DeMots H, Glasser SP. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:786-93.

15. Thadani U. Oral nitrates: more than symptomatic therapy in coronary artery disease? *Cardiovasc Drug Ther* 1997;11:213.
16. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med*. 1998;338(8):520-31.
17. Cheitlin MD, Hutter AMJ, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document: use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease: American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:273.
18. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345:669–85.
19. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction; gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. *Lancet* 1994;343:1115–22.
20. Martsevich SY, Koutishenko N, Metelitsa VI. Withdrawal effects of antianginal therapy: comparison of isosorbide dinitrate and nifedipine. *Int J Cardiol* 1998;64:137-44.
21. George J, Kitzis I, Zandorf D, Golovner M. Safety of nitrate withdrawal in angina-free and hemodynamically stable patients with coronary artery disease. *Chest* 2003;124:1652-7.
22. Wei J, Wu T, Yang O, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;146:4-12.

23. Leal, CM. Reavaliar o conceito de qualidade de vida [Dissertação de mestrado]. Portugal: Universidade dos Açores, 2008.
24. Fleck MP, Leal OF, Louzada S, et al. Desenvolvimento da versão em português do instrument de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr* 1999; 21(1): 19-28.
25. Costa NS. Qualidade de vida dos portadores de câncer de cabeça e pescoço [Tese de doutorado]. Brasil: Instituto de Psicologia, Universidade de Brasília, 2002.
26. Bullinger M, Anderson R, Cella D. Developing and evaluating cross-cultural instruments from minimum requirements to optimal models. *Qual Life Res* 1993;118:622-9.
27. Franzen E. Qualidade de vida de pacientes com cardiopatia isquêmica: validação de instrumentos para população brasileira [Dissertação de mestrado]. Brasil: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.
28. Dempster M, Donnelly M. Measuring the health related quality of life of people with ischaemic heart disease. *Heart* 2000;83(6):641-4.
29. Ciconelli R, Ferraz M, Santos W, Meirão I, Quaresma M. Tradução para a língua português e validação de questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39(3):144-50.
30. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):333-41.

31. Fletcher A, McLoone P, Bulpitt C. Quality of life on angina therapy: a randomized controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate against placebo. *Lancet* 1988;332:4-8.
32. Juhani KM, Wahl M, Wiklund I, et al. Acute and long-term effects on myocardial ischemia of intermittent and continuous transdermal nitrate therapy in stable angina. *Am J Cardiol* 1992;69:1525-32.
33. Spertus JA, Dewhurst T, Dougherty CM, Nichol P. Testing the effectiveness of converting patients to long-acting antianginal medications: the quality of life in angina research trial (QUART). *Am Heart J* 2001;141(4):550 -8.
34. Jansen R, Niemeyer MG, Cleophas TJ, Zwinderman AH. Factors influencing efficacy of nitrate therapy for stable angina pectoris: a multiple linear regression analysis. *Angiology* 2000;51(12):1007-12.
35. Oigman W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Hipertens* 2006;13:30-4.
36. Haynes RB. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press, 1979.
37. Psaty BM, Koepsell TD, Yanez ND, et al. Temporal patterns of antihypertensive medication use among older adults, 1989 through 1992: an effect of the major clinical trials on clinical practice? *JAMA* 1995;273:1436-38.

38. Mion Jr D, Pierin AMG. Causas de baixa adesão ao tratamento e o perfil de pacientes hipertensos. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão 5, São Paulo, 1996. Anais, p.120.
39. Pierin AM, Strelec MA, Mion Jr D. O desafio do controle da hipertensão arterial e a adesão ao tratamento. In: Pierin AMG. Hipertensão arterial: uma proposta para o cuidar. São Paulo: Ed. Manole; 2004.p.275-89.
40. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization [acesso em 2012 out 04]. Disponível em http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.
41. Osterberg L, Blaschke T. Drug therapy: adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
42. Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence JB. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care* 2004; 42(7):649-52.
43. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported. Measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24(1):67-74.
44. Helena ETS, Nemes MIB, Neto JE. Desenvolvimento e validação de um questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev Saúde Pública* 2008;42(4):764-7.
45. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother* 2004;38(9):1363-8.

46. Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJ, Junior DP. Relação entre a escala de adesão terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) e o controle da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2012;99(1):649-58.
47. Kardas P. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris. COMPASS Investigators. *Am J Cardiol* 2004;94:213-15.

2 RACIONAL DO ESTUDO

Apesar dos avanços no tratamento de pacientes com angina estável, o uso de nitrato fixo ainda gera dúvidas no que tange à tolerância medicamentosa e benefícios na QVRS desses indivíduos.

O uso de nitratos em pacientes com angina estável é recomendado pelas diretrizes atuais como fármaco para reduzir os sintomas e a isquemia miocárdica. Contudo, as reações adversas produzidas por essa medicação podem não só alterar a QVRS, mas também a adesão adequada ao tratamento de pacientes com angina estável CCS I ou II.

Há mais de 30 anos estudos vêm sendo conduzidos para avaliar os efeitos dos nitratos na angina estável. O artigo mais recente sobre o tema foi uma revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2011, que demonstrou que o uso de nitrato foi benéfico para a profilaxia da angina e melhora no desempenho físico; porém, não teve diferença significativa na qualidade de vida. Os dados também indicaram melhora no desempenho do exercício com regime contínuo de baixas doses em comparação com altas doses de nitrato. Contudo, o regime intermitente e as doses elevadas de nitratos foram mais eficazes.

Nessa revisão, a qualidade de vida foi analisada por apenas dois estudos, um para avaliação da retirada de nitrato e o outro para verificar a qualidade de vida em diferentes regimes terapêuticos de nitrato. A adesão não foi verificada em nenhum destes estudos.

Observa-se também que as evidências publicadas até o momento de retirada de nitrato com análise de qualidade de vida foram planejadas com acompanhamento reduzido, tempo inferior a 12 semanas, talvez insuficiente para identificar diferenças relevantes na qualidade de vida destes pacientes.

Nesse contexto, o nosso estudo torna-se relevante para a prática clínica, uma vez que verificamos a QVRS e adesão ao tratamento de pacientes com angina estável, CCSI e II, na retirada de nitrato fixo, principalmente pela escassez de estudos que avaliam os efeitos deste fármaco nesta classe de pacientes.

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Artigo original

Comparar a qualidade de vida relacionada à saúde e adesão ao tratamento em grupos de pacientes com angina estável em retirada e manutenção de nitrato.

4 ARTIGO ORIGINAL**EFEITO DA RETIRADA DE NITRATO NA QUALIDADE DE VIDA E ADESÃO AO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM ANGINA ESTÁVEL: EVIDÊNCIAS DE ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

**Karine Franke Lemos¹, Eneida Rejane Rabelo^{1,2,3}, Letícia Weiss Ribeiro¹, Luciane Nascimento
Cruz², Carisi Anne Polanczyk^{1,2}**

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – Brasil

²Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Serviço de Cardiologia – Porto Alegre – Brasil

³Escola de Enfermagem – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – Brasil

Endereço para correspondência:

Eneida R. Rabelo RN, ScD

Escola de Enfermagem da UFRGS

Rua São Manoel, 963 – Santa Cecília

CEP: 90620-110 - Porto Alegre-RS, Brasil

E-mail: eneidarabelo@gmail.com; esilva@hcpa.ufrgs.br

RESUMO

Introdução: O tratamento com nitrato fixo em pacientes com angina estável é comum na prática clínica. Contudo, os eventos adversos podem interferir na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e adesão ao tratamento medicamentoso. O objetivo do estudo foi comparar a QVRS e adesão ao tratamento em grupos de pacientes com angina estável em retirada e manutenção de nitrato.

Métodos: Ensaio clínico randomizado conduzido com pacientes com angina estável em dois grupos: intervenção com retirada de nitrato e introdução de placebo e controle com manutenção de nitrato.

Ambos os grupos receberam três avaliações: basal, 30 dias e 120 dias no período de quatro meses. A

QVRS foi mensurada pelo *Short Form Health Survey* (SF-36) e *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ),

e a adesão foi aferida pela escala de *Morisky* e contagem de comprimidos. **Resultados:** 105 pacientes

foram randomizados (51: placebo e 54: nitrato). Após quatro meses, observou-se maiores escores nos

domínios de dor (63 \pm 19; 67 \pm 23; 72 \pm 24; P=0,004) e aspecto social (87 \pm 19; 91 \pm 21; 91 \pm 19; P=0,002)

do SF-36 e no escore de limitação física (74 \pm 11; 78 \pm 10; 78 \pm 8; P=0,006) do SAQ no grupo nitrato, e

redução do escore de estabilidade da angina (81 \pm 19; 72 \pm 20; 72 \pm 24; P=0,031) no grupo placebo.

Contudo, o tamanho de efeito foi igual ou inferior a 0,42 nesses domínios. A adesão aferida no final

entre os grupos foi significativamente maior no grupo intervenção (94% vs 80%; P=0,041) com a

escala de *Morisky*, mas não houve diferença entre os grupos na contagem da medicação. **Conclusão:**

Pacientes com angina estável em uso de nitrato em comparação aos pacientes com uso de placebo não

tiveram comprometimento clinicamente relevante da QVRS, porém demonstraram pior adesão ao

tratamento na escala de *Morisky*.

Descritores: Angina estável; nitratos; qualidade de vida; adesão à medicação.

INTRODUÇÃO

Diretrizes recomendam o uso de inúmeros fármacos para o tratamento de pacientes com angina estável ⁽¹⁻³⁾. Na prática clínica, o mais comumente observado é uma combinação de agentes antianginosos, usualmente incluindo os nitratos fixos na tentativa de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, o que nem sempre é atingido com sucesso ⁽⁴⁾. A utilização deste fármaco reduz a frequência e gravidade das crises de dor anginosa ⁽⁵⁾. Eventos adversos observados com o uso crônico de nitratos por via oral – como, por exemplo, o desenvolvimento de tolerância à medicação, além de sintomas dispépticos e, mais frequentemente, cefaleia – comprometem a qualidade de vida e, conseqüentemente, a adesão ao uso dessa medicação ^(2,6).

Não existem evidências de que o nitrato altere a sobrevida ou a ocorrência de eventos cardíacos maiores. Ensaio clínico randomizado (ECR) mostraram que os nitratos não modificaram a morbidade e mortalidade de pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM) ^(7,8). No estudo *Fourth International Study of Infarct Survival* (ISIS-4), desenvolvido com 58.050 pacientes, não houve diferença entre os grupos nitrato e placebo em relação à mortalidade ⁽⁷⁾. Resultados semelhantes foram demonstrados por um grupo italiano que conduziu um estudo com 19.394 pacientes randomizados para avaliar a eficácia do lisinopril, nitrato transdérmico e sua combinação durante seis semanas. Nesse estudo, não houve diferença significativa na mortalidade dos pacientes tratados com nitrato ⁽⁸⁾.

Nas duas últimas décadas, alguns autores avaliaram o efeito da retirada de nitrato em pacientes com angina estável levando em consideração as alterações clínicas e a presença de isquemia através de exames não invasivos. *Martsevich et al* demonstraram um aumento significativo do número de episódios de isquemia silenciosa nos pacientes após retirada de nitrato ⁽⁹⁾. Posteriormente, o mesmo grupo avaliou o efeito da interrupção abrupta de nitrato via oral, porém demonstrou-se apenas uma tendência de piora na tolerância ao exercício físico após a suspensão da isossorbida ⁽¹⁰⁾. Nesse mesmo contexto, *George et al*, avaliando pacientes com angina estável, não demonstraram diferença significativa com relação aos sintomas de angina após a retirada abrupta do nitrato fixo ⁽¹¹⁾.

Contudo, uma meta-análise realizada recentemente por um grupo chinês avaliou cinquenta ECR com 3.595 pacientes com angina estável e demonstrou que o uso de nitrato melhorou significativamente o tempo de exercício físico e os sintomas de angina, mas não teve diferença significativa na qualidade de vida ⁽¹²⁾.

Nas últimas décadas a avaliação da qualidade de vida vem emergindo como importante indicador clínico para mensurar o impacto da doença na vida do indivíduo. Os ECR conduzindo até o momento focaram principalmente na avaliação de medidas clínicas, permanecendo uma lacuna de evidências em relação a qualidade de vida de pacientes com angina estável em uso de nitrato. Desta forma, torna-se relevante a necessidade da condução de estudos para avaliar a QVRS em pacientes com angina estável na retirada de nitrato; também é necessário avaliar simultaneamente a adesão quanto ao uso correto da medicação.

Nessa perspectiva, este estudo aninhado a um ECR testou a hipótese de que, a retirada de nitrato fixo é segura em pacientes com doença arterial coronariana, estáveis há pelo menos 6 meses, não estando relacionada com piora da qualidade de vida e resultando em maior adesão ao tratamento durante o seguimento de quatro meses.

MÉTODOS

População estudada

Foram estudados pacientes com angina estável classe funcional I ou II da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) em uso de nitrato fixo, no período de junho de 2009 a outubro de 2012. O Ensaio Clínico Randomizado de Retirada de Nitrato foi aprovado pelos Comitês de Ética das instituições de dois centros de referência em cardiologia na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, com registro no *Clinical Trials* sob o número NCT-01769079. Todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento.

Os pacientes foram divididos em grupo intervenção (retirada de nitrato e introdução de placebo) e grupo controle (manutenção de nitrato). O estudo foi duplo cego e, para ambos os grupos,

foi padronizada a apresentação de 10 mg, orientando que se mantivessem a dose e o esquema terapêutico prescritos nos últimos seis meses.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, adultos com doença coronariana documentada por cineangiocoronariografia ou exame não invasivo (cintilografia), com angina estável CCS I ou II, estáveis clinicamente há, pelo menos, seis meses sem necessidade de uso de nitrato sublingual e em uso de dois ou mais antianginosos (betabloqueadores ou antagonista dos canais de cálcio), entre esses nitrato fixo. Foram excluídos pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca descompensada ou classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), hipertensão arterial sistêmica mal controlada (PA>160/90 mmHg), pacientes sem condições de deambular ou realizar teste de esforço, eletrocardiograma não interpretável e aqueles que no teste de esforço pré-randomização apresentaram alterações significativas.

Protocolo do estudo

Ambos os grupos receberam três avaliações em um período de quatro meses (basal, 30 dias e 120 dias). Na avaliação basal foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e de QVRS. Os pacientes receberam medicamentos do estudo em frascos padronizados idênticos, contendo número predefinido e variável de comprimidos na primeira avaliação (para uso por 30 dias) e na segunda avaliação (para uso por 90 dias). Nas três avaliações foram aplicados os questionários de QVRS: *Short Form Health Survey* (SF-36) e o *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) ^(13,14). Em cada reconsulta (30 e 120 dias) foi aplicada a escala de *Morisky* e realizada a contagem de comprimidos restantes para estimar a adesão à terapia prescrita ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Durante o acompanhamento, eventos clínicos maiores (internações ou óbitos por causas cardiovasculares ou outras causas) foram prospectivamente investigados. Pacientes que necessitaram internar ou receber atendimento em sala de emergência permaneceram no protocolo, finalizando todas as avaliações de acompanhamento previstas, sendo realizada análise dos resultados baseada no tratamento inicial, e não no tratamento eventual recebido.

Desfechos

O desfecho primário foi mudança nos escores de QVRS dos pacientes em ambos os grupos por meio da aferição dos questionários SF-36 e SAQ entre as medidas basais, 30 e 120 dias.

O SF-36 tem sido um dos instrumentos de medida de QVRS mais utilizados internacionalmente em pacientes cardíacos ⁽¹⁸⁾. É composto de 36 itens que avaliam oito domínios de saúde: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore de 0 a 100, no qual 0 (zero) corresponde ao pior estado de saúde e 100 ao melhor ^(14,19).

O SAQ contém 19 questões que avaliam cinco domínios de doença coronariana: limitação física, estabilidade da angina, frequência da angina, satisfação com o tratamento e percepção da doença. Cada domínio apresenta um escore de 0 a 100; quanto maior, melhor ^(12,13,20).

O desfecho secundário foi a verificação da adesão ao tratamento dos pacientes dos grupos: manutenção de nitrato e retirada de nitrato, avaliada por meio da escala de *Morisky*. Essa escala avalia a adesão ao tratamento e é composta por quatro itens com respostas dicotômicas (sim/não) ⁽¹⁵⁾. Considerou-se alta adesão respostas negativas às quatro questões; uma ou duas respostas afirmativas foram consideradas média adesão; três ou quatro respostas afirmativas foram consideradas baixa adesão ⁽²¹⁾. Outro método utilizado foi a contagem de comprimidos: considera-se aderente o paciente que consumir 80-120% da medicação prescrita para o período ⁽¹⁷⁾.

Tamanho da amostra

Estimou-se para esta subanálise que para a detecção de diferenças clinicamente relevantes nos escores seria utilizado um tamanho de efeito padronizado de 0,6 ⁽²²⁾. Utilizando este critério seriam necessários 100 pacientes com P bicaudal < 0,05 e poder de 80%.

Randomização

A randomização do ECR foi gerada pelo site www.randomization.com. Um profissional externo ao grupo de pesquisa, com disponibilidade durante a condução desse estudo ficou responsável pela identificação dos frascos de comprimidos a ser fornecidos ao paciente conforme alocação do seu grupo.

Cegamento

A análise dos desfechos primários e secundários foi duplo-cega. A coleta de dados, a aplicação do SF-36, do SAQ, da escala de *Morisky* e a contagem de comprimidos foram realizadas por uma enfermeira cega para o grupo de alocação dos pacientes, assim como os pacientes eram cegos para o tratamento alocado.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão. O teste t de Student independente, Qui-quadrado e teste Exato de Fisher foram utilizados para a comparação das características basais entre os grupos. A comparação entre os escores de qualidade de vida intra e intergrupos simultaneamente foi realizada pelo modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE) com ajuste de Bonferroni. Caso algum efeito tenha sido significativo (tempo, grupo ou interação), testes complementares foram realizados para melhor compreensão dos dados (teste t de Student independente para as comparações intergrupos e teste t de Student pareado para as comparações intragrupos). O tamanho de efeito padronizado (TEP) foi medido para comparação das médias intra e intergrupos (razão entre a diferença das médias e o desvio padrão ponderado das mesmas). O TEP foi considerado insuficiente $\leq 0,19$, pequeno entre 0,20 - 0,59, moderado entre 0,60 - 1,19 e grande $\geq 1,20$ ⁽²²⁾. Foi considerado significativo um $P < 0,05$. O programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) v.18 foi utilizado para essas análises.

RESULTADOS

No período de junho de 2009 a junho de 2012, 1.098 pacientes potencialmente elegíveis foram atendidos no ambulatório com diagnóstico de angina estável nas duas instituições de referência do estudo. Destes, 655 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão, 30 não aceitaram participar e 18 foram excluídos por apresentar alterações significativas no teste de esforço pré-randomização. Foram randomizados 105 pacientes, 51 para o grupo intervenção (retirada de nitrato) e 54 para o controle (manutenção de nitrato). Durante o seguimento, no período de 30 dias, um paciente do grupo intervenção desistiu do estudo; no grupo controle houve um óbito, dois infartos e duas desistências. Ao final do seguimento (120 dias), 99 pacientes completaram o estudo e foram analisados para o desfecho primário, conforme a Figura 1.

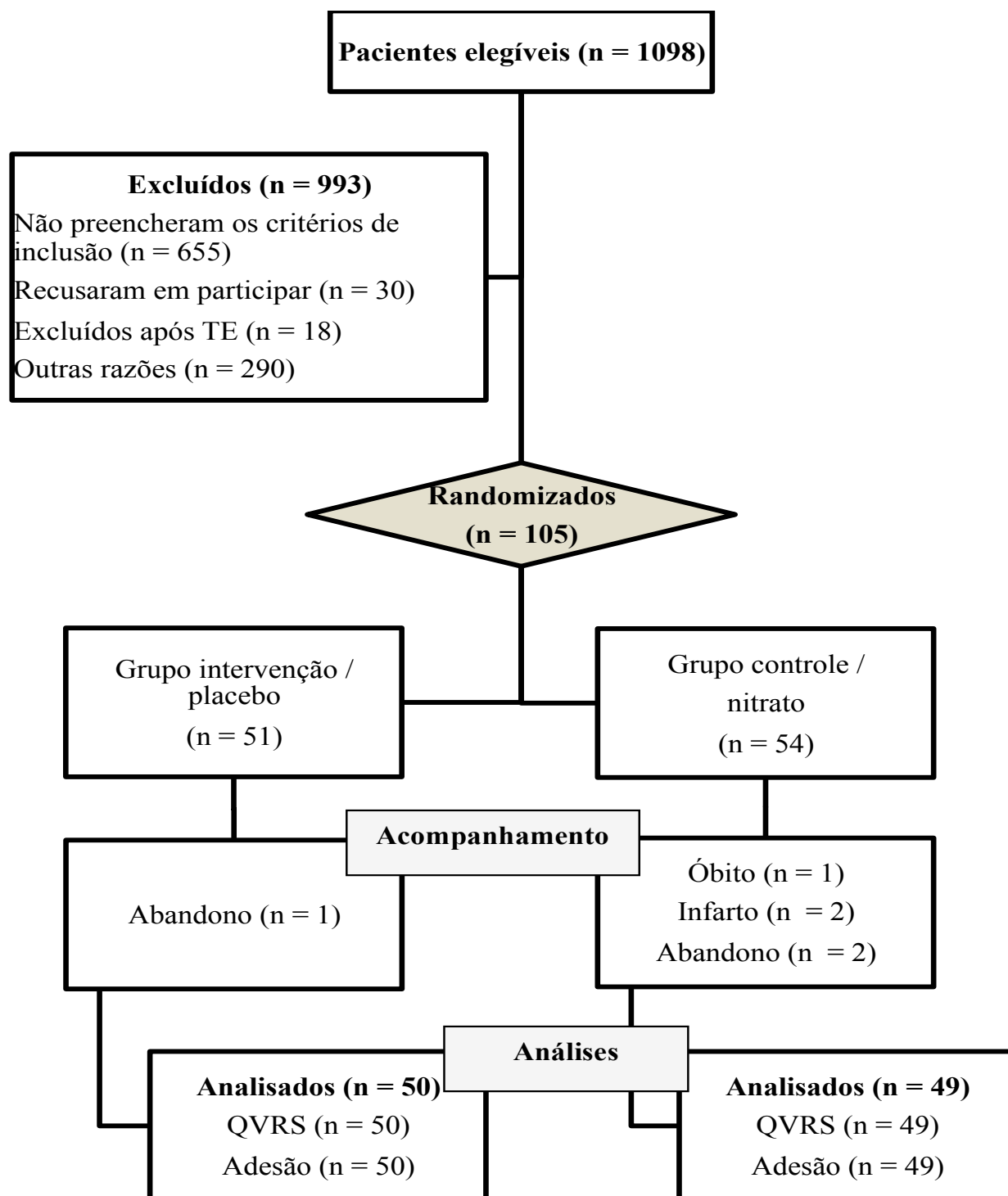


Figura 1. Diagrama Consort

Legenda: QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde

Características da amostra

A Tabela 1 ilustra as características basais dos grupos. A média de idade no grupo intervenção (retirada de nitrato) foi de 61 ± 8 , e 63 ± 8 anos no controle (manutenção de nitrato). Em ambos os grupos os pacientes eram predominantemente do sexo masculino. A classe funcional CCS I foi mais prevalente no grupo controle (65%) do que no grupo intervenção (59%). Na história cardiovascular, o IAM com supradesnível de segmento ST (SST) foi de 45% no grupo intervenção e 35% no grupo controle. A hipertensão foi a comorbidade mais prevalente em ambos os grupos. Os grupos não foram diferentes nas características basais.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas basais da amostra (n=105)

Características [†]	Intervenção	Controle	P*
	(n=51)	(n = 54)	
Sexo, masculino	34 (67)	31 (57)	0,438
Idade, anos	61±8	62± 8	0,448
Escolaridade, anos	6±4	6±4	0,433
Estado civil: casado	38 (75)	42 (78)	0,652
Procedência: Porto Alegre	24 (47)	22 (41)	0,481
Profissão: aposentado	30 (59)	29 (54)	0,795
Reside c/ familiares	46 (90)	50 (93)	0,737
Centro de estudo			
HCPA	23 (45)	32 (59)	0,209
ICFUC	28 (55)	22 (41)	
Classe Funcional CCS I	30 (59)	35 (65)	0,667
Fração de ejeção [‡]	60±14	61±14	0,858
História cardiovascular			
Angina instável	14 (27)	17 (31)	0,812
IAM sem SST	12 (24)	16 (30)	0,627
IAM com SST	23 (45)	19 (35)	0,403
Cirurgia de revascularização do miocárdio	16 (31)	19 (35)	0,836
Arritmia	5 (10)	3 (6)	0,480
Marcapasso	0 (0)	1 (2)	1,000
Cardiodesfibrilador implantável	1 (2)	0 (0)	0,486
Nitrato dose máxima (120 mg / dia)	11 (22)	9 (17)	0,696
Fatores de risco para doença arterial coronariana			
Hipertensão	50 (98)	53 (98)	1,000
Diabetes	19 (37)	17 (31)	0,677
Tabagismo atual	8 (16)	6 (11)	0,688
Obesidade (IMC > 30)	11 (22)	19 (35)	0,260

*P comparação entre grupos por teste t de Student, Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fisher. †Variáveis categóricas expressas como n (%) e variáveis contínuas expressas como médias ± desvio padrão.‡GI (n=42); GC (n=45).

Legenda: CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; IAM: infarto agudo do miocárdio; SST: supradesnível do segmento ST; IMC: índice de massa corporal.

Qualidade de vida relacionada à saúde: comparação intragrupos

A Tabela 2 apresenta as médias e os desvios-padrão dos 8 domínios que compõem o SF-36 e os 5 domínios do SAQ nos grupos controle e intervenção.

Tabela 2. Comparação entre as médias dos escores dos domínios do SF-36 e SAQ nas avaliações ao longo do seguimento nos grupos de tratamento.

Instrumentos	Grupos	Avaliação	Avaliação	Avaliação	P*	P**	TEP [†]	TEP ^{††}
		GC (n=49)	basal	30 dias				
	GI (n=50)	Média+DP	Média+DP	Média+DP				
SF-36								
Capacidade funcional	GC	69± 23	72±21	70± 22	0,622	0,751	0,04	0,23
	GI	66± 20	69±18	65± 23	0,645		0,05	
Aspectos físicos	GC	85± 31	87±33	76± 42	0,159	0,459	0,24	0,31
	GI	83± 36	91±26	85± 34	0,728		0,06	
Dor	GC	63±19	67±23	72±24	0,004	0,452	0,41	0,06
	GI	60±19	65±21	64±20	0,141		0,20	
Estado geral de saúde	GC	60±21	69±19	64±19	0,149	0,044	0,20	0,17
	GI	60±21	61±20	61±20	0,738		0,05	
Vitalidade	GC	64±22	70±22	67±23	0,350	0,602	0,13	0,31
	GI	60±20	63±22	59±23	0,668		0,05	
Aspectos sociais	GC	87±19	91±21	91±19	0,002	0,789	0,21	0,15
	GI	87±19	90±17	88±20	0,065		0,05	
Aspectos emocionais	GC	68±46	69±46	77±40	0,193	0,949	0,21	0,21
	GI	77±40	75±41	85±35	0,132		0,21	
Saúde mental	GC	69±19	73±21	72±22	0,268	0,822	0,15	0,05
	GI	67±22	71±22	68±23	0,644		0,04	
SAQ								
Limitação física	GC	74±11	78±10	78±8	0,006	0,317	0,42	0,27
	GI	74±10	76±10	75±8	0,492		0,11	
Estabilidade da angina	GC	73±21	76±20	68±22	0,219	0,098	0,23	0,15
	GI	81±19	72±20	72±24	0,031		0,41	
Frequência da angina	GC	89±15	93±10	89±15	0,944	0,669	0	0,19
	GI	89±13	91±14	86±17	0,261		0,19	
Satisfação com tratamento	GC	83±9	84±9	85±8	0,091	0,212	0,23	0,27
	GI	83±9	84±9	83±9	0,804		0	
Percepção da doença	GC	82±14	85±15	85±13	0,124	0,529	0,22	0,22
	GI	86±12	85±12	86±14	0,836		0	

Comparação intragrupos e intergrupos pelo teste de equações de estimativas generalizadas (GEE) com ajuste de Bonferroni. P*: Teste t de Student pareado intragrupos; P**: Teste t de Student pareado intergrupos; TEP[†]: Tamanho de efeito padronizado das médias de QVRS intragrupos; TEP^{††}: Tamanho de efeito padronizado das médias de QVRS intergrupos.

Legenda: GC: grupo controle (manutenção de nitrato); GI: grupo intervenção (retirada de nitrato); TEP: tamanho de efeito padronizado.

No final do período de estudo (120 dias) observou-se, em comparação ao escore basal, que o grupo controle (manutenção de nitrato) teve melhora no escore do SF-36 nos domínios dor (63 ± 19 ; 67 ± 23 ; 72 ± 24 ; $P=0,004$), conforme a Figura 2A, e aspecto social (87 ± 19 ; 91 ± 21 ; 91 ± 19 ; $P=0,002$), conforme a Figura 2B. Também houve melhora no SAQ na limitação física (74 ± 11 ; 78 ± 10 ; 78 ± 8 ; $P=0,006$), como visto na Figura 2C. O grupo intervenção (retirada de nitrato) apresentou piora do domínio estabilidade da angina no SAQ (81 ± 19 ; 72 ± 20 ; 72 ± 24 ; $P=0,031$), como demonstrado na Figura 2D. No entanto, o TEP foi considerado pequeno nestes domínios, conforme Tabela 2.

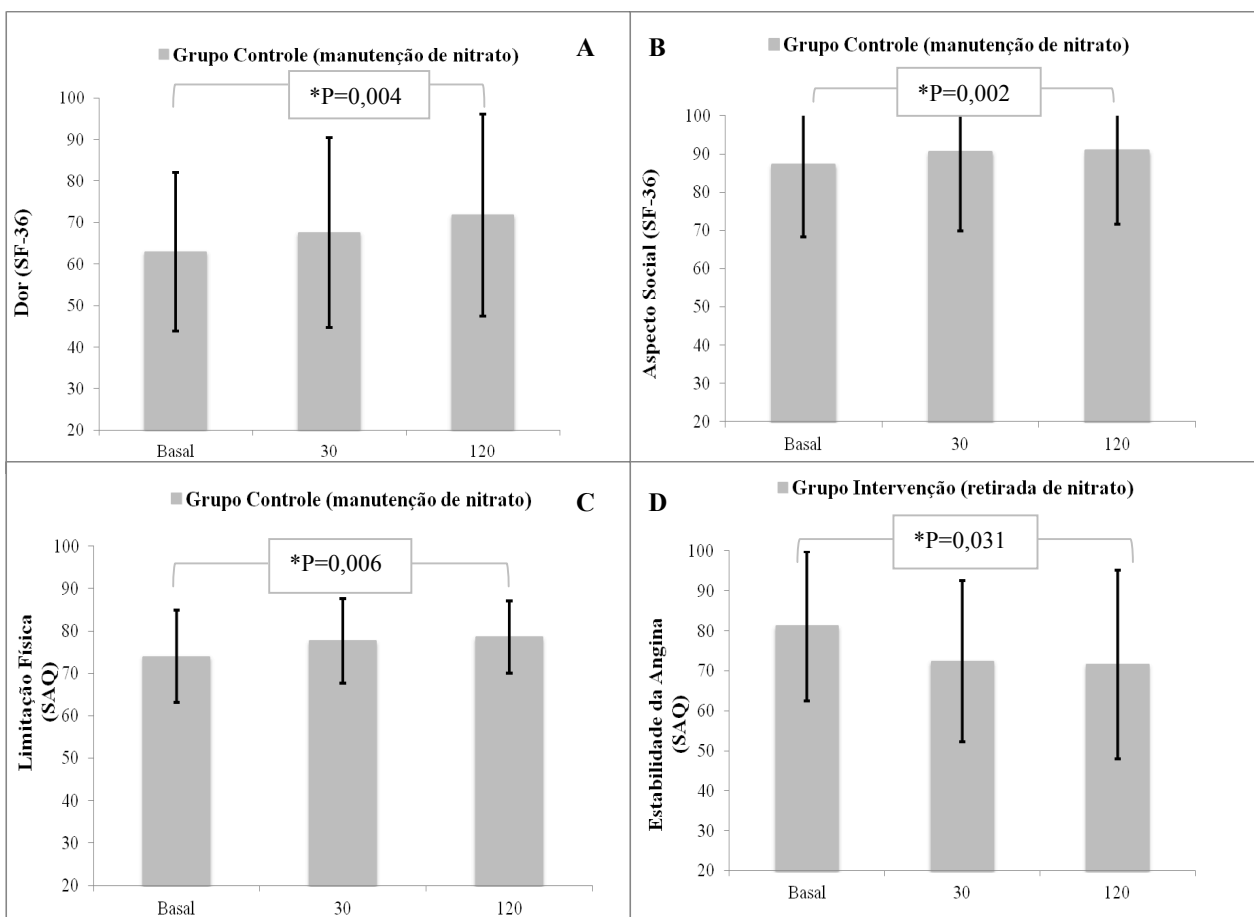


Figura 2 A, B e C (grupo controle = manutenção de nitrato). Avaliação dos escores com diferença significativa intragrupos nos domínios do SF-36 e SAQ ao longo do seguimento de quatro meses (A) Domínio dor (SF-36); (B) Domínio aspecto social (SF-36); (C) Domínio limitação física (SF-36); **Figura 2D** (grupo intervenção = retirada de nitrato). Domínio estabilidade da angina (SAQ). Comparação intragrupos pelo teste de equações de estimativas (GEE) com ajuste de Bonferroni *P: teste t de Student pareado.

Qualidade de vida relacionada à saúde: comparação intergrupos

Na comparação intergrupos (basal, 30 dias e 120 dias) não houve efeito isolado do tratamento ($p > 0,05$). Contudo, no domínio estado geral de saúde do SF-36 na interação do tempo com o tratamento, houve diferença significativa ao longo do seguimento grupo controle (manutenção de nitrato): 60 ± 21 ; 69 ± 19 ; 64 ± 19 *versus* grupo intervenção (retirada de nitrato) 60 ± 21 ; 61 ± 20 ; 61 ± 20 ; $P = 0,044$; o grupo controle apresentou maior escore nesse domínio do SF-36, conforme demonstrado na Figura 3. No entanto, nos demais domínios dos questionários QVRS, não houve diferença entre os grupos.

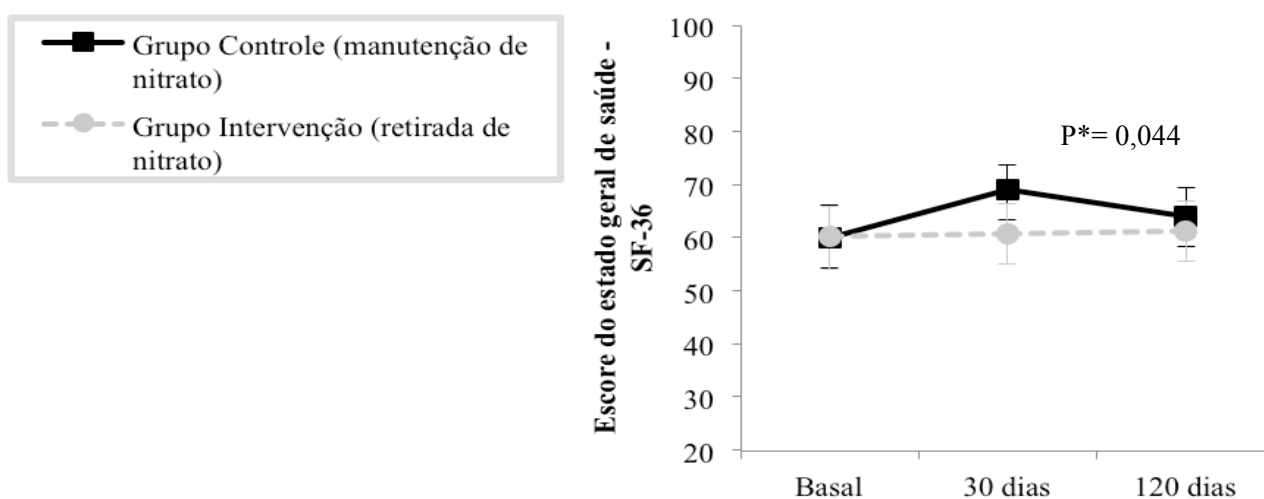


Figura 3. Variação dos escores do domínio estado geral de saúde – SF-36 ao longo do seguimento de quatro meses. A comparação entre os grupos (controle = manutenção de nitrato e intervenção = retirada de nitrato) foi realizada pelo teste de equações de estimativas generalizadas (GEE) com ajuste de Bonferroni. P*:efeito da interação tratamento *versus* tempo da GEE.

Adesão ao tratamento

Na avaliação da adesão ao tratamento com a escala de *Morisky*, observa-se na Figura 4A que, ao final do seguimento, houve diferença entre os grupos ($P=0,041$), sendo o grupo retirada de nitrato mais aderente (94%) que o grupo manutenção de nitrato (80%). Os grupos foram semelhantes na contagem de comprimidos da avaliação de 30 dias. No fim do estudo (120 dias) ocorreu piora da adesão para ambos os grupos pela contagem de comprimidos, sem diferença significativa ($P= 1,000$), conforme a Figura 4B.

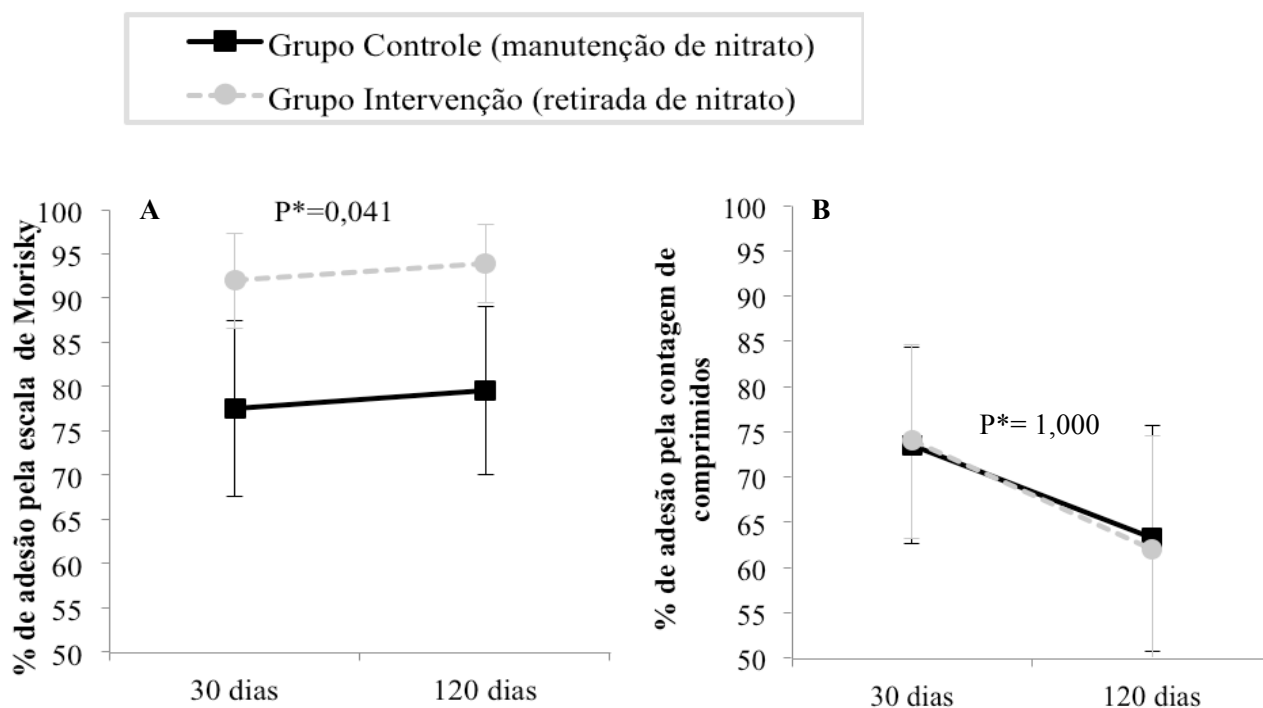


Figura 4. Avaliação da adesão ao tratamento ao longo do seguimento de quatro meses. (A) Alto e médio grau de adesão pela escala de Morisky; (B) Adesão pela contagem de comprimidos. A comparação entre os grupos (controle = manutenção de nitrato e intervenção = retirada de nitrato) foi realizada pelo teste de equações de estimativas generalizadas (GEE) com ajuste de Bonferroni. P*:efeito da interação tratamento *versus* tempo da GEE.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que traz evidências de ECR com retirada de nitrato em pacientes com angina estável com relação à QVRS e adesão ao tratamento em um período de acompanhamento de quatro meses. Os resultados demonstraram que pacientes com angina estável CCS I ou II que permanecem em uso de nitrato, na comparação basal e 120 dias, têm melhores escores de QVRS em apenas alguns domínios, mas sem efeito clinicamente relevante em comparação com aqueles que tiveram a medicação suspensa. Por outro lado, pela escala de *Morisky*, os pacientes com nitrato apresentaram pior adesão ao tratamento que os pacientes com retirada de nitrato e introdução de placebo.

Poucos estudos foram conduzidos para avaliar qualidade de vida na retirada de nitrato no cenário de pacientes com angina estável. As investigações concentram-se em avaliar, predominantemente, alteração de classe funcional, tempo de exercício e isquemia silenciosa em exames predefinidos ^(9,10,11), sendo apenas um estudo conduzido mensurando a qualidade de vida ⁽²³⁾; nenhum estudo avaliou a adesão na retirada dessa medicação para essa classe de pacientes.

Junhani et al, em um ensaio clínico aberto de 12 semanas, avaliaram o uso de nitrato transdérmico contínuo e intermitente em 85 pacientes com angina estável. Os resultados indicaram que não houve diferença na qualidade de vida para os grupos avaliados, aferida pelo *Quality of Life Questionnaire* (QOL) ⁽²⁴⁾. Resultados semelhantes foram demonstrados em estudo que também comparou a qualidade de vida de pacientes com angina estável em uso de nitrato transdérmico *versus* placebo de seguimento de duas semanas ⁽²³⁾.

No presente estudo, o acompanhamento de 16 semanas poderia ser suficiente para captar as alterações de QVRS. Contudo, verificou-se que, durante as avaliações ao longo do tempo, os pacientes com uso de nitrato tiveram melhora significativa no estado geral de saúde do SF-36. Porém, a magnitude de efeito dessa diferença na comparação das médias desse domínio foi insuficiente (TEP=0,17). Desta forma, corroborando com estudos anteriores que não demonstraram impacto clinicamente relevante da QVRS na comparação intergrupos ^(23,24).

No final da década de 90 um grupo holandês, em estudo *crossover*, avaliou os efeitos na qualidade de vida de pacientes com angina estável em uso de 50mg e 100mg de isossorbida mononitrato de liberação lenta em um período de três meses. Os autores demonstraram melhora significativa em vários domínios de qualidade de vida com 100mg de nitrato uma vez ao dia, especialmente nos escores de mobilidade física e satisfação ⁽⁶⁾. Porém, esse estudo testou a inclusão de doses diferentes de nitrato, e talvez um ECR com uso de placebo pudesse obter maior diferença entre os grupos nos escores de qualidade de vida. No nosso estudo, os pacientes do grupo nitrato obtiveram melhores escores de QVRS nos domínios de dor e aspectos sociais do SF-36. No SAQ, o grupo manutenção de nitrato apresentou melhora dos escores do domínio limitação física, e o grupo placebo teve uma piora da estabilidade da angina, na comparação intragrupos. Esses dados mostraram que o grupo controle (manutenção de nitrato) teve melhora significativa nos escores de QVRS ao longo do seguimento, enquanto o grupo placebo piorou a frequência da angina decorrente de esforço físico. A piora do domínio estabilidade da angina nos pacientes com uso de placebo é um dos indicadores mais importantes do nosso estudo. No entanto, ao avaliar o tamanho do efeito observamos que os domínios que apresentaram diferença significativa tiveram um TEP pequeno não produzindo efeito clinicamente relevante para afirmar que a retirada do nitrato pudesse interferir na QVRS. Esse resultado indica que a retirada de nitrato em pacientes em classe CCS I ou II, mesmo sem uso de nitrato sublingual e estáveis há pelo menos seis meses, não interfere nos escores de QVRS e que os pacientes em uso de nitrato não apresentam escores superiores de QVRS que produzam efeito relevante na prática clínica.

Dados da literatura indicam a importância do tratamento antianginoso com a finalidade de reduzir os sintomas de angina em pacientes estáveis. Por exemplo, *Spertus et al* compararam a introdução de medicamentos antianginosos de ação prolongada com o tratamento usual em pacientes com angina estável e verificaram melhora significativa em alguns escores do SAQ, como estabilidade da angina (P=0,02) e frequência da angina (P=0,006) nos pacientes com uso de medicação de ação

prolongada ⁽²⁵⁾. Esse resultado corrobora a importância dos antianginosos no tratamento dos sintomas de angina.

Até o momento, as poucas evidências disponíveis na literatura mostram que não existe diferença na qualidade de vida durante a retirada de nitrato em pacientes com angina estável ^(12,23). Alguns estudos apontam que altas doses de nitrato são eficazes para a gestão dos sintomas de angina, embora produzam mais efeitos adversos, além do desenvolvimento da tolerância à medicação ^(26,27).

Dessa forma, no presente estudo comparou-se a adesão entre os grupos com a escala de *Morisky* em 30 dias de acompanhamento. Observou-se que os pacientes do grupo intervenção (92%), comparados ao grupo controle (78%), apresentaram uma tendência a serem mais aderentes ao tratamento ($P=0,054$). No entanto, quando comparados os grupos na avaliação final, após 120 dias, houve diferença significativa ($P=0,041$), indicando que o grupo intervenção foi mais aderente do que o grupo controle: 94% *versus* 80%, respectivamente. A piora da adesão ao tratamento com nitrato, conforme demonstrado na escala de *Morisky*, pode estar relacionada aos efeitos adversos ^(23,27) decorrentes do uso da medicação, como cefaleia e mal-estar gástrico, relatados pelos pacientes durante as avaliações de acompanhamento. Esses achados corroboram que, quanto menos efeitos adversos a medicação proporcionar ao paciente, melhor será a adesão ao tratamento.

As evidências estimam que cerca de 20 até 50% dos pacientes com doenças crônicas não fazem uso correto das medicações prescritas ^(16,28). Na mesma esteira da baixa adesão ao tratamento, na contagem de comprimidos a adesão dos pacientes piorou em ambos os grupos ao longo do seguimento deste estudo.

Nesse contexto, em 2004 uma revisão sistemática verificou que a redução do número de doses diárias melhorava a adesão ao tratamento em pacientes hipertensos ⁽²⁹⁾. Com base nesse dado, vale a pena ressaltar os resultados publicados por *Kardas*, que comparou uma dose *versus* duas doses diárias de nitrato oral em pacientes com angina estável e verificou que os pacientes com uma dose diária de nitrato apresentaram melhor adesão ao tratamento; entretanto, na contagem de comprimidos, não ocorreu diferença significativa entre os grupos. Segundo o autor, o método eletrônico mostrou que os

pacientes desprezavam a medicação antes da consulta de avaliação ⁽³⁰⁾. Diferentemente, em nosso estudo as múltiplas doses de nitrato não interferiram na adesão ao tratamento e foram semelhantes entre os grupos.

Os achados relativos à adesão mostraram diferença entre os grupos apenas pela escala de *Morisky*. Esse instrumento é amplamente utilizado para avaliar a não adesão, porém apresenta razoável sensibilidade e baixa especificidade ⁽¹⁵⁾. Vários autores ressaltam que não existe um padrão ouro para mensurar a adesão terapêutica e recomendam o uso combinado de métodos, como foi realizado em nosso estudo ^(16,17). A escala de *Morisky*, por ser um autorrelato, explora conceitos de adesão diferentes em comparação com a contagem de comprimidos, o que explicaria a diferença demonstrada entre os grupos. As questões da escala de *Morisky* permitem que o paciente informe ao seu cuidador seus deslizes em relação à tomada do medicamento, situações comuns da vida das pessoas; muitos pacientes sentem-se à vontade e confirmam ao cuidador o esquecimento, a falta da medicação ou o simples fato de sentirem-se melhor para não fazer uso em algum dia. Contudo, esse comportamento pode comprometer a adesão.

A contagem de comprimidos, por sua vez, é uma medida quantitativa e objetiva da adesão, porém constitui-se no método mais sujeito à manipulação pelo paciente. Cada método tem sua vantagem e desvantagem, e nenhuma dessas medidas individualmente são superiores ⁽¹⁶⁾. Nossos dados indicam que, na amostra em estudo, a adesão foi comprometida pelo menos por um dos métodos utilizados.

Uma provável limitação do nosso estudo é o fato de não termos medido a adesão na avaliação basal em ambos os grupos por meio da escala de *Morisky*. No entanto, nosso estudo contribui para a prática clínica ao demonstrar que a retirada abrupta de nitrato fixo não causa alteração clinicamente relevante na QVRS.

CONCLUSÃO

O tamanho de efeito observado na comparação intra e intergrupos mesmo nos domínios que apresentaram diferença significativa foi pequena. Desta forma não ocorreu efeito clinicamente relevante sobre a QVRS, demonstrando que o nitrato não foi superior ao placebo nessa classe de pacientes.

Na avaliação da adesão com a escala de *Morisky* verificou-se melhor adesão no grupo intervenção (retirada de nitrato e introdução de placebo), enquanto na contagem dos comprimidos não ocorreu diferença entre os grupos.

Fontes de Financiamento

O presente estudo teve apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA).

REFERÊNCIAS

1. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurse Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:354-471.
2. Fox K, Garcia MA, Ardissimo D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;1-63.
3. César LAM, Mansur AP, Armaganijan D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes de doenças coronariana crônica: angina estável. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83(2):1-43.
4. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet* 1991; 338:1036-9.
5. Thadani U. Oral nitrates: More than symptomatic therapy in coronary artery disease? *Cardiovasc Drug Ther* 1997;11:213-8.
6. Zwinderman AH, Cleophas TJ, Sluijs H, Niemeyer MG, Buunk BP, Wall EE. Comparison of 50-mg and 100-mg sustained-release isosorbide mononitrate in the treatment of stable angina pectoris: Effects on quality-of-life indices. *Angiology* 1999;50(12): 963-9.

7. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–85.
8. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115–22.
9. Martsevich SY, Koutishenko NP, Metelitsa VI. The emergence of silent myocardial ischemia as the manifestation of the nitrate withdrawal syndrome in patients with ischemic heart disease. *Ter Arkh* 1996;68(5):51-4.
10. Martsevich SY, Koutishenko N, Metelitsa VI. Withdrawal effects of antianginal therapy: Comparison of isosorbide dinitrate and nifedipine. *Int J Cardiol* 1998;64:137-44.
11. George J, Kitzis I, Zandorf D, Golovner M. Safety of nitrate withdrawal in angina-free and hemodynamically stable patients with coronary artery disease. *Chest* 2003;124:1652-7.
12. Wei J, Wu T, Yang O, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;146:4-12.
13. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002; 324:1417-21.
14. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care* 1992;30(6):473-481.

15. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24(1):67-74.
16. Osterberg L, Blaschke T. Drug therapy: Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5):487-497.
17. Helena ETS, Nemes MIB, Neto JE. Desenvolvimento e validação de um questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev Saúde Públ* 2008;42(4):764-7.
18. Silarova B, Nagvova I, Rosenberger J, et al. Sense of coherence as an independent predictor of health-related quality of life among coronary heart disease patients. *Qual Life Res* 2012;21:1863-71.
19. Ciconelli R, Ferraz M, Santos W, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação de questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39(3):144-50.
20. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):333-41.
21. Ávila CW, Aliti GB, Feijó MK, Rabelo ER. Pharmacological adherence oral anticoagulant and factors that influence the international normalized ratio stability. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2011;19(1):18-25.
22. Motta VT, Wagner MB. *Bioestatística*. Caxias do Sul: Universidade de Caxias do Sul; 2003.

23. Fletcher A, McLoone P, Bulpitt C. Quality of life on angina therapy: a randomized controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate against placebo. *Lancet* 1988;332:4–8.
24. Juhani Knuuti M, Wahl M, Wiklund I, et al. Acute and long-term effects on myocardial ischemia of intermittent and continuous transdermal nitrate therapy in stable angina. *Am J Cardiol* 1992;69:1525–32.
25. Spertus JA, Dewhurst T, Dougherty CM, Nichol P. Testing the effectiveness of converting patients to long-acting antianginal medications: The Quality of Life in Angina Research Trial (QUART). *Am Heart J* 2001;141(4):550-8.
26. Gutterman DD. Combating nitrate tolerance: a novel endogenous mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1673-6.
27. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; 338:520-31.
28. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42(3):200-9.
29. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164(7):722-32.
30. Kardas P. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris (COMPASS). *Am J Cardiol* 2004;94:213-6.

5 ARTIGO EM INGLÊS**EFFECT OF NITRATE WITHDRAWAL ON QUALITY OF LIFE AND
ADHERENCE TO TREATMENT IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA: EVIDENCE
FROM A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**

**Karine Franke Lemos, MD¹; Eneida Rejane Rabelo-Silva^{1,2,3}, MD PhD; Letícia Weiss Ribeiro¹,
MD; Luciane Nascimento Cruz², MD PhD; Carísi Anne Polanczyk^{1,2}, MD PhD**

¹Graduate Program in Health Sciences: Cardiology and Cardiovascular Sciences - Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – Brazil

²Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Cardiology Service – Porto Alegre – Brazil

³Nursing School – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – Brazil

Correspondence:

Eneida R. Rabelo da Silva, RN, ScD

Escola de Enfermagem da UFRGS

Rua São Manoel, 963 – Santa Cecília

CEP: 90620-110 - Porto Alegre-RS, Brazil

E-mail: eneidarabelo@gmail.com; esilva@hcpa.ufrgs.br

ABSTRACT

Background: Long-term nitrate treatment of stable angina is associated with adverse events and can interfere with health-related quality of life (HRQoL) and medication adherence. The aim of the present study was to compare HRQoL and adherence to treatment in patients with stable angina undergoing nitrate withdrawal and maintenance.

Methods: Randomized clinical trial. Patients were allocated into an intervention group (nitrate withdrawal followed by introduction of placebo) or a control group (nitrate maintenance). The assessments were performed at baseline, 30 days, and 120 days with the Short Form Health Survey (SF-36) and the Seattle Angina Questionnaire (SAQ). Treatment adherence was measured by the Morisky scale and pill count.

Results: 51 participants were randomized for replacement of nitrate with placebo and 54 for maintenance of treatment with nitrate. After four months, SF-36 scores increased for the bodily pain ($P=0.004$) and social functioning ($P=0.002$) in the nitrate maintenance group. Increased SAQ scores were also noted for physical limitations ($P=0.006$) in the nitrate maintenance group. SAQ score for angina stability ($P=0.031$) decreased in the placebo group. However, the effect size was small ≤ 0.42 in those domains. At the end of the study, adherence was significantly higher in the placebo group ($P=0.041$), but no difference was detected between the groups with the pill count method.

Conclusion: HRQoL was similar in patients with stable angina using nitrate regularly as compared to patients undergoing nitrate withdrawal. However, adherence to treatment was lower in nitrate users according to the Morisky scale.

Key words: Angina pectoris; nitrates; quality of life; medication adherence

INTRODUCTION

International guidelines recommend the use of various drugs for the management of patients with chronic stable angina [1-3]. In clinical practice, a combination of antianginal agents is often employed, usually including regular use of nitrates [4]. Use of this drug reduces the frequency and severity of attacks of anginal pain [5]. Nevertheless, adverse events observed with the chronic use of oral nitrates – for example, tolerance to medication, in addition to dyspepsia symptoms and, more frequently, headaches – may negatively affect quality of life (QoL), and consequently treatment adherence [2,6].

There is no evidence that nitrates affect survival or the occurrence of major cardiac events. Randomized controlled trials (RCT) have shown that nitrates do not impact morbidity and mortality following acute myocardial infarction [7,8]. In the Fourth International Study of Infarct Survival (ISIS-4), including data from 58050 patients, no difference was found between the nitrate and placebo groups in terms of mortality [7]. Similar results were obtained by Italian investigators conducting a study with 19394 patients randomized to evaluate the efficacy of lisinopril, transdermal glyceryl trinitrate, and a combination of these drugs during six weeks. There was no significant difference in the survival of patients treated with or without nitrate [8].

In the past two decades, several investigators have used non-invasive methods to evaluate the effect of nitrate withdrawal in patients with stable angina, with a focus on clinical alterations and the presence of ischemia. Martsevich et al. reported a significant increase in silent myocardial ischemia after nitrate withdrawal [9]. The same group subsequently evaluated the effect of abrupt cessation of oral nitrate therapy; only a trend towards decreased tolerance to physical exercise was observed after the interruption of isosorbide dinitrate [10]. Similarly, George et al. did not report statistical differences in angina symptoms before and after abrupt cessation of nitrate administration in hemodynamically stable patients receiving nitrate on a regular basis [11]. However, a recent meta-analysis including 50 RCT and 3595 angina patients showed significant improvement in length of

exercise duration and angina symptoms after nitrate administration, without significant differences in QoL [12].

In recent decades, QoL assessment has emerged as an important clinical indicator to measure the impact of disease on the individual's life. Also, the RCT conducted so far have focused mainly on the evaluation of clinical endpoints, so that evidence concerning the QoL of hemodynamically stable patients using nitrate regularly is still lacking. This warrants the performance of studies to evaluate QoL in these individuals, as well as to evaluate the adherence to drug treatment.

The aim of the present study was to investigate the impact of nitrate withdrawal on QoL and treatment adherence in coronary artery disease patients using nitrate regularly, during a four-month follow-up.

METHODS

Study population

The present study was nested in a double-blind, randomized controlled trial (Randomized Clinical Trial of Nitrate Withdrawal) aimed at evaluating the clinical effects of nitrate withdrawal on patients with stable angina. For the present report, we focused on patients classified as Classes I and II according to the Canadian Cardiovascular Society (CCS) Functional Classification of Angina Pectoris who were using nitrate on a regular basis between June 2009 and October 2012. The Randomized Clinical Trial of Nitrate Withdrawal was approved by the Research Ethics Committees at two cardiology excellence centers in the city of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, and registered in the Clinical Trials Registry with number NCT-01769079. All study participants signed an informed consent form.

Patients were divided into an intervention group (cessation of nitrate treatment and introduction of placebo) and a control group (nitrate maintenance). In this double-blind study, both groups received 10 mg, similar-looking nitrate or placebo pills. Patients were instructed to maintain the same treatment dose and administration scheme used in the previous six months.

Adult patients of both sexes were selected according to the following inclusion criteria: presence of coronary artery disease documented by cineangiography or by a non-invasive test (scintigraphy), CCS classes I or II stable angina, being clinically stable for at least six months (not requiring sublingual nitroglycerin during this period), and using nitrate on a regular basis combined with one or two antianginal drugs (betablockers or calcium antagonists). Exclusion criteria were presence of symptoms of congestive heart failure or New York Heart Association (NYHA) class III or IV heart failure, uncontrolled arterial hypertension (arterial blood pressure >160/90 mmHg), inability to walk or perform an exercise test, uninterpretable electrocardiograms, and significant pre-randomization alterations in exercise test.

Study protocol

Both groups were assessed three times, at baseline, 30 days and 120 days (study end). At baseline, sociodemographic, clinical, and health-related QoL (HRQoL) data were collected. The medications were presented in identical bottles containing nitrate or placebo. The patients received a known number of pills at the baseline assessment (30 day-supply) and at the second assessment (90-day supply). The following HRQoL evaluations were performed at the three assessments: Short Form Health Survey (SF-36) and Seattle Angina Questionnaire (SAQ) [13,14]. At each new visit (30 and 120 days), the Morisky scale was applied and the remaining pills were counted to estimate adherence to the therapy prescribed [15-17]. During the follow-up, major clinical events (admissions or death due to cardiovascular or other causes) were prospectively investigated. Patients requiring admissions or emergency room visits were kept in the study and completed all planned follow-up assessments, with the analysis of results based on the initial treatment, and not on the treatments prescribed as a result of these events.

Outcomes

The primary outcome was a change in HRQoL scores measured by SF-36 and SAQ after 30 and 120 days as compared to the baseline assessment. The SF-36 is among the most widely employed HRQoL measures internationally for cardiac patients [18]. It includes 36 items evaluating eight health

domains: physical functioning, role limitations due to physical health, bodily pain, general health perceptions, vitality, social functioning, role limitations due to emotional problems, and mental health. SF-36 scores range from zero (worst health status) to 100 (best health status) [14,19].

The SAQ includes 19 questions evaluating five dimensions: angina frequency, physical limitations, angina stability, disease perception, and treatment satisfaction. The score for each domain ranges from zero (worst) to 100 (best) [12,13,20].

The secondary outcome was the degree of treatment adherence. The maintenance and cessation of nitrate treatment were evaluated using the Morisky scale, composed of four yes/no questions [15]. High adherence was defined as a negative answer to all four questions. One or two affirmative answers were defined as medium adherence; and three or four affirmative answers were defined as low adherence [21]. In addition, pills were counted as a measure of adherence. Patients were defined as having adhered to treatment if they took 80-120% of the medication prescribed for the period [17].

Sample size

For this subanalysis, we determined an effect size of 0.6 to detect clinically relevant differences in scores [22]. Based on this criterion, 100 patients would be required for a two-tailed $P < 0.05$ and power of 80%.

Randomization

For the RCT, randomization was performed using an allocation sequence generated through www.randomization.com. An independent professional was in charge of identifying the medication bottles provided to each patient according to the allocation sequence during the study period.

Blinding

Analysis of primary and secondary outcomes was double-blinded. Data collection, application of SF-36, SAQ, and Morisky scale, as well as pill count, were performed by a nurse blinded to allocation group. Patients were also blinded to allocation.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation. Independent t test, chi-square and Fisher's exact test were performed for the comparison of baseline characteristics between the groups. The comparison of QoL scores within and between groups was performed through generalized estimating equations (GEE) with Bonferroni correction. If significance was detected for any effect (time, group, or interaction), additional tests were performed for better understanding of data (independent Student's t test for between-group comparisons and paired Student's t test for intra-group comparisons). Effect size (ES) was measured for comparison of intra and between-group means (ratio between the difference of means and weighted standard deviation of means). ES was defined as insufficient (≤ 0.19), small (0.20 - 0.59), moderate (0.60 - 1.19), or large (≥ 1.20) [22]. A $P < 0.05$ was considered significant. The *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) v.18 was used for all analyses.

RESULTS

Between June 2009 and June 2012, 1098 potentially eligible patients sought the outpatient clinic with a diagnosis of stable angina at the two excellence centers participating in the study. Of these, 655 did not meet the inclusion criteria, 30 did not agree to participate, and 18 were excluded for presenting significant alterations in the pre-randomization exercise test. Therefore, 105 patients were randomized, 51 into the intervention group (nitrate withdrawal) and 54 into the control group (nitrate maintenance). During the first 30 days of follow-up, a patient in the intervention group left the study. In the control group, one patient died, two dropped out and two had infarctions. At the end of follow-up (120 days), 99 patients completed the study and were analyzed for the primary outcome (Figure 1).

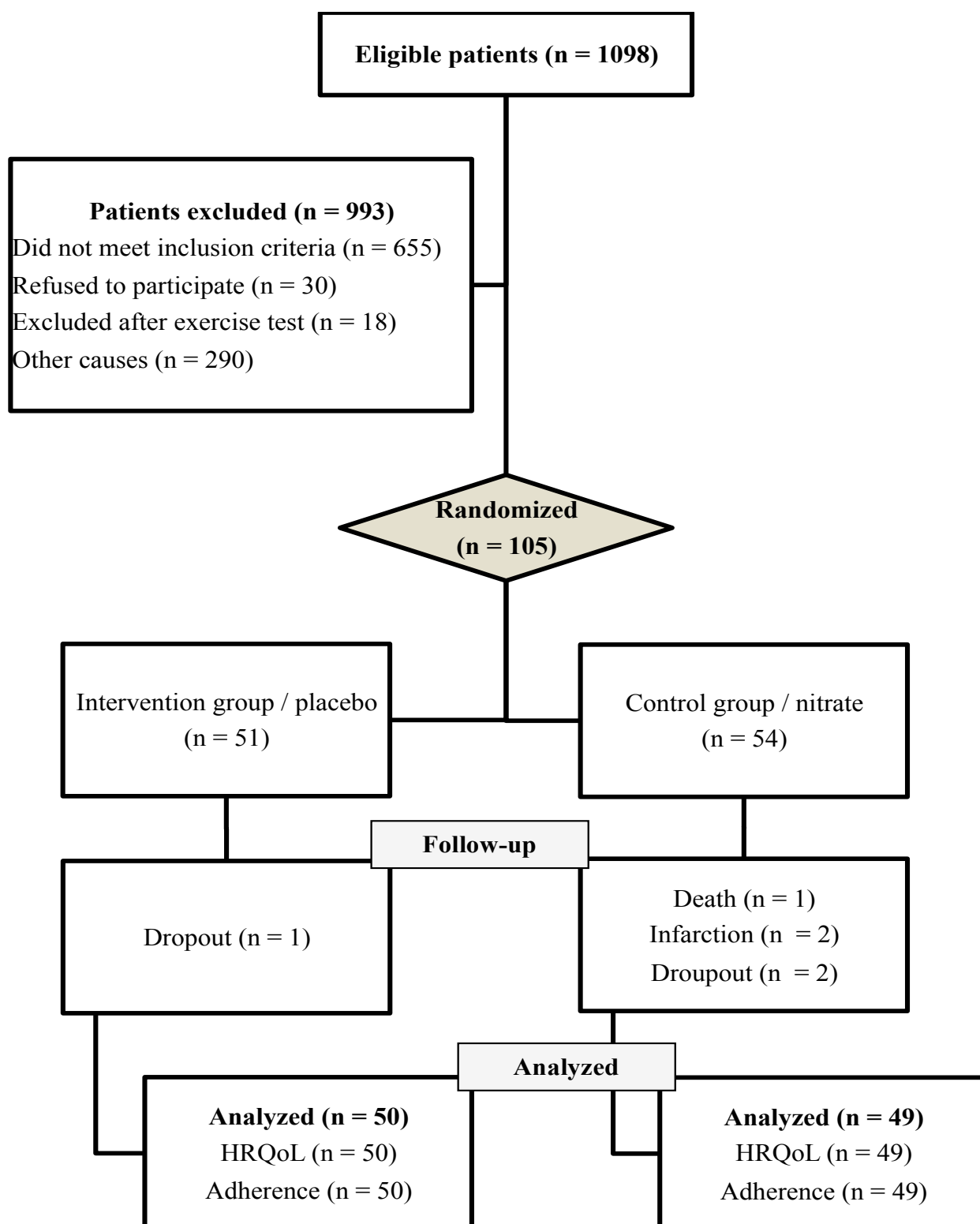


Figure 1. CONSORT flowchart.

Characteristics of the sample

The baseline characteristics of patients appear in Table 1. Mean age in the intervention group (nitrate withdrawal) was 61 ± 8 years, vs. 63 ± 8 years in the control group (nitrate maintenance). Most patients in both groups were male. CCS functional class I was more prevalent in the control group (65%) as compared to the intervention group (59%). Regarding cardiovascular history, ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) occurred in 45% of patients in the intervention group and 35% in the control group. Hypertension was the most prevalent comorbidity in both groups. The groups had similar baseline characteristics.

Table 1. Demographic and baseline clinical characteristics of the sample (n=105)

Characteristic [†]	Intervention	Control	P*
	(nitrate withdrawal) (n=51)	(nitrate maintenance) (n = 54)	
Sex, male	34 (67)	31 (57)	0.438
Age, years	61±8	62± 8	0.448
Schooling, years	6±4	6±4	0.433
Marital status: married	38 (75)	42 (78)	0.652
Origin: city of Porto Alegre	24 (47)	22 (41)	0.481
Profession: retired	30 (59)	29 (54)	0.795
Living with family	46 (90)	50 (93)	0.737
Referral center/Institution			
HCPA	23 (45)	32 (59)	0.209
ICFUC	28 (55)	22 (41)	
Functional class CCS I	30 (59)	35 (65)	0.667
Ejection fraction [‡]	60±14	61±14	0.858
Cardiovascular history			
Unstable angina	14 (27)	17 (31)	0.812
NSTEMI	12 (24)	16 (30)	0.627
STEMI	23 (45)	19 (35)	0.403
Myocardial revascularization	16 (31)	19 (35)	0.836
Arrhythmia	5 (10)	3 (6)	0.480
Pacemaker	0 (0)	1 (2)	1.000
Implantable cardioverter defibrillator	1 (2)	0 (0)	0.486
Maximum nitrate dose (120mg daily)	11 (22)	9 (17)	0.696
Risk factors for coronary artery disease			
Hypertension	50 (98)	53 (98)	1.000
Diabetes	19 (37)	17 (31)	0.677
Current smoking	8 (16)	6 (11)	0.688
Obesity (BMI > 30)	11 (22)	19 (35)	0.260

*P for between-group comparison with Student's t test, Pearson's chi-square test, and Fisher's exact test.

†Categorical variables expressed as n (%) e and continuous variables expressed as means ± standard deviation.

‡Intervention group (n=42); Control group (n=45).

CCS: Canadian Cardiovascular Society; AMI: acute myocardial infarct; STEMI: ST segment elevation myocardial infarction; NSTEMI: non-ST segment elevation myocardial infarction BMI: body mass index.

Health-related quality of life: within group comparison

Table 2 presents mean scores and standard deviations for the eight SF-36 domains and five SAQ dimensions in the control and intervention groups.

Table 2. Comparison between mean SF-36 and SAQ scores at different time points during the follow-up in the intervention and control groups

Instrument	Group	Baseline	30 days	120 days	P*	P**	SES [†]	SES ^{††}
	C (n=49)							
	I (n=50)	Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD				
SF-36								
Physical functioning	CG	69±23	72±21	70±22	0.622	0.751	0.04	0.23
	IG	66±20	69±18	65±23	0.645		0.05	
Physical health	CG	85±31	87±33	76±42	0.159	0.459	0.24	0.31
	IG	83±36	91±26	85±34	0.728		0.06	
Bodily pain	CG	63±19	67±23	72±24	0.004	0.452	0.41	0.06
	IG	60±19	65±21	64±20	0.141		0.20	
General health	CG	60±21	69±19	64±19	0.149	0.044	0.20	0.17
	IG	60±21	61±20	61±20	0.738		0.05	
Vitality	CG	64±22	70±22	67±23	0.350	0.602	0.13	0.31
	IG	60±20	63±22	59±23	0.668		0.05	
Social functioning	CG	87±19	91±21	91±19	0.002	0.789	0.21	0.15
	IG	87±19	90±17	88±20	0.065		0.05	
Emotional problems	CG	68±46	69±46	77±40	0.193	0.949	0.21	0.21
	IG	77±40	75±41	85±35	0.132		0.21	
Mental health	CG	69±19	73±21	72±22	0.268	0.822	0.15	0.05
	IG	67±22	71±22	68±23	0.644		0.04	
SAQ								
Physical limitations	CG	74±11	78±10	78±8	0.006	0.317	0.42	0.27
	IG	74±10	76±10	75±8	0.492		0.11	
Angina stability	CG	73±21	76±20	68±22	0.219	0.098	0.23	0.15
	IG	81±19	72±20	72±24	0.031		0.41	
Angina frequency	CG	89±15	93±10	89±15	0.944	0.669	0	0.19
	IG	89±13	91±14	86±17	0.261		0.19	
Treatment satisfaction	CG	83±9	84±9	85±8	0.091	0.212	0.23	0.27
	IG	83±9	84±9	83±9	0.804		0	
Disease perception	CG	82±14	85±15	85±13	0.124	0.529	0.22	0.22
	IG	86±12	85±12	86±14	0.836		0	

Within and between-group comparisons by generalized estimating equations (GEE) with Bonferroni correction. P*: within-group paired Student's t test; P**: intra-group paired Student's t test; ES[†]: effect size of within-group HRQoL means; ES^{††}: effect size of between-group HRQoL means.

CG: Control group (nitrate maintenance); IG: Intervention group (nitrate withdrawal).

At the end of the study (120 days), an improvement was observed in the control group in relation to baseline SF-36 scores for the pain (63 ± 19 ; 67 ± 23 ; 72 ± 24 ; $P=0.004$) (Figure 2A) and social functioning domains (87 ± 19 ; 91 ± 21 ; 91 ± 19 ; $P=0.002$) (Figure 2B). Improvement was also noted in the SAQ score for physical limitations (74 ± 11 ; 78 ± 10 ; 78 ± 8 ; $P=0.006$) (Figure 2C). In the intervention group, a decrease was observed in the SAQ angina stability domain (81 ± 19 ; 72 ± 20 ; 72 ± 24 ; $P=0.031$) (Figure 2D). Nevertheless, the ES was small for these measures, indicating lack of clinical significance (Table 2).

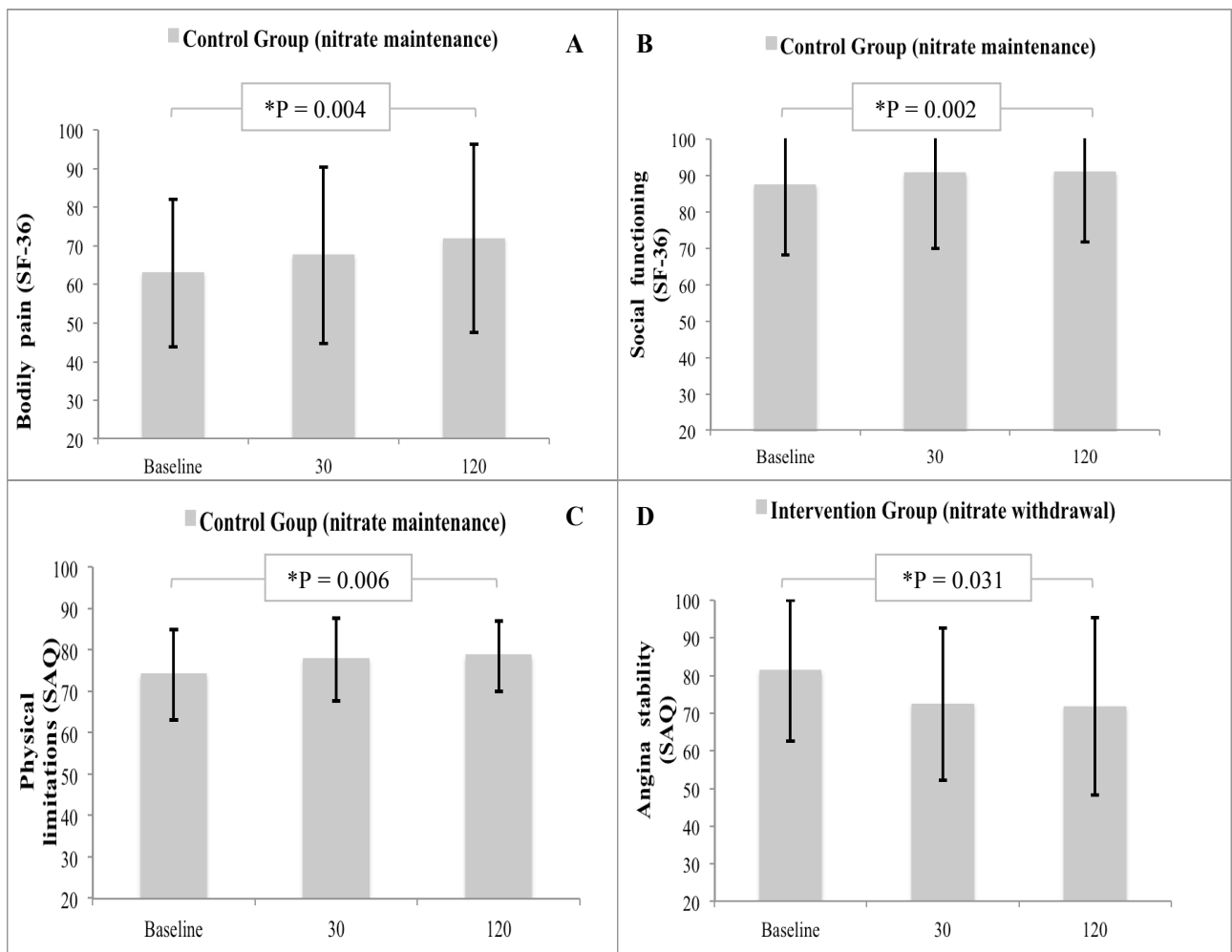


Figure 2. A, B and C. (control group = nitrate maintenance). Evaluation of significantly different within-group scores for SF-36 domains and SAQ dimensions during four-month follow-up. A) Bodily pain (SF-36); B) social functioning (SF-36); C) physical limitations (SF-36); **Figure 2D.** (intervention group = nitrate withdrawal). Angina stability (SAQ). Within-group comparison by generalized estimating equations (GEE) with Bonferroni correction. *P: paired Student's t test.

Health-related quality of life: between-group comparison

When the intervention and control groups were compared (baseline, 30 and 120 days), an isolated treatment effect was not detected ($P>0.05$). However, a significant time-treatment interaction was observed in the SF-36 overall health status domain, with significantly higher scores recorded during the follow-up period for the control group (60 ± 21 ; 69 ± 19 ; 64 ± 19) *versus* the intervention group (60 ± 21 ; 61 ± 20 ; 61 ± 20 ; $P=0.044$) (Figure 3). No differences were observed between the groups for any other aspects of HRQoL.

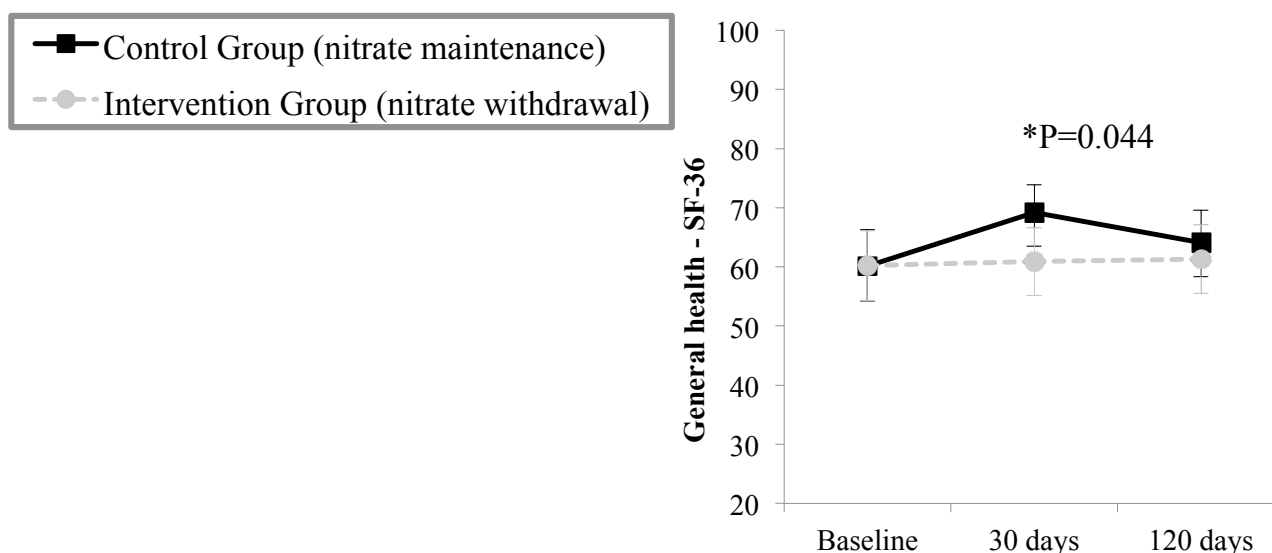


Figure 3. Variation in SF-36 overall health status score during the 4-month follow-up. Groups (control = nitrate maintenance and intervention = nitrate withdrawal) were compared using generalized estimating equations (GEE) with Bonferroni correction. P*: GEE time-treatment interaction effect.

Treatment adherence

Evaluation of treatment adherence using the Morisky scale (Figure 4A) shows a difference between the groups ($P=0.041$) at the end of the study, with the nitrate withdrawal group presenting higher adherence (94%) than the nitrate maintenance group (80%). The groups were similar in terms of pill count at the end of 30 days. At the study end (120 days) adherence decreased in both groups according to pill count, without a significant difference ($P=1.000$) (Figure 4B).

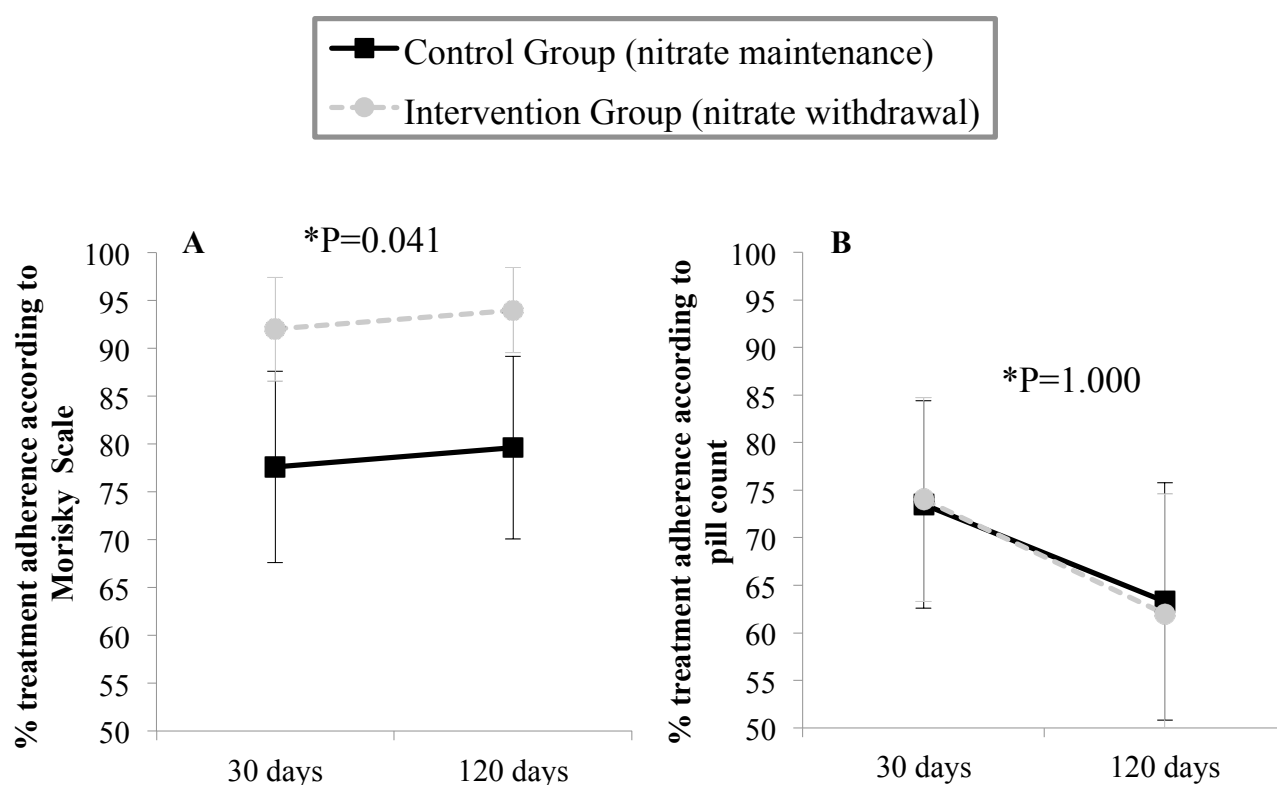


Figure 4. Treatment adherence during four months of follow-up. A) High and medium adherence according to the Morisky scale. B) Adherence determined by pill count. The comparison between the control (nitrate maintenance) and intervention (nitrate withdrawal) groups was carried out using Generalized Estimate Equations (GEE) with Bonferroni correction. P*: GEE treatment-time interaction effect.

DICUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study providing RCT-level evidence regarding HRQoL and adherence to treatment in patients with stable angina undergoing nitrate withdrawal followed-up during four months. The results show that patients with stable angina and CCS I or II status who maintain their use of nitrate have HRQoL scores improved at 120 days vs. baseline in a few domains, however without clinical relevance, as compared to patients with cessation of nitrate use. Conversely, the Morisky scale shows that patients in use of nitrate have worse adherence to treatment as compared to patients with nitrate withdrawal and introduction of placebo.

Few studies have been carried out to evaluate QoL following cessation of nitrate treatment in patients with stable angina. Most investigations so far have focused on evaluating changes in functional class, length of exercise duration, and silent ischemia on predefined tests [9-11]. Only one study so far has been conducted to measure QoL, [23] and there have been no studies evaluating treatment adherence during nitrate withdrawal in these patients.

In an open clinical trial lasting 12 weeks, Junhani et al. evaluated the effects of intermittent and continuous transdermal nitrate therapy in 85 individuals with stable angina. The results suggest a lack of change in QoL in the groups according to the Quality of Life Questionnaire (QOL) [24]. Similar results were obtained in a study comparing QoL in patients with stable angina using transdermal nitrate *versus* placebo in a two-week follow-up [23].

In the present study, the 16-week follow-up was considered sufficient to capture changes in HRQoL. However, despite the improvement in SF-36 general health score observed over time in patients in the nitrate maintenance group, the magnitude of the effect associated with this difference in the comparison of means was not sufficient ($ES=0.17$). This supports previous studies showing a lack of clinically relevant impact on HRQoL for the comparison between groups [23,24].

At the end of the 1990s, a Dutch group performed a crossover study to compare the effects of 50-mg and 100-mg sustained-release isosorbide mononitrate in the treatment of stable angina pectoris on QoL during a 3-month follow-up. The authors showed significant improvement in several QoL

domains with 100mg nitrate administered once daily, especially in physical mobility and satisfaction scores [6]. However, that study tested different nitrate doses, whereas an RCT using placebo might have been able to detect larger differences in QoL scores between the groups. In the present study, patients from the nitrate group had better HRQoL scores in the pain and social functioning domain scores of the SF-36. In SAQ, the nitrate maintenance group had better physical limitation scores, while the placebo group experienced worsening of angina stabilization in the within-group comparison. These data indicate that the control group (nitrate maintenance) had significant improvement in HRQoL scores over time, whereas the placebo group experienced worsening of angina episodes associated with physical effort. The decline in the angina stability domain in patients receiving placebo is one of the most important indicators in our study. However, the domains with significant differences had a small ES, with insufficient clinical relevance to demonstrate an impact of nitrate withdrawal on HRQoL. This result indicates that withdrawal of nitrate in CCS I or II patients who have been stable for six months, even without use of sublingual nitrate, does not interfere with HRQoL scores, and also that the HRQoL scores of patients using nitrate are not sufficiently higher to produce a clinically relevant effect when the two groups are compared.

Data from the literature show the importance of antianginal treatment to reduce symptoms in stable patients. For example, Spertus et al. compared the introduction of long-acting antianginal drugs with the usual treatment in patients with stable angina and observed significant improvement in some SAQ scores, such as angina stability ($P=0.02$) and frequency ($P=0.006$) in the group with long-acting nitrate [25]. This result underscores the importance of antianginal agents to manage angina symptoms.

Until the present moment, there is little evidence available in the literature showing the absence of differences in QoL in stable angina patients with nitrate withdrawal vs. patients receiving nitrate [12,23]. Some studies suggest that high nitrate doses are effective for the management of angina symptoms, even though they are associated with a greater number of adverse effects and the development of drug tolerance [26,27].

In the present study, the adherence of both groups to treatment was compared using the Morisky scale after 30 days. We observed that more patients in the intervention group (92%) as compared to the control group (78%) had a trend towards treatment adherence ($P=0.054$). However, when the groups were compared at the end of the study, after 120 days, a significant difference was observed ($P=0.041$), indicating that the intervention group was more adherent than the control group: 94% vs. 80% respectively. The decline in the quality of adherence to treatment with nitrate as shown by the Morisky scale may be related to adverse events [23,27] resulting from the use of nitrate, which include headaches and gastrointestinal effects reported by the patients during the follow-up assessments. These findings support the notion that adherence to treatment increases as the number of adverse events decreases.

Evidence shows that 20 to 50% of patients with chronic diseases do not use prescription drugs correctly [16,28]. In tandem with the poor treatment adherence, the pill count showed a decline in adherence in both groups over time.

In this scenario, a systematic review published in 2004 concluded that the reduction in the number of daily doses improved adherence in patients with hypertension [29]. Based on this information, the results obtained by Kardas are worthy of note. That investigator compared one vs. two doses of oral nitrate daily in patients with stable angina and observed that patients with one dose daily had better treatment adherence. However, pill count did not show a significant difference between the groups. According to the investigator, electronic measurement revealed that patients disregarded the medication before the evaluation visit [30]. Conversely, in our study the multiple nitrate doses did not interfere with treatment adherence.

The findings relating to adherence by the Morisky scale indicate a difference between the groups. This scale is widely employed to evaluate lack of adherence, however with reasonable sensitivity and low specificity [15]. Many authors claim that there is no gold standard to measure treatment adherence, recommending a combination of methods, as performed in this study [16,17]. The Morisky scale, which is based on self-report, explores different concepts of adherence as

compared to pill count, which may explain the difference between the groups. The questions posed by the Morisky scale allow the patient to report to a caretaker the inconsistencies in the intake of drugs, a common situation in daily life; many patients are comfortable to confirm forgetfulness to their caretakers, as well having run out of medication or feeling better and skipping treatment on certain days. These behaviors, however, affect adherence.

In turn, pill count is a quantitative and objective measure of adherence. Nevertheless, it is subject to manipulation by the patient. Each method has pros and cons, and none of these measures is individually more advantageous [16]. Our results indicate that in the present sample, adherence was compromised, according to at least one of the methods used.

A possible limitation of this study is the fact that we did not measure baseline adherence in both groups using the Morisky scale. However, our results provide a contribution to clinical practice by demonstrating that abrupt cessation of regular use of nitrate does not cause clinical relevant impact on HRQoL.

CONCLUSION

A small effect size was observed for within and between-group comparisons even in domains with statistically significant difference. Thus, a clinically relevant effect on HRQoL was not observed, showing that nitrate was not superior to placebo in this group of patients.

Concerning adherence, the Morisky scale showed better adherence from the intervention group (nitrate withdrawal), whereas pill count did not reveal any differences between the groups.

Funding sources

This study was financially supported by the Research and Events Incentive Fund at HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos - FIPE/HCPA).

REFERENCES

- [1] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurse Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:354-471.
- [2] Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;1-63.
- [3] César LAM, Mansur AP, Armaganijan D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes de doenças coronariana crônica: angina estável. *Arq Bras Cardiol* 2004;83(2):1-43.
- [4] Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet* 1991;338:1036-9.
- [5] Thadani U. Oral nitrates: More than symptomatic therapy in coronary artery disease? *Cardiovasc Drug Ther* 1997;11:213-8.
- [6] Zwinderman AH, Cleophas TJ, Sluijs H, Niemeyer MG, Buunk BP, Wall EE. Comparison of 50-mg and 100-mg sustained-release isosorbide mononitrate in the treatment of stable angina pectoris: Effects on quality-of-life indices. *Angiology* 1999;50(12): 963-9.
- [7] ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–85.
- [8] GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115–22.

- [9] Martsevich SY, Koutishenko NP, Metelitsa VI. The emergence of silent myocardial ischemia as the manifestation of the nitrate withdrawal syndrome in patients with ischemic heart disease. *Ter Arkh* 1996;68(5):51-4.
- [10] Martsevich SY, Koutishenko N, Metelitsa VI. Withdrawal effects of antianginal therapy: Comparison of isosorbide dinitrate and nifedipine. *Int J Cardiol* 1998;64:137-44.
- [11] George J, Kitzis I, Zandorf D, Golovner M. Safety of nitrate withdrawal in angina-free and hemodynamically stable patients with coronary artery disease. *Chest* 2003;124:1652-7.
- [12] Wei J, Wu T, Yang O, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;146:4-12.
- [13] Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002; 324:1417-21.
- [14] Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care* 1992;30(6):473-481.
- [15] Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24(1):67-74.
- [16] Osterberg L, Blaschke T. Drug therapy: Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5):487-497.
- [17] Helena ETS, Nemes MIB, Neto JE. Desenvolvimento e validação de um questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev Saúde Públ* 2008;42(4):764-7.
- [18] Silarova B, Nagvova I, Rosenberger J, et al. Sense of coherence as an independent predictor of health-related quality of life among coronary heart disease patients. *Qual Life Res* 2012;21:1863-71.
- [19] Ciconelli R, Ferraz M, Santos W, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação de questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39(3):144-50.

- [20] Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):333-41.
- [21] Ávila CW, Aliti GB, Feijó MK, Rabelo ER. Pharmacological adherence oral anticoagulant and factors that influence the international normalized ratio stability. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2011;19(1):18-25.
- [22] Motta VT, Wagner MB. *Bioestatística*. Caxias do Sul: Universidade de Caxias do Sul; 2003.
- [23] Fletcher A, McLoone P, Bulpitt C. Quality of life on angina therapy: a randomized controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate against placebo. *Lancet* 1988;332:4-8.
- [24] Juhani Knuuti M, Wahl M, Wiklund I, et al. Acute and long-term effects on myocardial ischemia of intermittent and continuous transdermal nitrate therapy in stable angina. *Am J Cardiol* 1992;69:1525-32.
- [25] Spertus JA, Dewhurst T, Dougherty CM, Nichol P. Testing the effectiveness of converting patients to long-acting antianginal medications: The Quality of Life in Angina Research Trial (QUART). *Am Heart J* 2001;141(4):550-8.
- [26] Gutterman DD. Combating nitrate tolerance: a novel endogenous mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1673-6.
- [27] Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; 338:520-31.
- [28] DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42(3):200-9.
- [29] Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164(7):722-32.
- [30] Kardas P. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris (COMPASS). *Am J Cardiol* 2004;94:213-6.

ANEXOS E APÊNDICE

**CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO ORIGINAL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação**

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 08-168

Versão do Projeto: 24/06/2008

Versão do TCLE: 24/06/2008

Pesquisadores:

CARISI ANNE POLANCZYK

LETICIA WEISS RIBEIRO

MARIANA VARGAS FURTADO

MARCELO COELHO PATRÍCIO

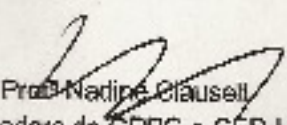
ALISSIA CARDOSO DA SILVA

PEDRO LIMA VIEIRA

Título: ENSAIO CLÍNICO MULTICÊNTRICO DA RETIRADA DE NITRATO EM PACIENTES COM ANGINA ESTÁVEL

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 02 de julho de 2008.


Prof. Nadine Clausell

Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

**CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO ORIGINAL
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL**



INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL
FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Porto Alegre, 19 de dezembro de 2008.

Aos Pesquisadores
Dr. José Luiz da Costa Vieira
Dra. Leticia Weiss Ribeiro
 e/ou coordenadora
 Divisão de Produção Científica
 Unidade de Pesquisa
Sra. Maria Del Carmem Stefani
 Nesta instituição

Ref. Projeto de Pesquisa recebido para apreciação e julgamento no Comitê de Ética em Pesquisa do IC/FUC.

O Comitê de Ética em Pesquisa analisou o Projeto de Pesquisa DP. 4192.08 "Ensaio Clínico Multicêntrico da Retirada de Nitrato em Pacientes com Angina Estável"

Ensaio clínico randomizado duplo-cego, com o objetivo de avaliar os efeitos clínicos e laboratoriais da retirada do nitrato (via oral em dose fixa - médio prazo) em pacientes com DAC (doença arterial coronariana) classe funcional e canadense de angina I e II estáveis há pelo menos 06 meses, não estando correlacionada com aumento de isquemia clínic ou silenciosa relevante.

Parceiro Projeto Aprovado em reunião mensal de 17 de dezembro de 2008.

Dr. Ari Tadeu Lirio dos Santos
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
IC/FUC

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PROJETO ORIGINAL

CONSENTIMENTO INFORMADO

Projeto de Pesquisa: Ensaio Clínico Multicêntrico da Retirada de Nitrato em Pacientes com Angina Estável

Responsáveis pelo Projeto: Carisi Anne Polanczyk, Leticia Weiss Ribeiro (tel. para contato: 99762410 / 33168342)

Objetivos do Projeto: A finalidade desta pesquisa é avaliar a possibilidade da suspensão de um medicamento chamado nitrato, que o (a) Sr (a) usa para a sua doença do coração, a angina estável.

Para avaliar se essa retirada do remédio é segura e não interfere com o seu quadro clínico nós pretendemos comparar o tratamento usando o nitrato (o tratamento que o Sr faz atualmente) com o tratamento usando um comprimido sem efeito, que chamamos de placebo, ao invés do nitrato. Se o senhor aceitar participar do estudo será sorteado e terá 50 % de chance de ser do grupo que vai continuar tomando o medicamento e 50 % de chance de ser do grupo que receberá o placebo (comprimido sem efeito). A chance é igual a se jogar uma moeda para cima e ver de que lado ela cai. Durante o estudo nós faremos exame de esteira e holter (um aparelho que o sr (a) coloca e vai para casa com ele e volta no dia seguinte para retirar e que grava seu eletrocardiograma 24 h) por 3 vezes, consultas 4 vezes e ligaremos para sua casa para conversarmos mais 3 vezes. Não haverá custo adicional para o sr (a), somente o incômodo dos exames, tempo gasto e deslocamento. Durante a pesquisa o (a) Sr. (a) receberá gratuitamente a medicação que será avaliada e será informado(a) de como usá-la, sem modificação dos demais remédios que o(a) Sr.(a) já usa.

Potenciais riscos e benefícios: A vantagem é que poderemos saber se é seguro parar de tomar esse medicamento, será um remédio a menos para usar. Mas o (a) senhor (a) poderá sentir dor no peito e precisar usar o Isordil em baixo da língua. Isso não irá trazer risco de infarto ou de morte pois existem pesquisas anteriores que avaliaram isso.

Estará assegurado o seu direito de desistir de participar a qualquer momento do trabalho. Sua decisão não afetará o seu atendimento médico futuro.

Todas as informações obtidas deste estudo são sigilosas e serão utilizadas exclusivamente com finalidade científica, mantendo-se no anonimato.

Declaro ter lido (ou me foi lido) as informações acima antes de assinar este formulário. Foi me dada oportunidade de fazer perguntas esclarecendo minhas dúvidas. Concordo em participar voluntariamente do estudo acima descrito.

Porto Alegre, ____ de _____ de 20__

assinatura do paciente

assinatura do pesquisador

GPPG - Recebido

24 JUN. 2003

HCPA / GPPG

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE

APÊNDICE A

INSTRUMENTO COLETA DE DADOS

AVALIAÇÃO 1 (BASAL)

DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

Nome: _____		Prontuário: _____	
Instituição: <input type="checkbox"/> HCPA <input type="checkbox"/> ICFUC		Número da Randomização: _____	
Data entrevista: _____			
Endereço: _____			
Bairro: _____		Procedência (cidade): _____	
Telefone contato: _____			
Sexo : <input type="checkbox"/> Masculino		<input type="checkbox"/> Feminino	
Idade: _____			
Profissão: _____			
Número de anos estudados: _____			
Renda mensal do paciente/renda mensal da família (salários mínimos): _____			
Estado civil: <input type="checkbox"/> casado <input type="checkbox"/> solteiro <input type="checkbox"/> viúvo <input type="checkbox"/> divorciado <input type="checkbox"/> outros: _____			
Reside: <input type="checkbox"/> sozinho <input type="checkbox"/> com familiares			

DADOS CLÍNICOS

1. Avaliação Funcional			
Classe Funcional CCS			
<input type="checkbox"/> Classe I <input type="checkbox"/> Classe II <input type="checkbox"/> Classe III <input type="checkbox"/> Classe IV			
Dor torácica			
<input type="checkbox"/> sem dor <input type="checkbox"/> aos grandes esforços <input type="checkbox"/> aos médios esforços <input type="checkbox"/> aos pequenos esforços			
<input type="checkbox"/> em repouso			
Fração de ejeção: _____			
2. História Cardiovascular			
<input type="checkbox"/> angina estável data: _____	<input type="checkbox"/> ACTP data: _____		
<input type="checkbox"/> angina instável data: _____	<input type="checkbox"/> CRM data: _____		
<input type="checkbox"/> IAM SSST data: _____	<input type="checkbox"/> IC data: _____		
<input type="checkbox"/> IAM CSST data: _____	<input type="checkbox"/> Arritmia data: _____		
<input type="checkbox"/> Marcapasso data: _____	<input type="checkbox"/> Cardiodesfibrilador implantável		
Medicações em uso (nome e dose):			

- Antiagregantes plaquetários: _____ Furosemida: _____
 Hipolipemiantes: _____ Tiazídico: _____
 Beta-bloqueador: _____ Espironolactona: _____
 Nitratos: _____ Bloqueador Ca: _____
 IECA: _____ Amiodarona: _____
 Anticoagulante oral: _____ Hidralazina: _____
 Digoxina: _____ ARA II: _____

3. História Progressa

- Doença vascular periférica DPOC
 Insuficiência renal Neoplasia
 AVC Outra: _____

4. Fatores de risco para doença arterial coronariana

HAS: sim não Há quanto tempo: _____

DM: sim não Há quanto tempo: _____

Tabagismo: sim não ex-tabagista

Obesidade: Peso: _____ Altura: _____

IMC < 25 IMC \geq 25 IMC \geq 30

História familiar para doença arterial coronariana: positiva negativa

Ingesta alcoólica: diariamente \geq 3 vezes por semana < 3 vezes por semana

raramente nunca

Atividade física: diaramente \geq 3 vezes por semana < 3 vezes por semana

raramente nunca

5. Medicação fornecida

Data: _____

Início: _____

Dose diária: _____

VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36

Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1-Em geral, você diria que a sua saúde é:
(circule uma)

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- **Comparada a um ano atrás**, como você classificaria sua saúde em geral, **agora** ?
(circule uma)

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum.

Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

ATIVIDADES	SIM. MUITA DIFICULDADE	SIM. UM POUCO DE DIFICULDADE	NÃO. NÃO TEM DIFICULDADE DE MODO ALGUM
a) Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b) Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física** ?

(circule um em cada linha)

	SIM	NÃO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades ?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5- Durante as **últimas 4 semanas**, você teve alguns dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, **como consequência de algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso) ?

(circule um em cada linha)

	SIM	NÃO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c) Não trabalhou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

6- Durante as últimas **4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais , em relação a família , vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor **no corpo** você teve durante as últimas **4 semanas** ?

(circule uma)

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as **últimas 4 semanas** , quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora e dentro de casa) ?

(circule uma)

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação as **últimas 4 semanas**.

(circule um número em cada linha)

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força ?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo ?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo ?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia ?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido ?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado ?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz ?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas **4 semanas** , quanto do seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc) ?

(circule uma)

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto **verdadeiro ou falso** é cada uma das afirmações para você ?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não Sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente Falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço.	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

SEATTLE ANGINA QUESTIONNAIRE

Data: _____ Iniciais: _____ Prontuário: _____

1. As questões abaixo são sobre atividades que as pessoas fazem frequentemente durante a semana. Embora seja difícil para algumas pessoas com diferentes problemas de saúde determinar o que é que as limitam, por favor, veja as atividades listadas abaixo e indique o quanto de limitação você tem devido a dor torácica (dor no peito), desconforto torácico (aperto no peito) ou angina nas últimas 4 semanas.

Atividades	Muito limitado	Moderadamente limitado	Um tanto limitado	Um pouco limitado	Não limitado	Limitado, ou não fez por outras razões
Vestir-se						
Caminhar dentro de casa no plano						
Tomar banho						
Subir um morro ou um lance de escadas sem parar						
Trabalhar no jardim, varrer ou carregar compras						
Caminhar mais de uma quadra em passo rápido						
Correr						
Levantar móveis ou objetos pesados (p.ex. móveis, crianças)						
Participar de esportes árduos (p.ex. nadar, jogar futebol)						

2. Comparado com 4 semanas atrás, quão frequentemente você tem dor torácica (dor no peito), desconforto torácico (aperto no peito) ou angina, fazendo o seu nível mais intenso de atividade? Eu tenho tido dor torácica (dor no peito), desconforto torácico (aperto no peito) ou angina.....

Muito mais freqüente	Ligeiramente mais freqüente	Praticamente o mesmo	Ligeiramente menos freqüente	Muito menos freqüente
-------------------------	--------------------------------	-------------------------	---------------------------------	--------------------------

3. Nas últimas 4 semanas, em média, quantas vezes você teve dor torácica (dor no peito), desconforto torácico (aperto no peito) ou angina ?

4 ou mais vezes por semana	1 a 3 vezes ao dia	3 ou mais vezes por semana mas não diariamente	1 a 2 vezes por semana	Nenhuma Menos de 1 vez por semana	vez nas últimas 4 semanas
-------------------------------	-----------------------	--	---------------------------	---	---------------------------------

4. Nas últimas 4 semanas, em média, quantas vezes você teve que colocar comprimidos de Isordil ou Sustrate embaixo da língua para dor torácica (dor no peito), desconforto torácico (aperto no peito) ou angina ?

4 ou mais vezes por semana	1 a 3 vezes ao dia	3 ou mais vezes por semana mas não diariamente	1 a 2 vezes por semana	Menos de 1 vez por semana	Nenhuma vez nas últimas 4 semanas
-------------------------------	-----------------------	--	---------------------------	------------------------------	--

5. O quanto lhe incomoda tomar a medicação prescrita para dor torácica (dor no peito), desconforto torácico (aperto no peito) ou angina ?

Muito incomodado	Moderadamente incomodado	Algo incomodado	Um pouco incomodado	Não incomodado	Meu médico não prescreveu
---------------------	-----------------------------	--------------------	------------------------	-------------------	------------------------------

6. O quão satisfeito você está com tudo o que está sendo feito para tratar sua dor torácica (dor no peito), desconforto torácico (aperto no peito) ou angina?

Completamente insatisfeito	A maior parte do tempo insatisfeito	Algo satisfeito	A maior parte do tempo satisfeito	Altamente satisfeito
-------------------------------	---	--------------------	---	-------------------------

7. O quanto satisfeito você está com as explicações que seu médico lhe deu sobre sua dor torácica (dor no peito), desconforto torácico (aperto no peito) ou angina?

Completamente insatisfeito	A maior parte do tempo insatisfeito	Algo satisfeito	A maior parte do tempo satisfeito	Altamente satisfeito
----------------------------	-------------------------------------	-----------------	-----------------------------------	----------------------

8. De modo geral, o quão satisfeito você está com seu atual tratamento para a sua dor torácica (dor no peito), desconforto torácico (aperto no peito) ou angina ?

Completamente insatisfeito	A maior parte do tempo insatisfeito	Algo satisfeito	A maior parte do tempo satisfeito	Altamente satisfeito
----------------------------	-------------------------------------	-----------------	-----------------------------------	----------------------

9. Nas últimas 4 semanas, o quanto a sua dor torácica (dor no peito), desconforto torácico (aperto no peito) ou angina interferiram na sua satisfação de viver?

Tem limitado severamente minha satisfação de viver	Tem limitado moderadamente minha satisfação de viver	Tem limitado ligeiramente minha satisfação de viver	Quase não tem limitado minha satisfação de viver	Não tem limitado minha satisfação de viver
--	--	---	--	--

10. Se você tivesse que passar o resto de sua vida com sua dor torácica (dor no peito), desconforto torácico (aperto no peito) ou angina como vem sentindo agora, o como você se sentiria?

Completamente insatisfeito	A maior parte do tempo insatisfeito	Algo satisfeito	A maior parte do tempo satisfeito	Altamente satisfeito
----------------------------	-------------------------------------	-----------------	-----------------------------------	----------------------

11. O quão frequentemente você se preocupa com a possibilidade de ter um ataque cardíaco ou morrer subitamente?

Eu não paro de me preocupar com isso	Eu frequentemente penso ou me preocupo com isso	Ocasionalmente eu me preocupo com isso	Eu raramente penso ou me preocupo com isso	Eu nunca me preocupo com isso
--------------------------------------	---	--	--	-------------------------------

AVALIAÇÃO 2 (DIA 30)

Data: _____

1. Escala de adesão de Morisky

Perguntas referentes ao teste de Morisky	Não	Sim
“Você, alguma vez, esqueceu de tomar seu remédio?”	()	()
“Você, alguma vez, é descuidado quanto ao horário de tomar seu remédio?”	()	()
“Quando você se sente bem, para de tomar seu remédio?”	()	()
“Quando você se sente mal, com o remédio, às vezes, deixa de tomá-lo?”	()	()

Total de respostas negativas ()

Total de respostas afirmativas ()

Classificação da adesão terapêutica:

- () Baixa adesão (três ou quatro questões afirmativas)
- () Média adesão (uma ou duas questões afirmativas)
- () Alta adesão (negativas as quatro questões)

2. Contagem manual de comprimidos

Data de início da medicação: _____	Nº comprimidos fornecidos: _____
Data da contagem: _____	Dose diária (nº cp/dia): _____
Data e horário da última dose: _____ - _____	Ideal comprimidos com paciente: _____
Nº comprimidos com paciente: _____	
<u>% comprimidos consumidos</u>	
% comprimidos prescritos	
Proporção de comprimidos: _____ %	
<input type="checkbox"/> aderente entre 80% - 120%	
<input type="checkbox"/> não aderente < 80%	
<input type="checkbox"/> não aderente > 120%	

3. Eventos

Emergência:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim – Data: _____
Internação Hospitalar:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim – Data: _____
<input type="checkbox"/> Angina instável	Data do diagnóstico: _____	
<input type="checkbox"/> IAM SSST	Data do diagnóstico: _____	
<input type="checkbox"/> IAM com SST	Data do diagnóstico: _____	
<input type="checkbox"/> ACTP	<input type="checkbox"/> CRM	Data: _____
<input type="checkbox"/> Descompensação ICC	Data do diagnóstico: _____	
<input type="checkbox"/> Arritmia - Tipo: _____	Data do diagnóstico: _____	
<input type="checkbox"/> AVE	<input type="checkbox"/> AIT	Data do diagnóstico: _____
<input type="checkbox"/> Outros motivos: _____		

AVALIAÇÃO 3 (DIA 120)

Data: _____

1. Escala de adesão de Morisky

Perguntas referentes ao teste de Morisky	Não	Sim
“Você, alguma vez, esqueceu de tomar seu remédio?”	()	()
“Você, alguma vez, é descuidado quanto ao horário de tomar seu remédio?”	()	()
“Quando você se sente bem, para de tomar seu remédio?”	()	()
“Quando você se sente mal, com o remédio, às vezes, deixa de tomá-lo?”	()	()

Total de respostas negativas ()

Total de respostas afirmativas ()

Classificação da adesão terapêutica:

() Baixa adesão (três ou quatro questões afirmativas)

() Média adesão (uma ou duas questões afirmativas)

() Alta adesão (negativas as quatro questões)

2. Contagem manual de comprimidos

Data de início da medicação: _____	Nº comprimidos fornecidos: _____
Data da contagem: _____	Dose diária (nº cp/dia): _____
Data e horário da última dose: _____ - _____	Ideal comprimidos com paciente: _____
Nº comprimidos com paciente: _____	
<u>% comprimidos consumidos</u>	
% comprimidos prescritos	
Proporção de comprimidos: _____ %	
<input type="checkbox"/> aderente entre 80% - 120%	
<input type="checkbox"/> não aderente < 80%	
<input type="checkbox"/> não aderente > 120%	

3. Eventos

Emergência:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim – Data: _____
Internação Hospitalar:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim – Data: _____
<input type="checkbox"/> Angina instável	Data do diagnóstico: _____	
<input type="checkbox"/> IAM SSST	Data do diagnóstico: _____	
<input type="checkbox"/> IAM com SST	Data do diagnóstico: _____	
<input type="checkbox"/> ACTP	<input type="checkbox"/> CRM	Data: _____
<input type="checkbox"/> Descompensação ICC	Data do diagnóstico: _____	
<input type="checkbox"/> Arritmia - Tipo: _____	Data do diagnóstico: _____	
<input type="checkbox"/> AVE	<input type="checkbox"/> AIT	Data do diagnóstico: _____
<input type="checkbox"/> Outros motivos: _____		