

Tese

**CUSTO E EFETIVIDADE DA REABILITAÇÃO CARDÍACA NA
CARDIOPATIA ISQUÊMICA**

Eduardo Miguel Kühr

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de pós-graduação em ciências da saúde:

Cardiologia e ciências cardiovasculares

**CUSTO E EFETIVIDADE DA REABILITAÇÃO CARDÍACA NA
CARDIOPATIA ISQUÊMICA**

Autor: Eduardo Miguel Kühr

Orientador: Profa. Carísi Anne Polanczyk

*Tese submetida como requisito para obtenção
do grau de Doutor ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, Área de
Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul*

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Kühr, Eduardo Miguel

Custo e efetividade da reabilitação cardíaca na cardiopatia isquêmica / Eduardo Miguel Kühr. -- 2018. 114 f.

Orientadora: Carísi Anne Polanczyk.

Tese (Doutorado) -- 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, 2018.

1. isquemia miocárdica. 2. reabilitação cardíaca .
3. custos e análise de custo. 4. metanálise em rede.
I. Polanczyk, Carísi Anne, orient. II. Título.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS: Português.....	1
LISTA DE ABREVIATURAS: Inglês.....	2
RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUÇÃO.....	5
REVISÃO DA LITERATURA:.....	7
1. IMPACTO SOCIAL DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA.....	7
2. A REABILITAÇÃO CARDÍACA NO MANEJO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA....	8
3. METANÁLISE EM REDE.....	12
4. ANÁLISE ECONÔMICA EM SAÚDE.....	20
5.CUSTOS EM SAÚDE.....	24
6. CUSTO DA REABILITAÇÃO CARDÍACA.....	27
OBJETIVOS.....	31
REFERÊNCIAS.....	32
ARTIGO ORIGINAL 1. Cardiac rehabilitation cost estimation in Brazil.....	41
ARTIGO ORIGINAL 2. Cardiac rehabilitation in coronary disease: a network meta-analysis.....	65
CONCLUSÕES.....	110

LISTA DE ABREVIATURAS – Português

DAC	Doença aterosclerótica coronariana
ECR	Ensaio controlado randomizados
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IATS	Instituto para Avaliação de Tecnologia em Saúde
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
Int\$	Dólares internacionais
RC	Reabilitação Cardíaca
RCA	Reabilitação cardíaca abrangente
RCD	Reabilitação cardíaca domiciliar
RCEE	Reabilitação cardíaca com ênfase no exercício
RCM	Reabilitação cardíaca mista
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE ABREVIATURAS - INGLÊS

EX-CR	Exercise-only cardiac rehabilitation
Int\$	International dollars
MTC	Mixed Treatment Comparison
NIHR	National Institute for Health Research
OR	Odds Ratio
PHS	Public Health System
PPP	Purchasing Power Parity
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
QALY	Quality-adjusted life years
RCT	Randomized controlled trials
RR	Relative Risk
SUCRA	Superface under the cumulative ranking curves
WHO	The World Health Organization

RESUMO

A reabilitação cardíaca (RC) é recomendada nas diretrizes de prevenção secundária da cardiopatia isquêmica, porém a minoria dos pacientes tem acesso a esta intervenção no Brasil. Este trabalho teve como objetivos abordar os determinantes do custo para diferentes modalidades de RC e estimar a efetividade destas modalidades através da construção de metanálise em rede englobando comparações diretas e indiretas. Na primeira parte, para estimativa de custo foram feitas visitas em 6 centros de RC no Brasil e realizadas entrevistas qualificadas para levantamento de disponibilidade de recursos humanos e materiais disponíveis, assim como outras informações relevantes para estimativa de capacidade de realização de sessões de RC por mês. Estes dados foram compilados e fundamentaram a estimativa de modelo de custo para diferentes modalidades de RC: RC com ênfase em exercício (RCEE), RC abrangente (RCA) e RC domiciliar (RCD), considerando custos total, diretos e indiretos, numa estimativa em dólares internacionais (Int\$). A estimativa de custo por paciente para um programa de 12 semanas de RC foi de Int\$ 492,03 para RCD, Int\$ 679,86 para RCEE e Int\$ 733,80 para RCA, em valores de 2016, considerando-se um cenário de 75% de participação das sessões. Concluímos que programas de RCEE e a RCA tem uma estimativa de custo similar para realização, com a RCD apresentando menores custos no cenário brasileiro. Na segunda parte, para estimativa da efetividade, foi construída uma meta-análise em rede utilizando a técnica bayesiana de MTC (*Mixed treatment comparison*). Para isso, foi realizada revisão sistemática de bases eletrônicas entre 1966 e 2017, de ensaios controlados randomizados de populações de portadores de cardiopatia isquêmica com ao menos um braço com intervenção de exercício físico e seguimento de 6 meses. Após foi realizado mapeamento da rede considerando 5 grupos de intervenção: controle, RCEE, RCA, RCD e grupo englobando intervenções de relaxamento e controle de stress, denominado de mista (RCM). A partir da busca de 2.546 referências, foram extraídos desfechos clínicos relevantes de 62 estudos. Os grupos de RCM (Risco relativo (RR): 0,65; Intervalo de credibilidade 95% (ICr 95%): 0,45 a 0,95), RCEE (RR: 0,76; ICr 95%: 0,61 a 0,94) e RCA (RR: 0,77; ICr 95%: 0,61 a 0,97) demonstraram menor risco de morte em relação ao grupo controle. Os grupos de RCM (RR: 0,57; ICr 95%: 0,35 a 0,92), RCEE (RR: 0,68; ICr 95%: 0,48 a 0,96), RCA (RR: 0,61; ICr 95%: 0,49 a 0,94) e RCD (RR: 0,46; ICr 95%: 0,25 a 0,86) demonstraram menor risco para novo infarto do miocárdio em relação ao grupo controle. RCM demonstrou menor risco para revascularização quando comparado com os grupos controle (RR: 0,24; ICr 95%: 0,12 a 0,50), RCD (RR: 0,31; ICr 95%: 0,13 a 0,76), RCA (RR: 0,33; ICr 95%: 0,16 a 0,68) e RCEE (RR: 0,30; ICr 95%: 0,15 a 0,61). Consideramos que a RC é uma intervenção válida na redução da morbimortalidade na prevenção secundária da cardiopatia isquêmica, com os programas de controle de estresse e relaxamento apresentando maior chance probabilística de serem os mais eficazes na redução de desfechos clínicos relevantes (morte, infarto do miocárdio e revascularizações).

PALAVRAS CHAVE: isquemia miocárdica; reabilitação cardíaca; custos e análise de custo; metanálise em Rede

ABSTRACT

Cardiac rehabilitation (CR) is recommended in secondary prevention guidelines for management of ischemic heart disease but few patients have access to this intervention in Brazil. We evaluate cost estimation of different CR modalities and estimate effectiveness of them through direct and indirect comparison in a Bayesian network meta-analyses. In the first part, we visited 6 CR centers in Brazil and executed structured interviews of labor and material resources available, as other relevant information to estimate capacity of executed sessions per month. These data were compiled and supported a simulation of cost model scenarios of different modalities of CR: exercise-based (EB), comprehensive (CB) and home-based (HB), expressed in 2016 International Dollars (Int\$), considering total, direct and indirect costs. In scenario of 75% attendance, total cost was Int\$ 492.03 in HB, Int\$ 679.86 in EB and Int\$ 733.80 in CB group. We concluded that EB and CB have similar estimated costs in Brazil, and HB intervention presented lower costs. In the second part, we systematically reviewed electronic databases (1966 - 2017) to retrieve randomized controlled trials, in whom at least one arm with supervised exercise interventions and 6 months of follow-up. Further we developed a network meta-analysis with direct and indirect comparison of interventions on selected outcomes and established a ranking of probability of occurrence of events among these interventions, classified into five different categories: control, HB, EB, CB and a mixed group of stress management (SM) and relaxation activities interventions. Sixty-two trials accomplished inclusion criteria; SM (relative risk (RR): 0.65; 95% credible interval (CrI): 0.45 – 0.95), EB (RR: 0.76; 95% CrI: 0.61-0.94) and CB (RR: 0.77; 95% CrI 0.61-0.97) groups showed lower risk for death compared with control group. Also, SM (RR: 0.57; CrI 95%: 0.35–0.92), EB (RR: 0.68; 95% CrI: 0.48-0.96), CB (RR: 0.68; 95% CrI 0.49-0.94) and HB (RR: 0.46; 95% ICr: 0.25-0.86) groups showed lower risk for new myocardial infarction compared with control group. SM showed lower risk of revascularization procedures compared with control group (RR: 0.24; 95% CrI: 0.12-0.50), HB (RR: 0.31; 95% CrI: 0.13-0.76), CB (RR: 0.33, 95% CrI: 0.16-0.68) and EB (RR: 0.30; 95% CrI: 0.15-0.61) groups. We concluded that CR is a valid intervention for reducing mortality and morbidity in secondary prevention of CAD patients, with a higher probabilistic chance of mixed strategies of stress management been the most efficient in reducing clinical relevant outcomes (death, myocardial infarction and revascularizations).

KEY WORDS: myocardial ischemia / cardiac rehabilitation / costs and cost analysis / network meta-analysis

INTRODUÇÃO

A doença aterosclerótica coronariana (DAC) é uma das principais causas de mortalidade no mundo, a despeito dos avanços terapêuticos ocorridos nos últimos anos. Estima-se que entre 75 e 90% da incidência da DAC em diversas populações estudadas possa ser explicada pela exposição prévia a fatores de risco conhecidos, como alimentação inadequada, sedentarismo e tabagismo (Mozaffarian *et al*, 2008).

Existem diversas intervenções direcionadas para a modificação destes fatores de risco e atenuação da DAC, agrupadas num grupo de intervenções denominado de reabilitação cardíaca (RC). Apesar de sólida evidência sustentando a utilização desta intervenção, infelizmente ela encontra-se restrita a minoria dos pacientes portadores de DAC no Brasil; entre os fatores relacionados para este fato encontra-se a escassez de locais capacitados para execução, sendo estimado no Brasil a disponibilidade de 1 centro para cada 4,9 milhões de habitantes (Cortes-Bergoderi *et al*, 2013).

Num cenário de recursos escassos como o sistema de saúde brasileiro, a expectativa de modificação desta realidade passa pela análise crítica dos elementos necessários para ofertar a RC ao maior número de pacientes disponíveis; para isso, busca-se estudar os determinantes de custo para a existência destes diferentes programas de RC, visando suportar a implementação de políticas de saúde sustentáveis e efetivas na prevenção secundária da DAC.

A metanálise em rede é um método estatístico que incorpora evidência proveniente da comparação direta entre ensaios controlados randomizados (ECR) e da evidência indireta de comparações (proveniente dos estudos comparando intervenções de interesse com um comparador comum), permitindo uma generalização das comparações indiretas

de duas intervenções para comparações múltiplas. Assim, permite a avaliação de cenários de tratamento complexo, em que existam diversas alternativas terapêuticas a serem oferecidas, oferecendo uma síntese da evidência disponível para auxiliar na tomada de decisão. Sua utilização tem crescido nos últimos anos, sendo defendido por vários autores que os resultados provenientes desta técnica deveriam ser considerados no topo da evidência na elaboração de diretrizes e recomendações (Leucht *et al*, 2016).

Desta maneira, nesta revisão são abordados aspectos relacionados com as modalidades de reabilitação cardíaca, além de metodologia para análise de custo e estimativas de eficácia através da utilização de metanálises em rede.

REVISÃO DA LITERATURA

1. IMPACTO SOCIAL DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA

A doença aterosclerótica coronariana (DAC) acarreta mais de 7 milhões de mortes anualmente em todo mundo, sendo a maior parte delas ocorridas em países em desenvolvimento (WHO, 2004; Mendis *et al*, 2011; Joseph *et al*, 2017). No Brasil também as doenças cardiovasculares são responsáveis por 30% da mortalidade total, sendo a maior parte decorrente da doença cerebrovascular e DAC (Cesar *et al*, 2014). Apesar das diferenças regionais, existe o acesso a serviços de qualidade na abordagem da DAC, tanto nos eventos agudos como no manejo crônico. Ocorrem, porém, lacunas no tratamento da cardiopatia isquêmica, existindo a necessidade de implementar estratégias de prevenção secundária e continuidade do cuidado, assim como políticas nacionais para a abordagem de fatores de risco através da reorganização dos sistemas de atenção em saúde (Polanczyk *et al*, 2009).

A DAC e seu espectro de apresentações clínicas agrupadas na denominação de cardiopatia isquêmica, apesar dos recentes avanços na terapêutica, ainda é uma doença que resulta em diminuição significativa da qualidade de vida e atividade diária. Além dos custos referentes a internações hospitalares e atendimentos de urgência, a cardiopatia isquêmica provoca uma sensível perda da qualidade de vida, resultando muitas vezes em aposentadorias precoces e em altos custos socioeconômicos (Johnson *et al*, 2011). Neste contexto, intervenções para minimizar o impacto desta doença sobre a população atingida e garantir a reinclusão destes pacientes tem grande relevância social e econômica.

2. A REABILITAÇÃO CARDÍACA NO MANEJO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA

O termo “reabilitação cardíaca” aplica-se a intervenções multiprofissionais e coordenadas desenvolvidas para melhoria física, psicológica e social do paciente cardiopata, como o objetivo de estabilizar, reduzir a progressão ou até mesmo regredir a evolução da doença aterosclerótica, com a consequente redução de morbi-mortalidade (Leon *et al*, 2005, Dalal *et al*, 2015). Inicialmente desenvolvida na primeira metade do século XX com o objetivo de reabilitar funcionalmente o paciente submetido a repouso prolongado após evento coronariano, mudou sua característica de abordagem nos últimos anos (Pashkow *et al*, 1993, Sandesara *et al*, 1995). Com a redução do tempo de internação hospitalar e incorporação de tecnologias médicas no manejo da cardiopatia isquêmica, as abordagens em reabilitação cardíaca vêm sofrendo modificações para adequação a este novo perfil de paciente portador de cardiopata, visando aumentar a aderência às modificações de estilo de vida necessárias na prevenção secundária (Reeves *et al*, 2010).

O papel da reabilitação cardíaca é reconhecido nas diretrizes de manejo de cardiopatia isquêmica (Wenger *et al*, 2008). Considera-se que todos os pacientes com doença coronariana aguda ou submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea devem ser encaminhados para programas de reabilitação cardíaca antes da alta hospitalar ou durante a primeira consulta de seguimento clínico (Indicação classe I, nível de evidência A) (Leon *et al*, 1995; Carvalho *et al*, 2006).

Tradicionalmente a reabilitação cardíaca é desenvolvida em centros especializados, com duas principais estratégias de abordagem: a que prioriza o exercício, denominada de reabilitação cardíaca com ênfase no exercício – RCEE (reconhecida na literatura internacional pela sigla EX-CR (“exercise-only”) e a que engloba outras ações de

educação em saúde além do exercício, designada de “reabilitação cardíaca abrangente (RCA)”, reconhecida pela denominação “comprehensive care rehabilitation”. Nesta segunda modalidade, além do condicionamento físico, o paciente participa de intervenções formais objetivando a reformulação de hábitos alimentares, remoção do tabagismo e controle do estresse (Carvalho *et al*, 2006).

A RCEE apresenta sólido embasamento científico para indicação, como demonstrado em revisão sistemática desenvolvida pela Cochrane em 2016. Numa análise de 47 estudos randomizados com 10.794 pacientes alocados para RCEE ou cuidado habitual, demonstrou-se no seguimento acima de 12 meses uma redução de 13% do risco para morte total e cardiovascular (RR = 0,87 (IC 95% 0,75-0,99) e RR = 0,74 (IC 95% 0,63-0,87), respectivamente). Também esta intervenção foi efetiva na redução do risco de reinternações hospitalares em seguimento menor (até 12 meses), com um RR de 0,69 (IC 95% 0,51-0,93). Porém não existiram evidências nesta revisão de redução de risco para revascularizações (cirúrgica ou percutânea) ou novos infartos do miocárdio (IAM) no grupo submetido à intervenção. Os autores também ressaltaram que a maior parte da população incluída nos estudos de reabilitação cardíaca foi de homens de meia idade e baixo risco para novos eventos, sendo necessária a elaboração de estudos randomizados com grupos de pacientes mais representativos da população habitual portadora de cardiopatia isquêmica (Anderson *et al*, 2016).

Conforme citado anteriormente, a necessidade de abordagem estruturada dos fatores de risco associados com o desenvolvimento da DAC, como cessação do tabagismo e orientação nutricional foi à prática de programas de RC, na forma da reabilitação cardíaca abrangente (RCA). Em 2005, Clark e colaboradores realizaram uma revisão sistemática de intervenções para prevenção secundária de eventos clínicos em portadores de DAC; estes autores identificaram 63 estudos randomizados com 21.295

pacientes, sendo as intervenções alocadas em uma destas três categorias: 1) programas que incorporavam atividades de educação e aconselhamento acerca dos fatores de risco para DAC associado a exercício físico supervisionado (RCA); 2) programas que realizavam educação em saúde porém sem componente de exercício estruturado e 3) programas que ofereciam exercício físico supervisionado (RCEE). No primeiro grupo, com 19 estudos e 4.208 pacientes randomizados, a RCA demonstrou redução de risco de 38% para ocorrência de novo IAM (RR = 0,62 (IC 95% 0,44-0,87), porém não demonstrou diferença acerca mortalidade geral (RR = 0,88 (IC 95% 0,74-1,04)). No segundo grupo (somente educação em saúde), com 4 estudos e 2.671 pacientes, demonstrou-se redução de 13% do risco de morte (RR = 0,87, IC 95% 0,76-0,99), mas não para ocorrência de novos IAM (RR = 0,76, IC 95% 0,57-1,01). E finalmente no terceiro grupo, com 17 estudos e 2.566 pacientes, a RCEE também demonstrou redução de 28% do risco de morte (RR = 0,72, IC 95% 0,54-0,95), não havendo evidência de impacto para redução de ocorrência de novos IAM (RR = 0,57, IC 95% 0,57 – 1,01). Os autores concluíram que uma ampla gama de intervenções de RC teria relevância clínica na prevenção secundária da DAC, ressaltando que existiam lacunas na avaliação do impacto da incorporação dos custos destes programas no manejo da DAC (Clark *et al*, 2005).

Estima-se que somente 14 a 43% dos pacientes portadores de cardiopatia isquêmica participem de programas estruturados de reabilitação cardíaca após evento coronariano, com grande variação entre os países estudados. Além disso, menos de 50% dos pacientes continuam aderentes ao exercício físico proposto seis meses após término da participação nos programas de reabilitação cardíaca. Entre os fatores preditores de aderência, incluem-se nível de educação, capacidade funcional cardíaca, estado de humor, idade, crenças pessoais, renda anual e suporte social (Davies *et al*, 2011).

Considerando os fatores envolvidos com a dificuldade de acesso e baixa aderência a programas estruturados de reabilitação cardíaca, nos últimos anos surgiram novas propostas de intervenções, envolvendo menor grau de participação presencial nos centros, tecnologias de telemonitoramento, educação em saúde a distância e atividades multidisciplinares para manejo do stress e meditação, como Yoga e Tai Chi Chuan (Clark *et al*, 2015).

Entre novas modalidades de RC, destacam-se aquelas com a possibilidade de execução de prescrição individual de exercício em seu domicílio, denominada de reabilitação cardíaca parcialmente supervisionada ou domiciliar (RCD) (*home-based*). Numa revisão sistemática publicada em 2016 procurou-se determinar a efetividade de programas de RCD comparados com programas estruturados de RC considerando mortalidade, morbidade e modificação de fatores de risco cardíacos. Foram incluídos 17 estudos com 2.172 participantes randomizados para intervenções baseadas em centros de reabilitação ou semi-supervisionados (maior parte da intervenção desenvolvida em casa, segundo programa individualizado), em adultos com infarto do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca ou que haviam sido submetidos à revascularização miocárdica. Não houve diferença dos desfechos, tanto para mortalidade (RR = 0,79 (IC 95% 0,43-1,47) como para capacidade de exercício e modificação de fatores de risco, assim como não foi encontrada diferença significativa de custos entre as duas modalidades de intervenção. Na conclusão dos autores, ressalta-se que na ausência de diferença entre os desfechos ou custos entre as intervenções, a escolha da modalidade ficaria a cargo do paciente (Burckingham *et al*, 2016). Considera-se ainda que programas semi-supervisionados podem ser adequados para pacientes de baixo risco para eventos coronariano (Indicação classe I, nível de evidência A) (Smith *et al*, 2011).

4. METANÁLISE EM REDE

Na área clínica os Ensaio Controlados Randomizados (ECR) são o instrumento mais poderoso de estimativa da *Eficácia* de uma intervenção, aferindo-se o resultado em condições ideais. A revisão sistemática é um tipo de pesquisa planejada para sumarizar a evidência disponível, utilizando métodos apropriados para identificar, selecionar e avaliar de forma crítica os estudos, permitindo a análise dos dados dos estudos incluídos na revisão. Quando associamos uma análise estatística com o propósito de integrar seus achados, temos como resultado o método de metanálise, a qual é uma técnica estatística que permite combinar os resultados de estudos realizados sobre a mesma questão de pesquisa, com o objetivo de sintetizar suas conclusões ou até mesmo resultar em novas conclusões (Borestein *et al*, 2009).

A metanálise apresenta metodologia rigorosa em cada etapa de sua elaboração, apresentando como principal objetivo a redução da subjetividade dos métodos habituais de revisão sistemática. Ela combina os resultados de diferentes estudos tendo como propósito a obtenção de uma só estimativa global. Em cada estudo existe uma estimativa do tamanho do efeito (*effect size*), a qual é uma unidade utilizada em metanálise a qual representa a relação entre duas variáveis, como por exemplo a razão de chances, risco relativo ou diferença de médias. A estimativa global do tamanho do efeito resulta da média ponderada dos tamanhos do efeito de cada um destes estudos (Borestein *et al*, 2009).

Existem duas abordagens para cálculo da estimativa global e do tamanho do efeito: os modelos de efeitos fixos e os modelos de efeitos aleatórios. No modelo de efeitos fixos, assume-se que todos os estudos da metanálise compartilham um tamanho de efeito comum, existindo uma homogeneidade dos estudos. Desta forma, as possíveis diferenças

existentes entre os estudos seriam somente decorrentes de erro pelo acaso. Já no modelo de efeitos aleatórios, existe a suposição que os efeitos são independentes, existindo uma diferença entre os estudos atribuída não somente ao erro aleatório, mas também a heterogeneidade entre os estudos (Borestein *et al*, 2009).

Usualmente este segundo modelo é utilizado nas metanálises de prática clínica, considerando-se que mesmo quando incorporamos um grupo de ECR numa metanálise, é assumido que eles compartilham suficientes elementos em comum que permitam a síntese de suas informação; porém não se considera que sejam idênticos, que tenham o mesmo tamanho de efeito, já que as amostras provenientes das populações não apresentam exatamente as mesmas características de idade ou condições clínicas relevantes, assim como podem existir pequenas diferenças na metodologia da intervenção ou tratamento. Essas diferenças entre os estudos são designadas de heterogeneidade, a qual pode ser classificada em termos gerais em três categorias: clínica, metodológica e estatística (Higgins & Green, 2011).

A heterogeneidade clínica é decorrente das diferenças das características dos estudos (como os critérios de inclusão e exclusão dos participantes), intervenções (duração e dose, por exemplo) ou dos desfechos (duração de seguimento e definição do desfecho, por exemplo). A heterogeneidade metodológica seria decorrente das variações relacionadas com os desenhos dos estudos, como critérios de cegamento, alocação, aleatorização e perdas e exclusões. Estas duas primeiras induzem a heterogeneidade estatística, a qual pode ser identificada através de testes de heterogeneidade, sendo o teste Q de Cochran e o I^2 de Higgins os métodos usualmente utilizados.

O teste Q de Cochran permite testar se existe heterogeneidade entre os estudos, sendo sensível à dimensão da amostra; a hipótese nula é que os achados dos estudos primários são iguais, avaliando se os dados encontrados refutam esta hipótese; caso a

hipótese nula for confirmada, consideram-se os estudos homogêneos ($p > 0,05$). Ele é calculado por:

$$Q = \sum_{j=1}^j W_j (Y_j - \hat{\Theta}_M)^2$$

onde W_j é o peso do estudo j , Y_j é a medida de efeito do estudo \hat{j} e Θ_M é a estimativa para a medida meta-analítica (Lau et al, 1998).

O I^2 de Higgins é a porcentagem de variância atribuída à heterogeneidade, sendo calculado do seguinte modo:

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) * 100\%$$

onde Q corresponde ao resultado do teste Q de Cochran e df (*degrees of freedom*) ao grau de liberdade. O teste I^2 de Higgins apresenta valores de entre 0 e 100%, sendo que a ausência de heterogeneidade é representada pelo valor zero. Valores entre 25% e 50% indicam baixa heterogeneidade, 50% e 75% moderada e acima de 75% indicam alta heterogeneidade (Higgins et al, 2003).

Num cenário complexo de múltiplas intervenções e modalidades disponíveis, as técnicas convencionais de metanálise podem não ser suficientes para uma avaliação completa da evidência disponível, principalmente por compararem somente pares de intervenções. Assim, nos últimos anos têm sido desenvolvidos alguns métodos para permitir a comparação de intervenções em que não existam comparações diretas (ou existam somente poucos estudos com comparação direta), sendo descritos como métodos de comparação indireta ou metanálise em rede (Cipriani et al, 2013). Entre

estes, destacam-se o método de Bucher, o método de Lumely e o método de comparação mista de tratamentos (*Mixed Treatment Comparisons*), descritos a seguir.

O método de Bucher (Bucher *et al*, 1997) permite a realização de comparações indiretas com dados discretos. Ele utiliza a razão de chances (*odds ratio* – OR) como medida de efeito para comparar indiretamente duas intervenções (por exemplo, A versus C), quando existem apenas estudos comparando diretamente outras duas intervenções (A versus B e B versus C) (vide figura 1). Neste método, é realizada a abordagem da metanálise tradicional para calcular as médias ponderadas das medidas de efeitos individuais de cada estudo que comparou as intervenções A e B e dos estudos que compararam as intervenções B e C, originando uma estimativa de efeito global OR_{AB} e OR_{BC} . Após, é realizada a estimativa de comparação indireta de A versus C através do quociente de OR_{AB} com OR_{BC} . Este método assume que a eficácia relativa é a mesma em todas as intervenções incluídas na comparação indireta e que existe independência entre os ramos da comparação. Desta forma, este método limita-se aos ECR com apenas dois ramos de comparação e a comparação indireta de três intervenções.

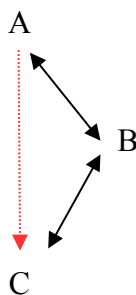


Figura 1. Exemplo de rede de comparação pelo método de Bucher

Fonte: Elaboração do autor.

O método de Lumely foi proposto em 2002 e permite a comparação indireta entre duas intervenções quando existem estudos comparando estas intervenções com um comparador comum. Ele utiliza para estimativa dos tamanhos dos efeitos modelos

lineares mistos, sendo a maior limitação deste método: ele somente é aplicável em redes de comparação fechadas. Assim, conforme apresentado na figura 2, apresentamos uma rede de comparações entre as intervenções A, B, C e D; neste exemplo, busca-se realizar a comparação indireta entre o tratamento A e B, existindo ECR com comparações diretas entre A versus C, A versus D, B versus C e B versus D. Este método permite a incorporação dos resultados dos ECR onde a intervenção comum é C, assim como os ECR nos quais o comparador comum é D.

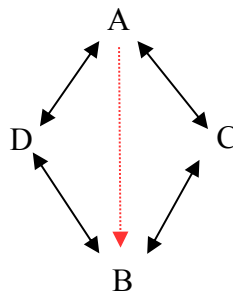


Figura 2. Exemplo de rede de comparação pelo método de Lumley

Neste exemplo, existem dois caminhos para a comparação indireta (através do comparador intervenção C e intervenção D), originando diferentes estimativas de tamanhos de efeitos globais para a mesma comparação indireta (A versus B). Este modelo estima o grau de concordância entre as estimativas de efeito obtidas através de vários caminhos, estando incorporada no cálculo do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para a estimativa indireta.

O terceiro método de abordagem foi proposto em 2004 por Lu e Ades, sendo conhecido como *Mixed Treatment Comparison* – MTC (método de comparação mista de tratamentos). É baseado em técnica bayesiana, usando modelo hierárquico, sendo desenvolvido e aprimorado nos últimos anos (Cipriani et al, 2013). Este método é baseado na análise simultânea da evidência direta (proveniente da comparação direta

entre as intervenções nos estudos) e indireta (proveniente dos estudos comparando intervenções de interesse com um comparador comum), permitindo uma generalização das comparações indiretas de dois tratamentos para comparações múltiplas de tratamentos. Este método permite a inclusão de ECR com mais de um ramo de comparação, além de não obrigar que a rede de tratamentos seja fechada.

Para esta metodologia, inicialmente realiza-se o levantamento de todas as intervenções de interesse disponíveis. Após esta etapa, é realizada uma revisão sistemática para identificação de como estas intervenções foram comparadas, permitindo o mapeamento da rede e a representação gráfica das evidências de comparação disponíveis entre as intervenções (Figura 3).

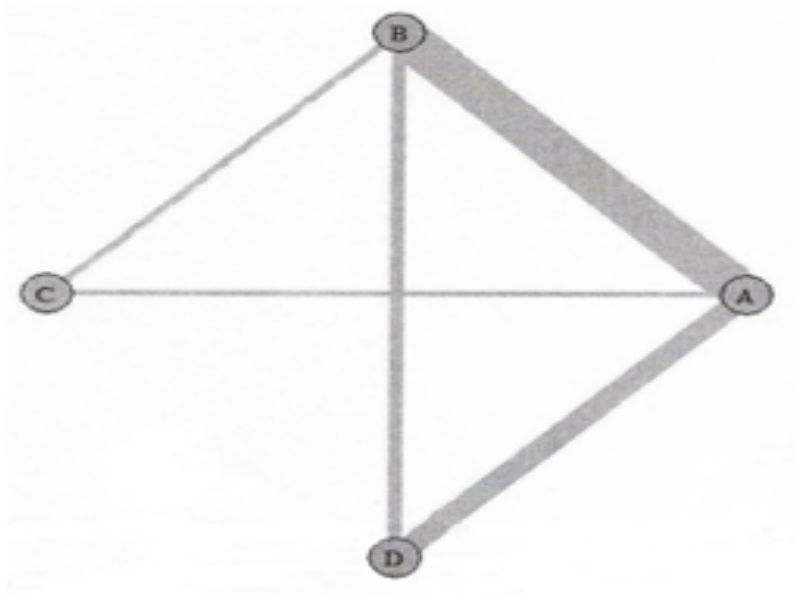


Figura 3. Exemplo de representação gráfica de metanálise em rede (MTC).

Fonte: Elaboração do autor.

Nesta hipotética comparação entre 4 alternativas de tratamento, existem linhas entre todas as intervenções, exceto entre o tratamento C e D; isso representa a existência

de comparações diretas, com a espessura das linhas representando o número de estudos e pacientes nos pares de comparação. Desta forma, apenas entre os pares C e D existirá somente a evidência indireta, existindo entre os outros pares a aplicação da metodologia de síntese pela comparação da evidência direta e indireta através da MTC. Isso permite o aumento do poder estatístico e precisão das estimativas (Leucht *et al*, 2016).

Assim como outras técnicas de metanálise, existem recomendações metodológicas para a realização da MTC; uma delas é a sugestão que exista o relato do protocolo do estudo, com a descrição dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos, assim como detalhamento metodológico. Este pode ser realizado pela publicação do protocolo ou pelo registro eletrônico, sendo o mais utilizado o vinculado a Universidade de York e financiado pelo *National Institute of Health Research* (NIHR), o PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) (Booth *et al*, 2011).

Para a realização desta técnica, é necessário a aplicação de testes que assegurem a homogeneidade entre os estudos, assim como nas metanálises tradicionais. Porém para a comparação da evidência indireta, é também necessário verificar a similaridade entre os estudos; essa análise mais clínica que estatística busca verificar se os dois conjuntos de estudos em comparação possuem características clínicas e epidemiológicas suficiente semelhantes para a utilização destes dados para comparação indireta, considerando-se população-alvo e desfechos clínicos, mantendo-se a plausibilidade da comparação (Chaimani *et al*, 2017). Esta noção de transitividade (*transitivity*) é similar aos conceitos de avaliação de heterogeneidade clínica e metodológica entre comparações emparelhadas (*pairwise*) da metanálise tradicional. Assim, esta suposição de transitividade (*transitivity assumption*) implica que as intervenções e populações dos estudos incluídos sejam comparáveis com relação às características que podem afetar os seus efeitos relativos (Chaimani *et al*, 2017; Cornell, 2017). E finalmente, é preciso

verificar consistência, sendo usualmente utilizada a técnica de *split node* proposta por Dias e colaboradores em 2010, a qual usa ferramenta estatística computacional para separar a evidência direta e indireta das comparações e verificar a consistência destas comparações (Dias *et al*, 2010). A suposição de consistência implica que as evidências diretas e indiretas estão em cada comparação emparelhada (*pairwise*) demonstrando alinhamento estatístico. Existindo transitividade, é esperada a demonstração através da consistência; porém a ausência de inconsistência estatística não significa que exista plausibilidade para a suposição de transitividade (Chaimani *et al*, 2017).

A MTC também permite o ranqueamento relativo entre as intervenções, o qual usualmente oferece um resumo conciso dos achados; entre as formas de apresentação, a mais comum é através do ranqueamento de probabilidades. Nele, apresenta-se a probabilidade de cada intervenção estar numa posição de ranqueamento específica (melhor tratamento, segundo melhor tratamento, terceiro melhor tratamento, etc....); devemos sempre considerar que assim como outras medidas de efeito relativo, existe um grau de incerteza neste ranqueamento (Baldwin *et al*, 2011). Outra forma de apresentação seria através da expressão da superfície abaixo das curvas cumulativas de ranqueamento (*surface under the cumulative ranking curves – SUCRA*), a qual expressa o percentual de efetividade que cada intervenção apresenta, quando comparada com uma intervenção “ideal”, o qual deve obrigatoriamente estar ranqueado em primeiro, sem incerteza (Chaimani *et al*, 2017).

Entre as críticas da utilização deste método, encontra-se as limitações no relato dos métodos estatísticos utilizados nas MTC bayesianas, as quais encontram-se minimizadas com a publicação de revisões e guias para a descrição dos resultados (Hutton *et al*, 2014).

Desta forma, a MTC permite aos pesquisadores resumir a evidência disponível através da comparação de efetividade de diversas intervenções; além disso, como citado anteriormente permite o ranqueamento relativo entre as intervenções, porém deve sempre ser reportado como achado secundário (Cornell, 2015). Esta riqueza de informações proporcionada por esta metodologia sustenta a afirmação de autores que deveria ser atribuída à MTC o mais alto nível de evidência nas diretrizes de tratamento (Leucht *et al*, 2016).

Apesar de existirem diversas revisões sistemáticas um benefício clínico da RC na prevenção secundária da DAC, elas englobam diferentes estratégias e modalidades de intervenção; além disso, estando a RC estabelecida nas diretrizes e recomendações médicas há quase 20 anos, encontram-se limitações éticas atuais para não oferecer alguma forma de intervenção nos fatores de risco para o grupo controle; isso pode limitar a demonstração de diferença de entre resultados de intervenções, principalmente relacionadas com intervenções de exercício, com frequente *cross-over* entre os grupos de tratamento no decorrer do seguimento dos estudos (Oldridge, 2012; Joseph *et al*, 2017).

Assim, consideramos que neste cenário de diferentes modalidades de RC na prevenção secundária da cardiopatia isquêmica a utilização desta técnica de metanálise poderia contribuir para a busca da evidência da melhor alternativa de intervenção para esta população.

5. ANÁLISE ECONÔMICA EM SAÚDE

Abordar saúde pela ótica de análise econômica exige dos profissionais de saúde uma mudança de postura, na qual dizeres como “saúde não tem preço” confrontam-se com a realidade de recursos finitos e esforços dos gestores em saúde em otimizar

esforços para atendimento de expectativas dos atores do processo, cada vez mais exigentes. Especificamente quanto à saúde, podemos assumir que na verdade o objeto de escolha do mercado seriam os cuidados de saúde. Temos que ter a preocupação de entender este conceito, já que cuidados de saúde constituem um bem pelo o qual o consumo, por si só, não proporciona utilidade, diferente de outros bens materiais. O único objetivo do consumo do cuidado de saúde é pelo restabelecimento de um estado de saúde perdido ou debilitado, a partir da percepção de necessidade do agente de procura (o doente), seguindo as orientações e determinações do agente de oferta (o médico e / ou profissional de saúde) (Barros, 2005).

Numa referência histórica, é preciso referendar os estudos de Kenneth Arrow, que em 1963 apresentando conceitos iniciais relacionados com economia em saúde, ao assumir que: “Os mecanismos habituais pelos quais o Mercado assegura a qualidade dos produtos não tem grandes implicações no setor de saúde” (Arrow, 2004). Este mesmo autor considerava que o ponto crucial da economia da saúde atingir um equilíbrio entre as necessidades da sociedade e os desejos dos indivíduos, sendo que a interação entre os diversos comportamentos econômicos individuais resultava na composição de grupos de pessoas interagindo no mercado. Ainda segundo Arrow, a incerteza inerente ao risco de adoecer e de receber adequado tratamento seria a principal causa de diferença de abordagem do mercado de cuidados de saúde, já que o conhecimento acerca do impacto da doença num dado indivíduo é imperfeito e imprevisível.

Esta teoria econômica possibilitou o desenvolvimento de diferentes metodologias de estudo na saúde; a análise de custo-efetividade é um dos principais métodos e consiste em comparar impactos econômicos de diferentes intervenções de saúde, partindo da premissa da presença de recursos financeiros finitos que devem ter seu uso otimizado segundo escolhas da sociedade de forma a maximizá-los. Se a medida de

efetividade da intervenção for abrangente o suficiente para capturar todas as dimensões relevantes de saúde, possibilita a aferição do impacto desta intervenção em unidades como anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life year – QALY*). O QALY é uma medida correspondente à qualidade de vida durante um período, variando entre 1 (saúde perfeita) e 0 (morte). A padronização desta variável permite a comparação do impacto de intervenções em diferentes doenças, permitindo aos gestores uma fundamentação técnica para a decisão de alocação de recursos pela análise de custo-efetividade. Mais que uma simples razão entre custo e resultados, o estabelecimento das variáveis alocadas no numerador e denominador pode estabelecer uma ampla gama de resultados (Silva, 2003). De forma geral, procedimentos que tenham uma relação de custo-efetividade por ano de vida ganho de até US\$ 50.000,00 são considerados custo-efetivos pela literatura, porém conforme a situação e recursos alocados, estimativas de relação de custo-efetividade até US\$ 100.000,00 podem ser aceitos. (GOLD et al, 1996).

A partir dos estudos de Arrows outros autores tentaram mostrar as particularidades deste mercado, sendo que na abordagem dos mecanismos de oferta-demanda em saúde, os conceitos de Grossmann descritos em 1972 ainda se tornam pertinentes na compreensão dos fatores que tornam o mercado de cuidados em saúde diferente de outros mercados tradicionais, como produtos ou serviços em geral (Grossmann, 1972).

No modelo de Grossmann, existem três elementos fundamentais: 1) abordar “saúde” como uma variável finita, variando entre 1 (saúde perfeita) e 0 (morte), portanto passível de estoque; 2) considerar “saúde” como um processo de produção conjunto, requerendo a contribuição do indivíduo que disponibilizarão de tempo para a manutenção da sua saúde (estoque) através do consumo de bens e serviços apropriados (não basta adquirir cuidados médicos se não existir investimento de tempo do indivíduo para produção de saúde); 3) saúde é um bem tanto de consumo como de investimento. Além

disso, a capacidade de reposição do estoque de saúde depende de diversos fatores, dentre os quais destacam-se a idade e nível educacional do indivíduo (Grossmann, 1972).

Pessoas com maior idade tendem a apresentarem um “estoque” de saúde menor em relação a pessoas mais jovens, de uma forma geral, porém sujeito à variabilidade individual e histórico de vida, considerando-se uma depreciação não-linear da variável saúde. Os episódios de doenças do decorrer da vida resultariam em diminuições do estoque de saúde, de natureza estocástica e inesperada, sendo os cuidados de saúde responsáveis pela recuperação parcial ou total deste estoque, se considerarmos doenças agudas ou acidentes. Nas doenças crônicas, a diminuição do estoque de saúde teria até uma previsibilidade razoável considerando-se a história natural da doença, porém ainda assim existe a variabilidade individual de resposta (Barros, 2005).

Entretanto, existe o terceiro elemento dos conceitos propostos por Grossmann que se por um lado considera saúde como um bem de consumo na medida que aumentando seu capital de saúde, o indivíduo aumenta sua satisfação e percepção de bem-estar, por outro lado seria um bem de investimento, pois ao aumentar seu capital de saúde também diminuiria os dias de incapacidade e aumentaria sua produtividade, permitindo um maior nível de rendimento.

O único fator restritivo seria o tempo, já que o indivíduo precisa distribuir este recurso entre diversas atividades: trabalho (para manter rendimento), lazer (ou tempo utilizado para consumo de outros bens) e cuidados de saúde (que muitas vezes pode não encontrar espaço durante o trabalho ou lazer). Além disso, existe ainda o tempo desperdiçado ou perdido devido à falta de saúde e impossibilidade de realizar qualquer uma das opções citadas acima. Numa visão simplista, na utilização constante do recurso tempo sem investimento em cuidados de saúde, existe uma progressiva diminuição do estoque de saúde até a morte do indivíduo.

Pelo modelo de Grossmann, o indivíduo necessita conciliar as seguintes decisões simultâneas: a) distribuir o tempo entre trabalho e lazer; b) dividir o tempo restante de lazer entre a produção de saúde e consumo de bens; c) dividir o rendimento gerado entre consumo de bens e serviços e no processo de produção de saúde; d) investir em saúde para atenuação do processo de decréscimo da mesma. Isso porque um indivíduo pode estar disposto a investir em saúde mesmo sabendo que o único valor esperado é o aumento da capacidade de obter rendimento futuro (Barros, 2005).

6. CUSTOS EM SAÚDE

Para o desenvolvimento das análises econômicas, é fundamental a determinação da metodologia de análise de valoração dos recursos usados nos cuidados de saúde. Para isso, estabelece-se como custos "... os valores monetários de bens e serviços despendidos para obter benefícios correntes ou futuros" (Kaplan, 1997 apud CHING, 2001), ou ainda "... o valor de todos os recursos gastos na produção de um bem ou serviço" (Brasil, 2009).

Na apuração de custos de uma operação ou empresa, existem diferenças com relação a facilidade de apuração contábil de seus valores e/ou apropriação. Desta forma, podemos classificar os custos de diversas formas.

Com relação a aplicabilidade, podem ser divididos em custos diretos e indiretos. Os custos diretos podem ser diretamente relacionados a um objeto de custo, bastando a existência de uma medida objetiva de consumo. Os mais comuns nesta categoria na área de saúde seriam o consumo de materiais médicos-hospitalares por conta / paciente / procedimento, assim como os valores referentes à mão-de-obra (horas de mão-de-obra

utilizadas). Desta forma, os custos diretos podem ser expressos em uma equação de custo:

$$C = P \times Q$$

onde C = custo do recurso, P = preço unitário do recurso e Q = quantidade do recurso. Desta forma, os custos diretos caracterizam-se pela possibilidade de especificação por serviço prestado (Chin, 2001; Beulke & Bertó, 2005).

Já os custos indiretos seriam aqueles que não podem ser diretamente apropriados a um objeto de custo, a não ser através de rateios estimados e arbitrários. Entre suas características, são custos comuns a diversos procedimentos e serviços, não podendo ser mensurados individualmente por item de serviço prestado e com tendência a apresentar maior complexidade de cálculo (Beulke & Bertó, 2005). Como exemplos, encontram-se os valores de energia elétrica, água, custo administrativo das áreas e depreciação da estrutura, entre outros.

Quanto ao volume de produção, também os custos podem ser classificados em fixos e variáveis. Na primeira categoria, seriam os custos cujo valor não se altera com a modificação do volume produzido, tendo como exemplo a depreciação de um equipamento de uso específico. Mesmo aumentando o uso do equipamento, não se altera seu custo mensal, numa demonstração da imutabilidade que caracteriza o custo fixo. Já nos custos variáveis os valores se modificam conforme o volume da atividade, incluindo-se nesta categoria os medicamentos e materiais hospitalares, consumo de gêneros alimentícios, entre outros (Beulke & Bertó, 2005; Schlatter, 2016).

A partir destas definições de custo, podemos estabelecer como será realizada a alocação dos custos dos produtos e serviços, através do método de custeio. Também podemos caracterizar custeio como a forma de apropriação dos custos, existindo dois

métodos mais conhecidos: o de custeio por absorção e o custeio baseado em atividade (*Activity-Based Costing – ABC*).

O primeiro método consiste na apropriação de todos os custos na produção de bens ou serviços, classificando-os em custos diretos e indiretos. A partir desta etapa, é realizada a divisão da organização em centros de custos; estes centros têm como característica serem unidades de produção autônomas, com área de abrangência limitada e serem geradores de custo. Os centros de custo de apoio têm sua unidade de rateio estabelecida e utilizada para a distribuição dos custos na estrutura funcional. Apresenta como vantagens o reconhecimento da estrutura de custos atuais, já que todas as despesas, tanto diretas como indiretas são levadas em consideração. A principal desvantagem é que os critérios utilizados na alocação dos custos indiretos são subjetivos, usualmente arbitrários e sujeitos a críticas. Atualmente este método é o mais utilizado na área hospitalar, sendo o único aceito pela legislação brasileira (Beulke & Bertó, 2005; Brasil, 2013; Chin, 2001; Schlatter, 2016).

O segundo método, de custeio baseado em atividade (ABC) tem como objetivo mensurar com maior precisão os recursos consumidos nos tratamentos, identificando as atividades necessárias no processo de execução do serviço. Desta forma, reflete o consumo de recursos com maior exatidão e identifica de forma mais apropriada o consumo de recursos por objeto de custo. Na primeira etapa, os custos dos recursos são transferidos para atividades, através dos direcionadores de custos (*cost drivers*). Na segunda etapa, os custos das atividades são transferidos para os objetos de custos, com base no consumo dessas atividades pelo objeto. Os direcionadores de custos que são utilizados para fazer essas apropriações são denominados de direcionadores de atividades. A principal vantagem desta metodologia em relação ao método tradicional é que a utilização destes direcionadores de custo reduz a arbitrariedade que cerca a

distribuição de custos indiretos aos serviços. Considera-se que este método não foi desenvolvido para substituir os sistemas tradicionais de custeio, o qual apresenta como função básica o controle de estoques e recursos, mas principalmente para auxiliar no gerenciamento dos custos e possibilitar a melhoria de desempenho (Chin, 2001; Gasparetto, 1999; Forcnette, 2004).

7. CUSTO DA REABILITAÇÃO CARDÍACA

As doenças cardiovasculares resultam em grande impacto econômico nos custos de saúde pela alta prevalência na população e pelo crescente nível de complexidade das intervenções utilizadas no tratamento. A cardiologia é, portanto, uma das áreas de especial importância para os estudos de custo-efetividade, assim como outras doenças de alta prevalência e evolução crônica, como doenças pulmonares obstrutivas crônicas, neoplasias e diabetes mellitus, por exemplo (Gold *et al*, 1996). Porém entre os estudos envolvendo custo-efetividade em Cardiologia, os estudos enfocando aspectos de reabilitação cardíaca são escassos em relação a outras intervenções, como as envolvendo medicamentos, equipamentos ou próteses, provavelmente pelo interesse de corporações em legitimar as indicações de seus produtos desenvolvidos e com preços estabelecidos muitas vezes discrepantes da real necessidade do sistema de saúde. Os avanços na terapêutica da cardiopatia isquêmica, com a incorporação de novas tecnologias de intervenções e medicações têm impacto direto no orçamento dos sistemas de saúde no mundo. Estima-se que apenas a incorporação da utilização de stents eluídos acarretou um aumento de US\$ 1,57 bilhões nos custos do Medicare americano entre 2002 e 2006 (Groeneveld *et al*, 2011).

Em 2005 foi publicado um estudo por Briffa *et al* envolvendo 113 pacientes com DAC de baixo risco atendidos em 2 hospitais terciários na Austrália, os quais foram randomizados em dois grupos; o primeiro foi submetido a tratamento convencional e o segundo foi submetido a 18 sessões de reabilitação cardíaca. Os desfechos principais foram custo (envolvendo hospitalização, medicação, procedimentos diagnósticos, visitas médicas e despesas pessoais) e medidas de qualidade de vida (através de estimativa em QALY). Os autores encontraram um incremento de 42.535 dólares australianos por ano de QALY acrescido no grupo de reabilitação em relação ao grupo controle, com um intervalo de confiança de 95% entre 77.250 e 31.630 dólares australianos, resultando numa boa relação de custo-efetividade neste grupo de pacientes coronarianos australianos.

Também em 2005 foi publicada por Papadakis *et al* uma revisão sistemática de avaliação econômica da reabilitação cardíaca. Os autores encontraram 15 avaliações econômicas que preencheram os critérios de revisão, identificando-se evidências indicando esta intervenção nos pacientes após Infarto Agudo do Miocárdio e nos portadores de Insuficiência Cardíaca. O custo por ano de vida ganho variou entre US\$ 2.193,00 e US\$ 28.193,00 e de US\$ - 668,00 a US\$ 16.118,00 por QALY acrescido. Porém o nível de evidência que suporta o valor econômico de intervenções de reabilitação cardíaca é limitado para análise econômicas parciais, sendo constatado pelos autores a necessidade de publicação de estudos de custo-efetividade em reabilitação cardíaca com melhor qualidade para análises mais apuradas.

Outro estudo que procurou revisar as avaliações econômicas na RC foi produzido por Wong e colaboradores (2012); estes autores localizaram em sua revisão sistemática 22 estudos, sendo caracterizados por ampla diferença na perspectiva dos estudos, desenho de análise econômica e ampla variabilidade nos dados clínicos e modelos de

custos. Mas de forma geral os autores pontuaram que: a RC em centros era estratégia custo-efetiva quando comparada com a ausência de intervenção; a RCD não era diferente da RC em centros e que a utilização de programas de RCD resultava em diminuição de custos de assistência quando comparados com a ausência de intervenção. Em sua conclusão, ressaltaram que todos os estudos suportavam a implementação de RC após infarto agudo do miocárdio e para portadores de insuficiência cardíaca, apesar da ampla variabilidade de modelos de cuidado na RC.

Análises econômicas realizadas nos Estados Unidos sugerem uma relação de custo-benefício favorável à implementação de programas de reabilitação cardíaca para portadores de cardiopatia isquêmica (Oldridge *et al*, 1993). Porém, o número destes pacientes atendidos em serviços de estruturados para sessões de exercício supervisionado ainda é bastante restrito, dificultando a extrapolação dos resultados de estudos envolvendo amostras com pacientes selecionados para o mundo real, assim como a ampla heterogeneidade dos modelos de reabilitação cardíaca. O volume de recursos humanos e econômicos alocados nas intervenções de reabilitação cardíaca apresenta grande variação entre os programas, chegando a quatro vezes entre diferentes abordagens nos EUA, o que tem impacto direto nas análises de custo-efetividade (Lee *et al*, 2009).

No Brasil, são escassos estudos do impacto econômico da utilização de programas de reabilitação cardíaca na cardiopatia isquêmica, tanto no Sistema Único de Saúde como na medicina suplementar (Rebelo *et al*, 2007), não existindo publicações contemplando a viabilidade econômica de modelos de reabilitação cardíaca.

Apesar de amplamente aceita na literatura e recomendada pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, o reduzido número de locais com profissionais qualificados para realização de sessões de exercício supervisionadas e centros de

reabilitação cardíaca é um importante fator limitante na implantação do treinamento com exercício na terapêutica da cardiopatia isquêmica no Brasil (Araujo *et al*, 2004). Isso decorre de vários fatores, mas a falta de adequada codificação de sessões de exercício e / ou reabilitação cardíaca para pagamento pelo Sistema Único de Saúde e a relativa resistência da saúde suplementar em remunerar os profissionais envolvidos com estas intervenções com certeza desestimula a criação destes locais. A comprovação de viabilidade econômica poderia auxiliar e incentivar os órgãos governamentais responsáveis na implantação de programas de reabilitação cardíaca para os pacientes com cardiopatia isquêmica.

Considerando-se a necessidade de adequada alocação de recursos em saúde, também a comparação entre diferentes modelos e estratégias de reabilitação cardíaca pode fornecer subsídios aos gestores para a concretização de uma política de prevenção secundária para cardiopatia isquêmica que seja factível e exequível no cenário brasileiro.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Desenvolver estimativas de custo e efetividade de diferentes estratégias de reabilitação cardíaca na prevenção secundária da cardiopatia isquêmica no Brasil.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1). Desenvolver um modelo de estimativa de custo de diferentes estratégias de reabilitação cardíaca (baseada em exercício, abrangente e domiciliar) na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
- 2). Elaborar uma revisão sistemática e construção de uma meta-análise em rede englobando as evidências diretas e indiretas de diferentes modalidades de reabilitação cardíaca na cardiopatia isquêmica.

REFERÊNCIAS

Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 67: 1-12.

Araújo CGS, Carvalho T, Castro CLB, Costa RV, Moraes RS. Normatização dos equipamentos e técnicas da Reabilitação Cardiovascular Supervisionada. *Arq Bras Cardiol*, 2004; 83, 448-52.

Baldwin D, Woods R, Lawson R, et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2011; 342:d1199.

Barros PP. Economia da Saúde – conceitos e comportamentos. Coimbra: Edições Almedina, 2005. 392p.

Beulke R, Bertó DJ. Gestão de custos e resultados na saúde: hospitais, clínicas, laboratórios e congêneres. São Paulo; Saraiva, 2005. 277p.

Booth A, Clarke M, Gherzi D, Moher D, Petticrew M, Stewart L. An international registry of systematic-review protocols. *Lancet*, 2011;377:108-109.

Borestein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rochstein HR. Introduction to Meta-Analysis. Chinchester; Wiley, 2009. 421 p.

Briffa TG, Eckermann SD, Griffiths AD, Harris PJ, Health MR, Freedman SB, Donaldson LT, Briffa NK, Keech AC. Cost-effectiveness of rehabilitation after an acute coronary event: a randomised controlled trial. *MJA*, 2005; 9: 450-5.

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 1997; 50: 683-91.

Burckingham SA, Taylor RS, Kolly K, Zawada A, Dean SG, Cowie A, Norton RJ, Dalal HM. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation: abridged Cochrane systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, 2016; 3: 1-15.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 150 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Introdução à gestão de custos em saúde. Série gestão de Economia da Saúde volume 2. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. 148 p.

Carlson JJ, Johnson A, Franklin BA, Vanderlaan RL. Program participation, exercise adherence, cardiovascular outcomes, and program cost of traditional versus modified cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol*, 2000; 86: 17-23.

Carvalho T, Cortez AA, Ferraz A, Nobrega ACL, Brunetto AF, Herdy AH *et al.* Diretriz de Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica: Aspectos Práticos e Responsabilidades (versão atualizada). Arq Bras Cardiol, 2006; 86: 1-40.

Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. Arq Bras Cardiol, 2014; 103 (2Supl.2):1-59.

Chaimani A, Salanti G, Leucht S, Geddes JR, Cipriani A. Common pitfalls and mistakes in the set-up, analysis and interpretation of results in network meta-analysis: what clinicians should look for in a published article. Evid Based Mental Health, 2017; 20:88-94.

Ching HY. Manual de custos de instituições de saúde: sistemas tradicionais de custeio e sistema de custeio baseado em atividades (ABC). São Paulo; Atlas, 2001. 233p.

Cipriani A, Higgins JPT, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and Technical Challenges in Network Meta-analysis. Ann Intern Med, 2013; 159:130-7.

Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: Secondary Prevention Programs for Patients with Coronary Artery Disease. Ann Intern Med, 2005; 143: 659-72.

Clark RA, Conway A, Poulsen V, Keech W, *et al.* Alternative models of cardiac rehabilitation: A systematic review. Eur J Prev Cardiol, 2015; 22, 35-74.

Cornell JE. The PRISMA Extension for Network Meta-Analysis: Bringing Clarity and Guidance to the Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-Analyses. *Ann Inter Med*, 2015; 162: 797-8.

Cortes-Bergoderi M, López-Jiménez F, Herdy AH, et al. Availability and Characteristics of Cardiovascular Rehabilitation Programs in South America. *J Cardiopulm Rehab Prev*, 2013; 33: 33-41.

Dalal HM, Doherty P, Taylor RS. Cardiac Rehabilitation. *BMJ*, 2015; 351: 1-8.

Davies P, Taylor F, Beswick A, Frances W, Moxham T, Rees K, Ebrahim S. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 10.

Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*, 2010; 29: 932-44.

Forcennette R V. Análise e seleção de direcionadores de custo de transação para implementação do custeio baseado em atividades: um estudo multicaseos. [Dissertação de Mestrado]. São Carlos: Universidade Federal de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos, 2004.

Gasparetto V. Uma discussão sobre a seleção de direcionadores de custo na implantação de custeio baseado em atividades. [Dissertação de Mestrado]. Florianópolis: Universidade

Federal de Santa Catarina, Faculdade de Engenharia de Produção, Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção, 1999.

Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. Cost-Effectiveness In Health And Medicine. New York: Oxford University Press, 1996. 426p.

Groeneveld PW, Polsky D, Yang L, Epstein AJ. The Impact of new cardiovascular device technology on health care costs. Arch Intern Med, 2011; 171:1289-91.

Grossman M. On the concept of health capital and the demand for health. J Political Econ, 1972; 80: 223-255.

Johnston SS, Curkendall S, Makenbaeva D, Mozaffari E, Goetzel R, Burton W, Maclean R. The Direct And Indirect Cost Burden Of Acute Coronary Syndrome. J Occup Environ Med, 2011; 53: 2-7.

Joseph P, Leong D, Mckee M, Anand Ss, Schwalm Jd, Teo K, Mente A, Yusuf S. Reducing The Global Burden Of Cardiovascular Disease, Part 1. Circ Res, 2017; 121:677-94.

Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [atualizado em Mar 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acesso em: 11 jan 2018.

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ, 2003; 327: 557-60.

Hutton B, Salanti G, Chaimani A, Caldwell DM, et al. The Quality of Reporting Methods and Results in Network Meta-Analyses: An Overview of Reviews and Suggestions for Improvement. *PLOS One*, 2016; 9:e92508.

Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet*, 1998; 127: 820-6.

Lee AJ, Shepard DS. Cost Of Cardiac Rehabilitation And Enhanced Lifestyle Modification Programs. *J Cardiopulm Rehab Prev*, 2009; 29: 348-57.

Leon AS, Franklin BA, Costa D, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, *et al.* Cardiac Rehabilitation And Secondary Prevention Of Coronary Heart Disease: An American Heart Association Scientific Statement From The Council On Clinical Cardiology (Subcommittee On Exercise, Cardiac Rehabilitation, And Prevention) And The Council On Nutrition, Physical Activity, And Metabolism (Subcommittee On Physical Activity), In Collaboration With The American Association Of Cardiovascular And Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*, 2005; 111: 369-76.

Leucht S, Chaimani A, Cipriani AS, Davis JM, Furukawa TA, Salanti G. Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2016; 266:477-80.

Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*, 2004; 23: 3105-24.

Lumey T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*, 2002; 21: 2313-24.

Marchionni N, Fattiroli F, Fumagalli S, Oldridge N, Del Lungo F, Morisi I, *et al.* Improved Exercise Tolerance And Quality Of Life With Cardiac Rehabilitation Of Older Patients After Myocardial Infarction: Results Of A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*, 2003; 107: 2201-6.

Mendis S, Puska B, Norrving B. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*, World Health Organization. Geneva, 2011. 164p.

Mozaffarian D, Wilson PW, Kannel WB. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*, 2008; 117:3031-8.

Oldridge N. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: meta-analysis outcomes revisited. *Future Cardiol*, 2012; 8: 729-51.

Oldridge N, Furlong W, Feeny D, Torrance G, Guyatt G, Crowe J, *et al.* Economic Evaluation Of Cardiac Rehabilitation Soon After Acute Myocardial Infarction. *American Journal Of Cardiology*, 1993; 72, 154-61.

Papadakis S, Oldridge NB, Coyle D, Mayhew A, Reid RD, Beaton L, Dafoe WA, Angus D. Economic Evaluation Of Cardiac Rehabilitation: A Systematic Review. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehabilitation*, 2005; 12: 513-20.

Pashkow FJ. Issues Em Contemporary Cardiac Rehabilitation: A Historical Perspective. J Am Coll Cardiol, 1993; 21: 822-34.

Polanczyk CA, Ribeiro JP. Coronary Artery Disease In Brazil: Contemporary Management And Future Perspectives. Heart, 2009; 95:870-6.

Rebelo FP, Garcia AS, Andrade DF, Werner CR, Carvalho T. Clinical And Economic Outcome Of A Cardiopulmonary And Metabolic Rehabilitation Program. Arq. Bras. Cardiol, 2007; 88, 321-8.

Reeves GR, Whellan DJ. Recent Advances In Cardiac Rehabilitation. Curr Opin Cardiol, 2010; 25: 589-96.

Sandesara PB, Lambert CT, Gordon NF, Fletcher GF, *et al.* Cardiac Rehabilitation and Risk Reduction: Time to “Rebrand and Reinvigorate”. J Am Coll Cardiol, 2015; 65: 389-95.

Schlatter RP. Estudo de custos em doenças crônicas não transmissíveis: manejo da cardiopatia isquêmica e diagnóstico precoce de câncer hereditário. [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, 2016.

Silva LK. Avaliação Tecnológica E Análise De Custo-Efetividade Em Saúde: A Incorporação De Tecnologias E Produção De Diretrizes Clínicas Para O Sus. Ciência & Saúde Coletiva, 2003; 8: 501-20.

Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, *et al* AHA/ACCF Secondary Prevention And Risk Reduction Therapy For Patients With Coronary And Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. *Circulation*, 2011; 124: 2458-73.

Wenger NK. Current Status Of Cardiac Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1619-31.

Wong WP, Feng J, Pwee KH, Lim J. A systematic review of economic evaluations of cardiac rehabilitation. *BMC Health Services Research*, 2012; 12:243:251.

WHO. Atlas of Heart Disease And Stroke. 2004. Disponível em: [who.Int](http://who.int). acesso em: 13 Out 2017.

Artigo 1

Cardiac rehabilitation cost in BrazilEduardo Miguel Kühr, MSc^{1,2}Rosane Paixão Schlatter, ScD^{1,2,4}Carísi Anne Polanczyk, ScD^{1,2,3,4}

¹ Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

² National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS), Brazil

³ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

⁴ Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

Manuscript word count: 4,417

Primary funding source: IATS

Adress for correspondence:

Eduardo Miguel Kühr

National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS),
2530 Ramiro Barcelos, room 21507. Zipcode 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: +55 51 33596337; Fax: + 55 51 33596325

email: eduardo.kuhr@gmail.com

ABSTRACT

Background: Cardiac rehabilitation (CR) is recognized as an important intervention in secondary prevention of coronary disease, but there are few studies concerning economic viability of CR models, especially in development countries as Brazil.

Purpose: Estimate costs of different modalities of CR with varied attendance estimation.

Methods: We visited 6 CR centers in Brazil and executed structured interviews of labor and material resources available, as other relevant information to estimate capacity of executed sessions per month. These data were compiled and supported a simulation of cost model scenarios of different modalities of CR: exercise-based (EB), comprehensive (CB) and home-based (HB), expressed in 2016 International Dollars (Int\$), considering total, direct and indirect costs.

Results: In a ideal scenario of 100% attendance, total cost of 12-weeks CR intervention per patient was Int\$ 421.72 for HB, Int\$ 526.30 for EB and Int\$ 550.35 for CB group. Direct costs (mainly health professionals' salaries) was Int\$ 325.27 in HB, Int\$ 359.92 in EB and Int\$ 294.65 in CB group. In a more realistic scenario of 75% attendance, total cost was Int\$ 492.03 in HB, Int\$ 679.86 in EB and Int\$ 733.80 in CB group.

Conclusions: Exercise-based and comprehensive CR have similar estimated costs in Brazil, and home-based intervention presented lower costs, especially in a 75% attendance scenario.

KEY WORDS: myocardial ischemia / cardiac rehabilitation / costs and cost analysis

Background

Cardiac rehabilitation is a group of different and structured interventions offered to patients with heart diseases, with general purpose of reducing the overall impact of this condition in their life. It usually includes prescribed exercise associated with several interventions involving patient education, according to social and cultural preferences reflecting general medical practice around the world.^{1,2}

Over the years, several treatments and procedures had been introduced in cardiovascular care, reducing overall mortality. Despite this, cardiac rehabilitation continues being recommended in secondary prevention guidelines. In fact, seems to be unethical not endorsing all patients to cardiac rehabilitation, based on several meta-analyses published in last years.³ But current practice does not usually follow this recommendation, as seen in restricted access to secondary prevention in many countries, especially in development ones.⁴

As mentioned above, establishing cardiac rehabilitation programs generates a complex and heterogeneous group of structured interventions based on available resources, clinical preferences, different aspects of attended population and cultural characteristics where activities are carried out.⁵ These factors increase heterogeneity of these programs, increasing uncertainly and major variations of cost and resource allocation, which can result in methodological concerns in cost-effectiveness studies and economic analysis.⁶

There are scarce studies addressing cardiac rehabilitation costs; a 2009 article written by Lee and Shepard estimates that none of the seven analyzed programs had costs covered by revenues in USA.⁷ A recent review described a wide variability of cardiac rehabilitation costs, ranging from Int\$ 294 in the United Kingdom to Int\$ 12,409 in Italy.⁸

Therefore, we present in this study an estimation of costs for cardiac rehabilitation in the Brazilian scenario.

Methods

We developed a descriptive and quantitative study under the auspices of the Brazilian Health System, which includes a public and a private component. In the first part of this study, we conducted structured interviews with staff members of six cardiac rehabilitation centers situated in four Brazilian cities, in an effort to understand usual care of this intervention according to Brazilian guidelines. In the second part of this study, we used data from a cardiac rehabilitation center located into a private preventive medicine center to build our cost and resources utilization model assumptions, considering collected information.

Cardiac rehabilitation definition

Cardiac rehabilitation starts at hospital after revascularization (surgical or percutaneous) or clinical exacerbation of structural heart disease. In this first phase, physiotherapists initiate several protocols of low intensity physical exercise, in an effort to reestablish patient independence and reduce hospitalization time.⁹

Phase II is the initial outpatient part of cardiac rehabilitation and begins at discharge from hospital. There is consistent evidence of clinical benefit of exercise-based interventions, but also some concern about higher risk for cardiac events (as angina, ventricular arrhythmias and sudden death) in this 12-week initial period. Guidelines suggest risk stratification of events as mandatory in individual prescription of cardiac rehabilitation plan, but for most patients centered-based programs is a safe choice to

reduce this theoretical chance of events. Usually includes several interventions delivered in this initial 3 months period of convalesce, based mainly in one hour supervised physical exercise sessions, occurring three to five times a week.^{1,10}

In this step of cardiac rehabilitation, usually supervised exercise interventions are the central core of the program, but also health education activities are incorporated in patient's management care, including risk factor modification interventions, as nutritional counseling, weight management and smoking cessation. These lifestyle modifications programs vary according to patient needs and resources available, as described below. Exercise therapy supervision in this phase is executed by physiotherapist in hourly basis, attending groups until eight patients per session. The occurrence of any cardiac event is immediately reported to cardiologist, as any doubt or patient concern during exercise session, resulting in indirect supervision estimated in 50% of physician time, divided with other consulting and patient's attendance. A usual exercise session covers three different moments: 1) initial 10-15 minutes warm-up exercises; 2) exercise intervention, consisting in 30-35 minutes of continuous walking, biking or jogging, using treadmill or cycle ergometer and 3) cool down period, with relaxation exercises lasting additional 10-15 minutes.^{10,11}

This is a usual exercise based modality of cardiac rehabilitation, but there are other models of cardiac rehabilitation, which focus in health education component, called comprehensive-based. They complement exercise session with different strategies of interventions, individually or group based, with the general purpose of managing cardiovascular risk factors modification. They usually incorporate other categories of health professionals to deliver rehabilitation care, as nurses, nutritionists, psychologists, for example, reducing time dedicated to the exercise component in program execution.

After this period of initial outcome rehabilitation, in the absence of complications, there is a natural progress for third phase of less restricted supervised rehabilitation. Associated with clinical stability and lower chance of occurrence of cardiac events, exercise sessions are delivered in groups under of supervision physical educators, occurring three to five times a week. This exercise programs can be executed in community centers or gyms, and also can occur by distance monitoring in patient's home. Guidelines usually suggest hourly exercise sessions, with warm-up and relaxation activities been complemented with flexibility exercises, strength training, adapted sports modalities and dance sessions, as Yoga and Tai Chi Chuan sessions. With a more recreational component incorporated, these hourly sessions can be supervised by a recommended ratio of 15 patients per health care professional. Duration of this phase varies according each program, lasting additional 6 to 9 months after phase II progression, resulting in a yearly period after initial cardiac event.

The final phase of cardiac rehabilitation is maintenance, where exercise sessions as part of an individual program. Patient can execute this program in a local gym or at home, with periodic consults in rehabilitation centers.^{1,10,11}

Cardiac rehabilitation centers visits

Cardiac rehabilitation in Brazil is restricted to few centers as recently reviewed.¹² One of the authors visit five centers in three different South and Southeast Brazilian capitals. All these centers developed their activities for more than 10 years and are known as benchmarks in cardiac rehabilitation in Brazil. In each of these centers, we executed a structured interview with the center coordinator, with a briefly visit to their facilities during sessions. We obtained center physical structure in square meters, labor and material

resources available, operating hours, and number of monthly sessions, as other relevant information to elaborate a capacity estimate of sessions executed per month. These data were compiled and supported a simulation of different demand scenarios applied to cost model in original center.

Preventive medicine center description:

Cardiac rehabilitation is one of several primary and secondary prevention activities developed in health insurance plan preventive medicine center, located in Itajaí, Santa Catarina, Brazil. In 1999, a pilot project of cardiac rehabilitation provided evidence to health plan managers endorsing preventive medicine investment to reduce claims.¹³ Nowadays several health education activities occurs in a total area of 1,089 square meters center, as tobacco restriction groups, pulmonary and cardiac rehabilitation.¹⁴ Also support groups for many chronic disease, as diabetes, hypertension, overweight and obesity management, fibromyalgia, chronic back pain and spinal disease, depression and pregnancy groups. These activities are endorsed and followed by Brazilian Health Care Agency (ANS), official government agency responsible for health care plans regulation in Brazil.

This center provides outpatient phases of cardiac rehabilitation (II, III and IV) according Brazilian Cardiology Society Guidelines^{10,11} and South American Cardiac Rehabilitation Guidelines.¹⁵ Inpatient interventions (Phase I cardiac rehabilitation) will not be addressed in this study.

This center focus in the exercise component of cardiac rehabilitation, with health education occurring spontaneously by interactive dialogues of health professionals with patients during 36 sessions, complemented with at least two individually one-hour

scheduled meetings with nutritionist and psychologist during the 12 weeks initial program. After this period, patients progress to phase III rehabilitation, with additional 108 exercise sessions in a 9 months period, in larger groups of 40 patients.

Missing patients are weekly contacted by nurses by phone calls, with home visits if needed; and scheduled bi-annual visits occur in the rehabilitation center. In this occasion, we adjust prescription of exercise training according to clinical evolution, considering exercise training as a fundamental part of ischemic heart disease management. Recognition of a new cardiac event results in a clinical consult and a modification of planned activities, returning to phase II modality.

Therefore, these different modalities of care are planned and executed according to individual goals, using several health care resources in every phase. The allocation of these resources, as health care professional time and structure space, are divided with another activity occurring in the preventive medicine center. These professionals attend other patients with chronic disease, as pulmonary diseases, pregnancy groups and health counseling.

Although actual program is considered exercise-based, we simulate other forms of cardiac rehabilitation programs using available data; comprehensive program is based in 24 exercise sessions complemented with 12 educational meetings with nutritionist and psychologist. And home-based program consists of 12 supervised centered-based exercise sessions followed by exercise program at home for additional 24 weeks, with weekly phone calls and fortnightly nurse visits and educational meetings at facility, as seen in figure 1.

Cost Estimation

We used absorption cost approach in this study. Direct costs were estimated by number of sessions executed by year assuming standard capacity of the center. We supposed cost of personnel by measuring basic gross salary of professionals directly involved in every modality of cardiac rehabilitation session, including social security charges. It allowed hourly wage estimation, as seen in table 2. The costs of support personnel, as receptionists and administrative staff, were divided by size in square meters employed in each activity developed in the center. We assumed an annual equipment depreciation of 10% rate; we did not include acquisition cost of exercise and monitoring equipment. Indirect cost included were cleaning, rental, property security, building maintenance, annual operating licenses, water and energy expenses and were obtained from health insurance plan management software (Philips Tasy ®). We established this annual total cost of the medicine center maintenance and divided by size in square meters occupied by every modality of cardiac rehabilitation.

All costs are expressed in international dollars (Int\$), using the purchasing power parity conversion rate. According to 2016 report of The Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) regarding conversion rates (OECD, 2017), Int\$1 = R\$ 1,995.¹⁶ We also used the public thirty-party payer perspective.

Attendance simulation

We considered different participation rates according to each modality of rehabilitation, simulating scenarios of 50% and 75% participation rates; mostly clinical trials establish a minimum of 70% participation rate in exercise sessions to accomplish treatment goals.

Ethical and funding

This study was submitted to ethics commission in Hospital de Clínicas de Porto Alegre and had been approved, as part of a doctorate degree of the Federal University of Rio Grande do Sul. This study was supported by the Institute for Health Technology Assessment (IATS).

Results

All of the six cardiac rehabilitation centers attended Brazilian Society Guidelines of Cardiac Rehabilitation, with common characteristics concerning work method (exercise-based). Three of these centers support public system and two of them just receive patients from private system. Major characteristics of each center are described in table 1.

Center A started their activities in 1972 and is located into a hospital complex, near the exercise testing department, assisting phase II and III patients. Center B is also located in a hospital area, but for area restriction just assists phase II patients, since 2007. Center C is located in a university campus, assisting phase II to IV patients as outcome center, since 1991. Center D is situated in a private outcome facility, working since 1993 and receiving phase II to IV patients. And center E is finally located in a hospital area, assisting phase II to IV patients, since 1999. Local center was considered as F center.

Major costs are related to personnel in all centers. The three centers than attend public system found different ways for financing their activities, considering that cardiac rehabilitation is not reimbursed by public health system in Brazil. In center A, human resources are partially provided by the hospital complex holding foundation, with another part provided by specialization students and volunteer work. Maintenance cost are provided by resources from research grants. Center B is located in a federal hospital with

maintenance costs provided by Health Ministry budget, with health professionals granted by this institution. And center C is located into a state university, with direct hiring of health professionals for educational practice of physiotherapist and physical educators' students during exercise sessions supervision. Centers D and E work in the private system, with direct payment by users.

We obtained in health care plan system maintenance expenses over 2016. As previously cited, cardiac rehabilitation is one of the activities developed in the preventive center; exercise-based phase II and III respectively account for 9.0% and 27.3% of the total area of the complex. A comprehensive-based program would use a 19.8% area of the complex and a home-based a 14.2% area. We utilized this area estimation for apportionment of general expenses and indirect cost determination.

Total treatment costs are summarized in table 2, with direct and indirect costs expressed by each modality of treatment. Total cost ranged from Int\$ 421.72 per patient in home-based modality to Int\$ 550.35 in comprehensive modality. Exercise-based estimated cost was Int\$ 526.31 per patient in phase II (36 sessions) and Int\$ 407.05 in phase III (108 sessions).

These costs are described in an ideal scenario of 100% participation rate during treatment. We considered in our simulation different estimated attendance rates, with 50% and 75%, as showed in table 3. In a more realistic scenario of 75% participation rate, home-based treatment estimated cost would be Int\$ 492.03, exercise-based treatment Int\$ 679.86, comprehensive treatment Int\$ 733.80 and maintenance (phase III treatment) Int\$ 542.74.

Annual cost estimation and apportionment by cardiac rehabilitation (CR) modality are described in table 4, consisting of indirect cost estimation. We also present estimated direct cost for comprehensive, exercise-based, home-based and maintenance (phase III) modalities respectably in tables 5, 6, 7 and 8.

Discussion

This small picture of cardiac rehabilitation in Brazil showed a usual aspect described in several studies: the presence of heterogeneity of delivering models of secondary prevention using exercise in heart disease patients, with reimbursement and access restrictions. Therefore, unique institutional solutions emerge in an attempt to provide efficient cardiac rehabilitation with available material and human resources, adapting programs and execution to local reality, as previously described.¹⁷

We verified a central core of at least three weekly hourly exercise session been delivered in all centers, with a minimum program duration of 8 weeks, as suggested in guidelines.

Cardiac rehabilitation is a potentially useful instrument of reducing cardiovascular events in secondary prevention unfortunately restricted to few patients in Brazil. Even well established rehabilitation center near important hospitals only offer their services to a small part of all patients who had been hospitalized or were submitted to revascularization procedures, as noted in visits.

Health personnel cost is the major component of estimated costs in different kinds of rehabilitation modalities. Direct costs, mostly determined by personnel costs, ranged from 78% in home-based to 56% in comprehensive-based modality. Exercise-based and comprehensive-based has similar total costs, as considering 100% participation rate.

But in a most realistic scenario of 75% participation rate, home-based modality has lower cost per patient; this is mostly determined by lower utilization of centered structure in this modality, which was a maintenance cost even with patients missed sessions.

Therefore, innovative strategies for delivering cardiac rehabilitation described in literature, especially for low risk patients, using telemedicine and internet-based models are promise; usually these recent modalities allow reducing personnel costs, determining lower costs per patient attended.¹⁸

Our study has same caveats. Although collecting cost data could be executed during our visits, there were concerns about limited access to financial and personnel labor data in institutions. And we also considered limited information from management models and funding of different centers, so we focus in delivered session care and structure functionality. This information grounded our model simulation of different modalities of cardiac rehabilitation with real information from a reference center.

As we considered indirect cost by area utilization, we should assume possible errors in these allocation assumptions. But this technical limitation probably will not influence major results.

Conclusion

Cardiac rehabilitation in reference centers in Brazil is restricted to few patients, with different budget modalities according to local institutions solutions for viability. Estimated costs of cardiac rehabilitation in Brazil are similar to other published studies in literature, with home-based modality showing lower cost per patient in realistic scenario of participation rate.

References

- 1) Kachur S, Chongthammakun V, Lavie CJ, et al. Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. *Progr Cardiovascul Dis*, 2017; 60: 103-114.
- 2) Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation*, 2005; 111: 369-76.
- 3) Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. *Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 67: 1-12.
- 4) De Melo Ghisi GL, Oh P, Benetti M, et al. Barriers to cardiac rehabilitation use in Canada versus Brazil. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2013; 33:173-9.
- 5) Gielen S, Laughlin MH, O'Conner C, Duncker DJ. Exercise training in Patients with Heart Disease: Review of Beneficial Effects and Clinical Recommendations. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015; 57: 347-55.
- 6) Wong WP, Feng J, Pwee KH, Lim J. A systematic review of economic evaluations of cardiac rehabilitation. *BMC Health Services Research*, 2012; 12: 243-51.
- 7) Lee AJ, Shepard DS. Costs of Cardiac Rehabilitation and Enhanced Lifestyle Modification Programs. *J Cardiopulm Rehab Prev*, 2009; 29: 348-57.
- 8) Moghei M, Turk-Adawi K, Isaranuwatthai W, et al. Cardiac rehabilitation costs. *Int J Cardiol*, 2017; 244: 322-8.
- 9) Herdy AH, Marcchi PL, Vila A, et al. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2008; 87:714-9.

- 10) Araujo CGS, Carvalho T, Castro CLB, et al. Normatização dos Equipamentos e Técnicas da Reabilitação Cardiovascular Supervisionada. *Arq Bras Cardiol*, 2004; 83, 448-52.
- 11) Carvalho T. Diretriz de reabilitação cardiopulmonar e metabólica: aspectos práticos e responsabilidades. *Arq Bras Cardiol*, 2006; 86: 74-82.
- 12) Cortes-Bergoderi M, López-Jiménez F, Herdy AH, et al. Availability and Characteristics of Cardiovascular Rehabilitation Programs in South America. *J Cardiopulm Rehab Prev*, 2013; 33: 33-41.
- 13) Rebelo FPV, Garcia AS, Andrade DF, et al. Resultado Clínico e Econômico de um Programa de Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica. *Arq Bras Cardiol*, 2007; 88: 321-8.
- 14) Kühr EM, Ribeiro RA, Rohde LEP, et al. Cost-effectiveness of Supervised Exercise Therapy in Heart Failure Patients. *Value Health*, 2011; 14: S100-S107.
- 15) Herdy AH, López-Jiménez F, Terzic CP, et al. Consenso Sul-Americano de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103: suppl 1, 1-42.
- 16) Organization for Economic Co-operation and Development. OECD Data. 2016. Available at <https://data.oecd.org/conversion/purchasing-power-parities-ppp.htm>. Accessed in 10/11/2017.
- 17) Borghi-Silva A, Mendes RG, Trimer R, et al. Current Trends in Reducing Cardiovascular Disease Risk Factors from Around the World: Focus on Cardiac Rehabilitation in Brazil. *Progr Cardiovasc Dis*, 2014; 56, 536-42.
- 18) Sandesara PB, Lambert CT, Gordon NF, et al. Cardiac rehabilitation and risk reduction. Time to “Rebrand and Reinvigorate”. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 389-395.

Tables

Table 1. Description of cardiac rehabilitation centers

	A	B	C	D	E	F
Location (State)	SP	RJ	SC	RJ	SP	SC
Funding	Public	Public	Public	Private	Private	Private
Start-up year	1972	2007	1999	1993	1999	1999
Installation location	HOS	HOS	OUT	OUT	HOS	OUT
Patients per session	8	10	16	20	8	8
Sessions per useful day	2	4	3	14	8	4
Patients attended (each month)	160	120	180	230	102	84
Health professionals per session	3	4	7	9	4	2

HOS - Hospital; OUT - Outpatient; RJ - Rio de Janeiro State; SC – Santa Catarina State;

SP – São Paulo State

Table 2. Cost estimation by program modality per patient (Int\$)

Modality	Exercise	Comprehensive	Home-based	Maintenance
Indirect costs	166.38	255.70	96.45	176.48
Direct costs	359.92	294.65	325.27	230.47
Total costs	526.30	550.35	421.72	407.05

Note: Considering values regarding participation in a 12-week phase II program (for exercise, comprehensive and home-based programs) and an additional 36-weeks maintenance program (Phase III CR).

Table 3. Cost estimation by program modality per patient and participation rate (Int\$)

Participation rate	Exercise	Comprehensive	Home-based	Maintenance
100%	526.30	550.35	421.72	407.05
75%	679.86	733.80	492.03	542.74
50%	986.97	1100.70	632.67	814.11

Note: Considering values regarding participation in a 12-week phase II program (for exercise, comprehensive and home-based programs) and an additional 36-weeks maintenance program (Phase III CR).

Table 4. Annual cost estimation and apportionment by cardiac rehabilitation (CR) modality (indirect costs - Int\$)

Variable	Total	CR Modality			
		CO	EX	HB	MA
Area apportionment (%)	100.00	19.76	9.00	14.23	27.27
Health facility license	263.16	51.99	23.68	37.46	71.77
Administrative facility license	125.31	24.76	11.28	17.84	34.18
Technical license	214.54	42.39	19.31	30.54	58.51
General expenses apportionment	313,543.86	61,749.04	28,126.08	44,485.12	85,239.23
Energy	14,436.09	2,852.13	1,299.12	2,054.72	3,937.12
Water	1,503.76	297.10	135.32	214.03	410.12
Phone	10,225.56	2,020.26	920.21	1,455.43	2,788.79
Maintenance and repair expenses	7,017.54	1,386.45	631.51	998.82	1,913.88
Control of plagues expenses	250.63	49.52	22.55	35.67	68.35
Consumable material	995.99	196.78	89.63	141.76	271.63
Office supplies	1,760.40	347.80	158.42	250.56	480.11
Copying	2,186.47	431.98	196.76	311.21	596.31
Graphic material	1,503.76	297.10	135.32	214.03	410.12
Informatics supplies	479.70	94.77	43.17	68.28	130.83
Vehicles and fuel	5,864.66	-	-	5,864.66	-
Facility subtotal (1)	359,371,43	69,842,05	31,812,36	56,180,13	96,410,94
Depreciation costs (10%) (2)	60,643.61	11,981.31	5,457.37	8,631.55	16,539.17
Total (1 + 2)	420,015.04	81,823.36	37,269.73	64,811.68	112,950.10

CO – Comprehensive; EX – Exercise; HB – Home-based; MA - Maintenance

Table 5. Direct costs– comprehensive modality

Variable	Mensual cost (Int\$)	Cost per hour (Int\$)	Cost / patient / session (Int\$)	Cost treatment per patient (Int\$)
Physiotherapist salary	1,312.78	10.94	1.37	32.82
Physiotherapist payroll taxes	1,223.67	10.20	1.27	30.59
Cardiologist salary (50% availability)	3,157.89	26.32	3.29	78.95
Cardiologist payroll taxes (50% availability)	2,153.05	17.94	2.24	53.83
Nutritionist salary (weekly sessions)	1,378.95	8.62	2.15	25.86
Nutritionist payroll taxes	1,221.79	7.64	1.91	22.91
Psychologist salary (weekly sessions)	1,378.95	8.62	2.15	25.86
Psychologist payroll taxes	1,221.79	7.95	1.99	23.85
Total	-	-	-	294.65

Note: Considering values regarding participation in a 12-week program

Table 6. Direct costs – exercise-based modality

Variable	Mensual cost (Int\$)	Cost per hour (Int\$)	Cost / patient / session (Int\$)	Cost treatment per patient (Int\$)
Physiotherapist salary	1,312.78	10.94	1.37	49.23
Physiotherapist payroll taxes	1,223.67	10.20	1.27	45.89
Cardiologist salary (50% availability)	3,157.89	26.32	3.29	118.42
Cardiologist payroll taxes (50% availability)	2,153.05	17.94	2.24	80.74
Nutritionist salary (two individual sessions during program)	1,378.95	8.62	-	17.24
Nutritionist payroll taxes	1,221.79	7.64	-	15.27
Psychologist salary (two individual sessions during program)	1,378.95	8.62	-	17.24
Psychologist payroll taxes	1,221.79	7.95	-	15.27
Total	-	-	-	359.92

Note: Considering values regarding participation in a 12-week program

Table 7. Direct costs– home-based modality

Variable	Mensual cost (Int\$)	Cost per hour (Int\$)	Cost / patient / session (Int\$)	Cost treatment per patient (Int\$)
Physiotherapist salary	1,312.78	10.94	1.37	16.41
Physiotherapist payroll taxes	1,223.67	10.20	1.27	15.30
Cardiologist salary (50% availability)	3,157.89	26.32	3.29	39.47
Cardiologist payroll taxes (50% availability)	2,153.05	17.94	2.24	26.91
Nutritionist salary (weekly sessions)	1,378.95	8.62	1.08	4.31
Nutritionist payroll taxes	1,221.79	7.64	0.95	3.82
Psychologist salary (weekly sessions)	1,378.95	8.62	1.08	4.31
Psychologist payroll taxes	1,221.79	7.95	0.99	3.97
Nurse telemonitoring salary	972.43	8.10	-	32.41
Nurse telemonitoring payroll taxes	975.44	8.13	-	32.51
Nurse salary	1,519.30	9.50	-	75.96
Nurse payroll taxes	1,397.49	8.73	-	69.87
Total	-	-	-	325.27

Note: Considering values regarding participation in a 12-week program

Table 8. Direct costs– Maintenance modality (phase III exercise-based)

Variable	Mensual cost (Int\$)	Cost per hour (Int\$)	Cost / patient / session (Int\$)	Cost treatment per patient (Int\$)
Physical educator salary (I)	1,378.95	8.62	0.22	23.27
Physical educator payroll taxes (I)	1,223.67	7.65	0.19	20.65
Physical educator salary (II)	1,378.95	8.62	0.22	23.27
Physical educator payroll taxes (II)	1,223.67	7.65	0.19	20.65
Physical educator intern salary (I)	469.67	2.94	0.07	7.93
Physical educator intern salary (II)	469.67	2.94	0.07	7.93
Cardiologist salary (50% availability)	3,157.89	26.32	0.66	71.05
Cardiologist payroll taxes (50% availability)	2,153.05	17.94	0.45	48.44
Nutritionist salary (monthly sessions)	1,378.95	8.62	-	1.94
Nutritionist payroll taxes	1,221.79	7.64	-	1.72
Psychologist salary (monthly sessions)	1,378.95	8.62	-	1.94
Psychologist payroll taxes	1,221.92	7.95	-	1.79
Total	-	-	-	230.57

Note: Considering values regarding participation in a 36-week maintenance program

Figures

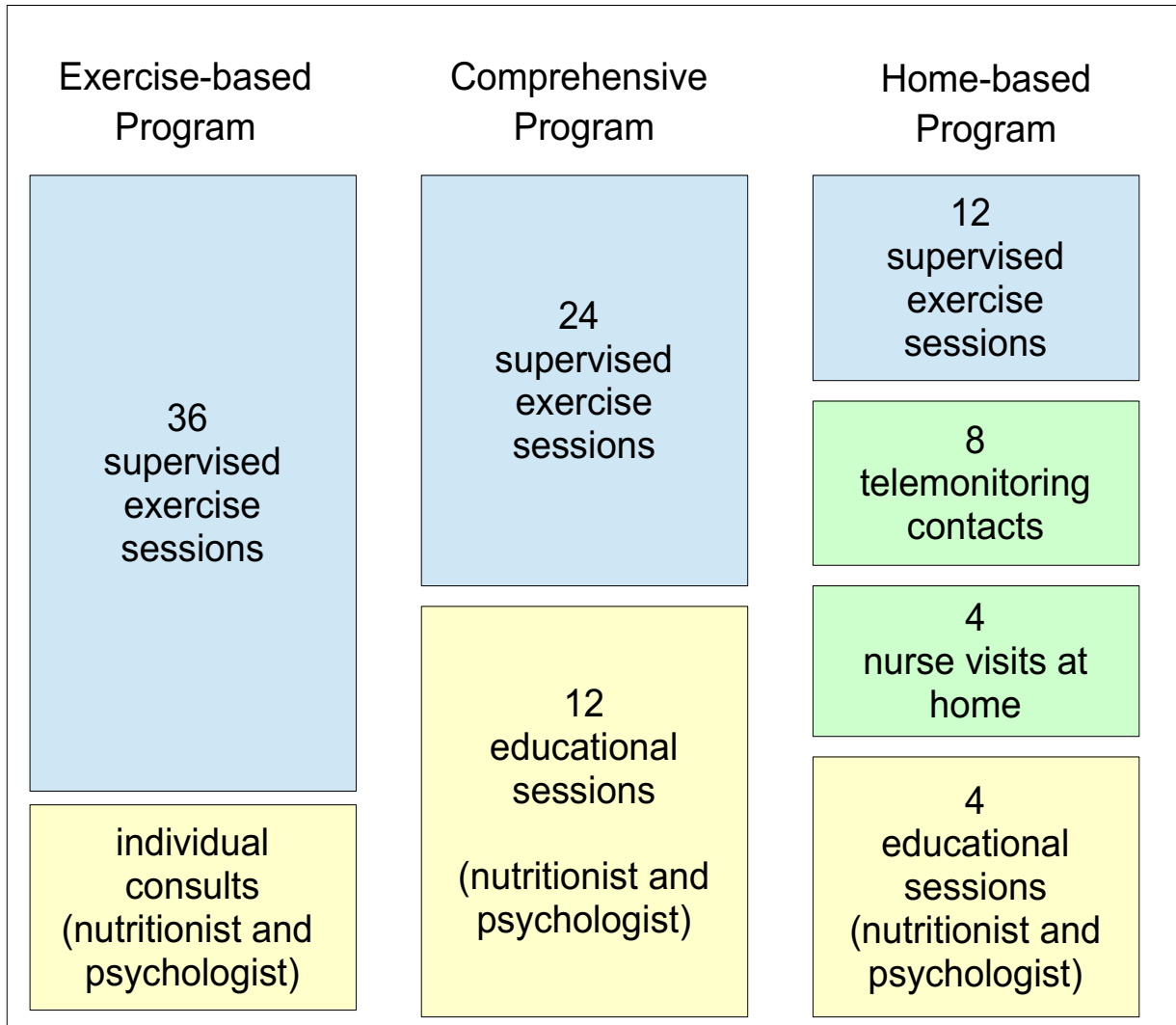


Figure 1. Program description of phase II cardiac rehabilitation interventions

Artigo 2

Cardiac rehabilitation in coronary disease: a network meta-analysis.

Eduardo Miguel Kühr, MSc^{1,2}

Daniel Umpierre, ScD^{1,2,3,4}

Paula Figueiredo da Silva, ScD^{1,2,3,4}

Patrícia Klarmann Ziegelmann, ScD^{1,2,3,4}

Carísi Anne Polanczyk, ScD^{1,2,3,4}

¹ Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

² National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS), Brazil

³ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

⁴ Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

Manuscript word count: 7,414

Primary funding source: IATS

Adress for correspondence:

Eduardo Miguel Kühr

National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS),
2530 Ramiro Barcelos, room 21507. Zipcode 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: +55 51 33596337; Fax: + 55 51 33596325

email: eduardo.kuhr@gmail.com

Abstract

Background: Previous meta-analysis of cardiac rehabilitation (CR) trials showed significant reduction of mortality, but included several trials with interventions compared with placebo, which nowadays could be considered unethical in coronary artery disease (CAD) management. Network meta-analysis established direct and indirect comparisons between interventions, allowing managing heterogeneity of these interventions.

Methods: We systematically reviewed electronic databases (1966 - 2017) to retrieve randomized controlled trials, in whom at least one arm with supervised exercise interventions and 6 months of follow-up. We developed a network meta-analysis with direct and indirect comparison of interventions on selected outcomes and established a ranking of probability of occurrence of events among these interventions, classified into five different categories: control, home-based, exercise, comprehensive and mixed.

Results: Sixty-two trials accomplished inclusion criteria; mixed (relative risk (RR): 0.65; 95% credible interval (CrI): 0.45 – 0.95), exercise (RR: 0.76; 95% CrI: 0.61-0.94) and comprehensive (RR: 0.77; 95% CrI: 0.61-0.97) groups showed lower risk for mortality compared with control group. Mixed showed lower risk for of revascularization procedures compared with control group (RR: 0.24; 95% CrI: 0.12-0.50), home-based (RR: 0.31; 95% CrI: 0.13-0.76), comprehensive (RR: 0.33, 95% CrI: 0.16-0.68) and exercise (RR: 0.30; 95% CrI: 0.15-0.61) groups.

Conclusions: CR still a valid intervention for reducing mortality and morbidity in secondary prevention of CAD patients, with a probabilistic higher chance of mixed strategies of stress management and low intensity interventions been more efficient in reducing clinical relevant outcomes.

KEY WORDS: myocardial ischemia / cardiac rehabilitation / network meta-analysis

Background

Cardiac rehabilitation is a group of different and structured interventions offered to patients with heart diseases, with general purpose of reducing the overall impact of this condition in their life. It usually includes prescribed exercise associated with several interventions including patient education, according to social and cultural preferences reflecting general medical practice around the world.¹

Over the years, several treatments and procedures had been introduced in cardiovascular care, reducing overall mortality. Regardless, cardiac rehabilitation continues being recommended as class I intervention in secondary prevention guidelines.² In fact, it seems to be unethical not endorsing all patients to cardiac rehabilitation, based in several meta-analyses published in last years.³ But current practice doesn't support this evidence, as seen in restricted access to secondary prevention in many countries, especially in development ones.⁴

As mentioned above, establishing cardiac rehabilitation programs generates a complex and heterogeneous group of structured interventions based in available resources, clinical preferences, different aspects of attended population and cultural characteristics where activities are carried out, increasing heterogeneity and limiting comparison of these programs. It's a common aspect assumed in most meta-analysis published, which reduces external validity of findings and extrapolation of this evidence to real clinical settings.⁵

Network meta-analysis using mixed-treatment comparisons (MTC) is a statistical method which allows the integration of data from direct and indirect comparisons between treatments. The combination of direct (head-to-head) and indirect (comparing 2 interventions against a common comparator, as placebo) produces a mixed-treatment

comparison and also grants assembling a ranking among interventions.⁶ We considered that although several meta-analysis showed evidence of efficacy of this group of intervention, they only allow pairwise comparisons for methodological nature of traditional meta-analysis; in a complex scenario of different modalities of cardiac rehabilitation, MTC method allows estimation of comparative efficacy of each group of interventions and furthermore ranking them with a probabilistic chance of being the best choice for this population.⁷

Therefore, we conducted a network meta-analysis of cardiac rehabilitation interventions in secondary prevention of coronary artery disease patients, in an effort to provide useful information to health care providers in adequate resource decision concerning different ways to restore cardiac wellness.

Methods

We conducted and reported this systematic review in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement concerning network meta-analyses⁸ and Cochrane Handbook for Interventional Reviews.⁹ This systematic review was registered on the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO)¹⁰

Eligibility criteria

Randomized clinical trials with at least on arm involving structured supervised exercise in coronary artery disease (CAD) adults' patients with follow-up period of at least 6 months. We also included trials with minimum duration of intervention of eight weeks. Articles published in languages other than English, Spanish or Portuguese were deemed ineligible.

We considered coronary artery disease patients as those with documented myocardial infarction (MI), patients who had undergone coronary revascularization (coronary artery bypass grafting (CABG) or percutaneous coronary intervention (PCI)) and those who received coronary artery disease diagnostic after findings in cardiac catheterization. We did not include studies of secondary prevention with participants diagnosed with other forms of cardiovascular disease such as peripheral arterial disease, ischemic cerebrovascular and high-risk populations for CAD, as hypertension or diabetes mellitus patients.

We considered the prescription of a structured exercise program as a central core in trials inclusion. Studies with different forms of providing these exercise programs, as

home-based interventions or centered based, with or without lifestyle modification programs, direct supervised or unsupervised exercise, were included. We did not include studies in which plans for lifestyle modifications did not comprehend formal exercise prescription, or merely assumed interventions that enhance daily physical activity, unless in control arm.

Search Strategy and Selection of Studies

We conducted a structured literature searches for studies published from January 1966 to October 2017. Electronic database including MEDLINE (accessed by PubMed) and Cochrane Central Register of Controlled Trials were searched. We also examined review articles and related references to identify other eligible studies. We used these main search terms: “coronary artery disease”, “exercise”, “rehabilitation” and “myocardial infarction”. Detailed search strategy for Pubmed is available in supplementary material. We also verified reference lists of retrieved articles and systematic reviews to identify additional studies not detected by our electronic search.

Two reviewers (E.M.K. and P.F.S) independently assessed trials for eligibility criteria using standardized forms through web-based software (EROS Software 2.0).¹¹ Disagreements were resolved by consensus; in inconclusive cases, a third reviewer (D.U.) defined the inclusion or not of the trial. We contacted corresponding authors of potentially eligible studies whenever there was a suggestion that duplicated data was reported or data were missing.

Risk of Bias within Individual Studies

We used the Cochrane Risk of Bias Scale to assess the quality of the methods used in the included studies by independent reviewers.¹² Assessment included adequate sequence generation, allocation concealment, blinding of outcomes assessors, attrition and publication bias.

Data Extraction

We conducted data extraction providing relevant data regarding population characteristics, exercise training protocols, follow-up method and outcomes. All the data were extracted in standardized form by independent reviewers.

Heterogeneity of cardiac rehabilitation studies is a marked challenge in systematic reviews. In order to allow this network meta-analysis, two investigators independently assigned each arm intervention to 1 out of 5 groups: 1) cardiac rehabilitation interventions centered-based developed with education and counseling about CAD risk factors delivered with a supervised exercise program (comprehensive group); 2) centered-based supervised exercise program, without formal education activities (exercise group); 3) home based cardiac rehabilitation programs, occurring without direct supervision, but including a structured program to participants, follow-up visits or tele-monitoring from staff (home-based group); 4) miscellaneous forms of cardiac rehabilitation interventions focused in stress management, including relaxation interventions, yoga, recreational groups with modified sports modalities and low-intensity exercise interventions (mixed group); 5) control group, usually represented in RCT by general clinical practice recommendations on habit modification and increasing daily exercise.

In trials in which multiple cardiac rehabilitation procedures were compared with a single control group, each arm was considered for a separate intervention and data

extracted accordingly. We contacted authors to avoid misunderstanding in data extraction when outcomes were not clearly described in main text. We also contacted Cochrane reviewers regarding one particular study¹³ to reinforce our findings in data extraction.

Outcomes

Primary outcome was total mortality. Secondary outcomes were myocardial infarction, cardiac mortality, revascularization procedures (CABG and PCI) and cardiac hospitalizations.

Statistical Analysis

We developed a bayesian network meta-analyses using R statistical package and the gemtc library. We used data on intention-to-treat analyses when available. First, we performed separate pairwise meta-analyses with risk ratios (RR) being pooled using a random effect model for each outcome measure available direct evidence. Heterogeneity was verified using Cochran Q test and I^2 statistic method; we considered substantial heterogeneity with $I^2 > 50\%$. Therefore, we conducted a network analysis. Both fixed and random-effects models were adjusted and the deviance information criteria were used for decision. In the case of multiarms trials, we accounted for the correlation of effect sizes. For each outcome, we used the distribution of the ranking probabilities to estimate the relative ranking of the different interventions. Consistency assumption was checked using Bayesian p values produced by the node-split method.^{7,8,14}

Results

Sixty-two randomized controlled trials met our inclusion criteria.^{13,12-73} We identified 2,530 records through database searching and 16 additional records identified into systematic reviews published references. After the exclusion of duplicate references, the search strategy resulted in 2,546 studies. We excluded of these 2,329 studies based by title and abstract. Therefore, from 216 eligible articles that underwent full-text evaluation, 62 RCT met the inclusion criteria PRISMA flow chart of the search and major reasons for exclusions are showed in Fig. 1.

Trials size varied from 25 to 3,241 participants, with a median of 133 participants. The median duration of follow-up was 392 days, as showed in table 1.

The mean age in individual trials of the participants ranged from 45.4 to 74.6 years, with an average age of 56.2 years (table 2).

Death

Fifty-four trials with 507 events contributed to the analysis of death from any cause, with a total of 16,776 patients randomized (table 3). Three intervention groups showed lower risk for mortality compared with control: 1) mixed (0.65, 95% CrI 0.45 to 0.95); 2) exercise (0.76, 95% CrI 0.61 to 0.94) and 3) comprehensive (0.77, 95% CrI 0.61 to 0.97) (figure 2). Network diagram is available as figure 3. Ranking of probability of occurrence of events according intervention, from lower to higher was: 1) mixed, 2) exercise, 3) comprehensive, 4) control and 5) home-based. (fig 4).

Myocardial infarction

Thirty-eight trials with 385 events contributed to the analysis of myocardial infarction, with a total of 14,034 patients randomized (table 3). All intervention groups showed lower risk for reinfarction compared with control group: 1) home-based (0.46, 95% CrI 0.25 to 0.86); 2) mixed (0.57, 95% CrI 0.35 to 0.92); 3) exercise (0.68, 95% CrI 0.48 to 0.96) and 4) comprehensive (0.68, 95% CrI 0.49 to 0.94), as seen in figure 2. Ranking of probability of occurrence of events according to intervention is shown in figure 5.

Cardiac death

Twenty-one trials with 272 events contributed to the analysis of death from cardiac cause, with 6,724 patients randomized (table 3). Only the comprehensive group of intervention showed lower risk for cardiac mortality compared with control: RR = 0.61, 95% CrI 0.40 to 0.94 (figure 2). Ranking of probability of occurrence of events according to intervention is shown in figure 6.

Cardiac hospitalization

Nine trials with 218 events contributed to the analysis of cardiac hospitalization, with 4,358 patients randomized (table 3). None of the interventions showed reduced risk for reducing hospitalization compared with placebo (figure 2). Ranking of probability of occurrence of events according to intervention is shown in figure 7.

Revascularization

Twenty-six trials with 479 events contributed to the analysis of revascularization procedures, with 9,544 randomized patients (table 3). Only mixed group reduced risk for revascularization procedures compared with control (0.24, 95% CrI 0.12 to 0.50). Also, mixed group showed lower risk for revascularization compared with home-based (0.31, 95% CrI 0.13 to 0.76), exercise (0.30, 95% CrI 0.15 to 0.61) and comprehensive (0.33, 95% CrI 0.16 to 0.68) (figure 2). Ranking of probability of occurrence of events according intervention is showed in figure 8.

Cochran Q test and I^2 statistic method results indicates absence of significant heterogeneity for all outcomes. Quality assessment is described in figure 9.

Discussion

This systematic review and network meta-analysis of different modalities of CR in secondary prevention of CAD showed a reduction of risk for total mortality in comprehensive, exercise-based and mixed strategies compared with absence of structured exercise intervention in usual care subjects, reinforcing previous findings of other meta-analyses.^{3, 76-82} And with the probabilistic tool offered by MTC method, mixed exercise group of interventions showed higher chance of been the most effective strategy in CR in CAD patients. These findings also emphasize the importance of this intervention in reducing the risk of occurrence of relevant outcomes, showing the potential of MTC in clinical decisions.⁸³

This mixed group of CR, including stress management, supervised low intensity exercise or recreational exercise showed superiority among all stablished interventions, including comprehensive (RR = 0.33; 95% CrI, 0.16 to 0.68), exercise-based (RR = 0.30;

95% CrI, 0.15 to 0.61) and home-based (RR = 0.31; 95% CrI, 0.13 to 0.76) if we consider revascularization outcome. Considering economic impact of these interventions in management of CAD patients, these results the importance of the stress management in secondary prevention and furthers studies in this field.

Strengths and Limitations

We consider this meta-analysis an opportunity of using the network method in order to attempt to compare different approaches of cardiac rehabilitation occurred in a period where this group of interventions was already considered gold standard in clinical practice. And the possibility of ranking among these different ways to promote secondary prevention in coronary artery disease patients is useful in implementing health care policies to assure the best chance of adequate allocation of restricted resources.

Funding

This paper received CNPq and IATS support.

Conclusions

Cardiac rehabilitation still a valid intervention for reducing mortality and morbidity in secondary prevention of coronary artery disease patients, according to our network meta-analysis, with a probabilistic higher chance of stress management and low intensity interventions been more efficient in reducing clinical relevant outcomes.

References

- 1) Dalal HM, Doherty P, Taylor RS. Cardiac Rehabilitation. *BMJ*, 2015; 351: 1-8.
- 2) Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation*, 2005; 111: 369-76.
- 3) Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. *Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 67: 1-12.
- 4) Pesah E, Supervia M, Turk-Adawi K, Grace SL. A Review of Cardiac Rehabilitation Delivery Around the World. *Prog Cardiovasc Dis*, 2017; 60: 267-80.
- 5) Oldridge N. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: Meta-analysis outcomes revisited. *Future Cardiol*, 2012; 8:729-51.
- 6) Cipriani A, Higgins JLT, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and Technical Challenges in Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013; 159: 130-7.
- 7) Chaimani A, Salanti G, Leucht S, Geddes JR, Cipriani A. Common pitfalls and mistakes in the set-up, analysis and interpretation of results in network meta-analysis: what clinicians should look for in a published article. *Evid Based Mental Health*, 2017; 20:88-94.
- 8) Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med*, 2015; 162: 777-84.

- 9) Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane.org, accessed: 11 dec 2017.
- 10) Kuehr EM, Umpierre D, Figueiredo da Silva P, Ziegelmann P, Polanczyk C Cardiac rehabilitation in coronary disease. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. 2017: /CRD* Available from: www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=CRD42018083473.
- 11) EROS. Institute of Clinical Effectiveness and Health Policy. Available from: www.eros-systematic-review.org.
- 12) Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al; Cochrane Bias Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*, 2011; 343:d5928.
- 13) WHO. Rehabilitation and comprehensive secondary prevention after acute myocardial infarction. *Euro Reports and Studies* 84, 1983.
- 14) Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*, 2010; 29: 932-44.
- 15) Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, et al. Exercise training intervention after coronary angioplasty: The ETICA Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37:1891-900.
- 16) Bengtsson K. Rehabilitation after myocardial infarction. A controlled study. *Scand J Rehabil Med*, 1983; 15:1-9.
- 17) Bertie J, King A, Reed A, et al. Benefits and weakness of a cardiac rehabilitation programme. *J R Coll Physicians Lond*, 1992; 26:147-51.
- 18) Bethel HJN, Mullee MA. A controlled trial of community based coronary rehabilitation. *Br Heart J*, 1990; 64:370-5.

- 19) Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, et al. Enhancing cardiac rehabilitation with stress management training. *Circulation*, 2016; 133: 1341-50.
- 20) Briffa TG, Eckermann SD, Griffiths AD, et al. Cost-effectiveness of rehabilitation after an acute coronary event: a randomized controlled trial. *Med J Aust*, 2005; 183: 450-5.
- 21) Carlsson R. Serum cholesterol, lifestyle, working capacity and quality of life in patients with coronary artery disease. Experiences from a hospital-based secondary prevention programme. *Scand Cardiovasc J Suppl*, 1998; 50: 1-20.
- 22) Carson P, Phillips R, Lloyd M, et al. Exercise after myocardial infarction: a controlled trial. *J R Coll Physicians Lond*, 1982; 16: 147-51.
- 23) Dalal HM, Evans PH, Campbell JL, et al. Home-based versus hospital-based rehabilitation after myocardial infarction: A randomized trial with preference arms – Cornwall Heart Attack Rehabilitation Management Study (CHARMS). *Int J Cardiol*, 2007; 119: 202-11.
- 24) DeBusk RF, Miller NH, Superko HR, et al. A case-management system for coronary risk factor modification after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 1994; 120: 721-9.
- 25) van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ, Staal JA, et al. Cardiac events after myocardial infarction: possible effect of relaxation therapy. *Eur Heart J*, 1987; 8: 1210-4.
- 26) van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Effect of relaxation therapy on cardiac events after myocardial infarction: a 5-year follow-up study. *J Cardiopulmonary Rehabil*, 1999; 19: 178-85.
- 27) Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH, et al. Changes in cardiorespiratory fitness, psychological wellbeing, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation programme. *Heart*, 1999; 81: 359-66.

- 28) Engblom E, Korpilahti K, Hämäläinen H, et al. Effect of five years of cardiac rehabilitation after coronary artery bypass grafting on coronary risk factors. *Am J Cardiol*, 1996; 78: 1428-31.
- 29) Erdman RAM, Duivenvoorden HJ, Verhage F, et al. Predictability of beneficial effects in cardiac rehabilitation: a randomized clinical trial of psychological variables. *J Cardiopulmonary Rehabil*, 1986; 6: 206-13.
- 30) Fontes-Carvalho R, Azevedo AI, Sampaio F, et al. The effect of exercise training on diastolic and systolic function after acute myocardial infarction: a randomized study. *Medicine*, 2015; 94: 1-7.
- 31) Fridlund B, Högstedt B, Lidell E, Larsson PA. Recovery after myocardial infarction: effects of a caring rehabilitation Programme. *Scand J Caring Sci*, 1991; 5: 23-32.
- 32) Giallauria F, Cirillo P, Lucci R, et al. Left ventricular remodeling in patients with moderate systolic dysfunction after myocardial infarction: favourable effects of exercise training and predictive role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008; 15: 113-8.
- 33) Gianuzzi P, Tavazzi L, Temporelli PL, et al. Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: results of the exercise in anterior myocardial infarction (EAMI) trial. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 22: 1821-9.
- 34) Gianuzzi P, Temporelli PL, Corrá U, et al. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the exercise in left ventricular dysfunction (ELVD) trial. *Circulation*, 1997; 96: 1790-7.
- 35) Gianuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the

- GOSPEL Study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian cardiac rehabilitation network. *Arch Intern Med*, 2008; 20: 2194-2204.
- 36) Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factors reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. *Circulation*, 1994; 89: 975-90.
- 37) Heldal M, Sire S, Dale J. Randomized training after myocardial infarction. Short and long-term effects of exercise training after myocardial infarction in patients on beta-blocker treatment. A randomized, controlled study. *Scand Cardiovasc J*, 2000; 34, 59-64.
- 38) Hofman-Bang C, Lisspers J, Nordlander R, et al. Two-year results of a controlled study of residential rehabilitation for patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J*, 1999; 20: 1465-74.
- 39) Holmbäck AM, Säwe U, Fagher B. Training after myocardial infarction: lack of long-term effects on physical capacity and psychological variables. *Arch Phys Med Rehabil*, 1994; 75: 551-4.
- 40) Hung J, Gordon EP, Houston N, et al. Changes in rest and exercise myocardial perfusion and left ventricular function 3 to 26 weeks after clinically uncomplicated acute myocardial infarction: effects of exercise training. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 943-50.
- 41) Jolly K, Taylor R, Lip GYH, et al. The Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation Study (BRUM). Home-based compared with hospital-based cardiac rehabilitation in a multi-ethnic population: cost-effectiveness and patient adherence. *Health Technol Assess*, 2007;11: 1-115.

- 42) Kallio V, Hämäläinen H, Hakila J, et al. Reduction in sudden deaths by a multifactorial intervention programme after acute myocardial infarction. *Lancet*, 1979; 2: 1091-4.
- 43) Kovoov P, Lee AKY, Carrozzi F, et al. Return to full normal activities including work at two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2006; 97: 952-8.
- 44) La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, et al. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 2002; 106, 945-9.
- 45) Lee BC, Chen SC, Hsu HC, et al. Effect of cardiac rehabilitation on myocardial perfusion reserve in postinfarction patients. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1395-1402.
- 46) PRECOR Group. Comparison of a rehabilitation programme, a counselling programme and usual care after an acute myocardial infarction: results of a long-term randomized trial. *Eur Heart J*, 1991; 12: 612-6.
- 47) Manchanda SC, Narang R, Reddy KS, et al. Retardation of coronary atherosclerosis with yoga lifestyle intervention. *J Assoc Physicians India*, 2000; 48, 687-94.
- 48) Marchionni N, Fattirolli F, Fumagalli S, et al. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized, controlled trial. *Circulation*, 2003; 107: 2201-6.
- 49) Maroto Montero JM, Ramírez RA, Durán MDD, et al. Cardiac rehabilitation in patients with myocardial infarction: a 10-year follow-up study. *Rev Esp Cardiol*, 2005; 58: 1181-7.
- 50) Marra S, PaolilloV, Spadaccini F, et al. Long-term follow-up after a controlled randomized post-myocardial infarction rehabilitation programme: effects on morbidity and mortality. *Eur Heart J*, 1985; 6: 656-63.

- 51) Miller NH, Haskell WL, Berra K, DeBusk RF. Home versus group exercise training for increasing functional capacity after myocardial infarction. *Circulation*, 1984; 4: 645-9.
- 52) Moholdt T, Vold MB, Grimsmo J, et al. Home-based aerobic interval training improves peak oxygen uptake equal to residential cardiac rehabilitation: a randomized, controlled Trial. *PloS ONE*, 2012; 7: 1-6.
- 53) Mutwalli HA, Fallows SJ, Arnous AA, Zamzami MS. Randomized controlled evaluation show the effectiveness of a home-based cardiac rehabilitation program. *Saudi Med J*, 2012; 33: 152-9.
- 54) Myers J, Goebbels U, Dzeikan G, et al. Exercise training and myocardial remodeling in patients with reduced ventricular function: one-year follow-up with magnetic resonance imaging. *Am Heart J*, 2000; 139: 252-61.
- 55) Naughton J, Dorn J, Oberman A, et al. Maximal exercise systolic pressure, exercise training, and mortality in myocardial infarction patients. *Am J Cardiol*, 2000; 85: 416-20.
- 56) Oerkild B, Frederiksen M, Hansen JF, et al. Home-based cardiac rehabilitation is as effective as centre-based cardiac rehabilitation among elderly with coronary heart disease: results from a randomised clinical trial. *Age Ageing*, 2011; 40: 78-85.
- 57) Oldridge N, Guyatt G, Jones N, et al. Effects of quality of life with comprehensive rehabilitation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1991; 67, 1084-9.
- 58) Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*, 1998; 280: 2001-7.
- 59) Oya M, Itoh H, Kato K, et al. Effects of exercise training on the recovery of the autonomic nervous system and exercise capacity after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*, 1999; 63: 843-8.

- 60) Rechnitzer PA, Cunningham DA, Andrew GA, et al. Relation of exercise to the recurrence rate of myocardial infarction in men: Ontario Exercise-heart collaborative study. *Am J Cardiol*, 1983; 51, 65-9.
- 61) Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *Circulation*, 1992; 86: 1-11.
- 62) Seki E, Watanabe Y, Shimada K, et al. Effects of a phase III cardiac rehabilitation program on physical status and lipid profiles in elderly patients with coronary artery disease. *Circ J*, 2008; 72: 1230-4.
- 63) Shaw L. Effects of a prescribed supervised exercise program on mortality and cardiovascular morbidity in patients after a myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1981; 48: 39-46.
- 64) Sivarajan ES, Bruce RA, Lindskog BD, et al. Treadmill test responses to an early exercise program after myocardial infarction: a randomized study. *Circulation*, 1982; 65: 1420-8.
- 65) Specchia G, De Servi S, Scire A, et al. Interaction between exercise training and ejection fraction in predicting prognosis after a first myocardial infarction. *Circulation*, 1996; 94: 978-82.
- 66) Stähle A, Nordlander R, Rydén L, Mattsson E. Effects of organized aerobic group training in elderly patients discharged after an acute coronary syndrome: a randomized controlled study. *Scand J Rehabil Med*, 1999; 31: 101-7.
- 67) Stern MJ, Gorman PA, Kaslow L. The group counseling vs exercise therapy study: a controlled intervention with subjects following myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 1983; 143: 1719-25.
- 68) Toobert DJ, Glasgow RE, Radcliffe JL. Physiologic and related behavioral outcomes from the women's lifestyle heart trial. *Ann Behav Med*, 2000; 22: 1-9.

- 69) Vermeulen A, Lie KI, Durrer D. Effects of cardiac rehabilitation after myocardial infarction: changes in coronary risk factors and long-term prognosis. *Am Heart J*, 1983; 105: 798-801.
- 70) The Vestfold Heartcare Study Group. Influence on lifestyle measures and five-year coronary risk by a comprehensive lifestyle intervention programme in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehabil*, 2003; 10: 429-37.
- 71) West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomized controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart*, 2012; 98: 637-44.
- 72) Wilhelmsen L, Sanne H, Elmfeldt D, et al. A controlled trial of physical training after myocardial infarction. *Prev Med*, 1975; 4: 491-508.
- 73) Worcester MC, Hare DL, Oliver RG, et al. Early programmes of high and low intensity exercise and quality of life after acute myocardial infarction. *BMJ*, 1993; 307: 1244-7.
- 74) Yu CM, Lau CP, Chau J, et al. A short course of cardiac rehabilitation program is highly cost effective in improving long-term quality of life in patients with recent myocardial infarction or percutaneous coronary intervention. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004; 85: 1915-22.
- 75) Zheng H, Luo M, Shen Y, et al. Effects of 6 months exercise training on ventricular remodelling and autonomic tone in patients with acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Rehabil Med*, 2008; 40: 776-9.
- 76) Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, et al. Meta-Analysis: Secondary Prevention Programs for Patients with Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med*, 2005; 143:659-72.

- 77) Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The Contribution of Individual Exercise Training Components to Clinical Outcomes in Randomized Controlled Trials of Cardiac Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-regression. *Sports Medicine*, 2017; 3:1-31.
- 78) van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2016; 232: 294-303.
- 79) Burckingham SA, Taylor RS, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation: abridged Cochrane systematic review and meta-analyses. *Open Heart*, 2016; 3: e000463.
- 80) Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based Rehabilitation for Patients with Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Am J Med*, 2004; 116: 682-92.
- 81) Brown A, Taylor R, Noorani H, et al. Exercise-based rehabilitation programs for coronary artery disease: a systematic clinical and economic review. Ottawa: Canadian Coordination Office for Health Technology Assessment; 2003. Technology report no 34.
- 82) Haykowsky M, Scott J, Esch B, et al. A Meta-Analysis of the effect of Exercise training on Left Ventricular Remodeling Following Myocardial Infarction: Start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials*, 2011; 12: 92.
- 83) Leucht S, Chaimani A, Cipriani AS, Davis JM, Furukawa TA, Salanti G. Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2016; 266:477-80.

Table 1 – Main characteristics of studies

Author, year	Country	patients (n)	Interventions	Outcomes	Follow-up (months)
Belardinelli, 2001 ¹⁵	Italy	118	exercise vs control	D, CD, MI, R	33
Bengtsson, 1983 ¹⁶	Sweden	171	comprehensive vs control	D, MI	12
Bertie, 1992 ¹⁷	UK	110	exercise vs control	D, MI, R	24
Bethel, 1990 ¹⁸	UK	200	exercise vs control	D	6
Blumenthal, 2016 ¹⁹	USA	151	comprehensive vs mixed	D, MI, H, R	39
Briffa, 2005 ²⁰	Australia	113	comprehensive vs control	D, MI, H, R	12
Carlsson, 1998 ²¹	Sweden	235	exercise vs control	D	12
Carson, 1982 ²²	UK	303	mixed vs control	D, MI	36
Dalal, 2007 ²³	UK	104	home-based vs exercise	D	9
DeBusk, 1994 ²⁴	USA	585	home-based vs control	D, MI, R	12
Dixhoorn, 1987 ²⁵	Netherlands	90	exercise vs mixed	D, MI, R	30
Dixhoorn, ²⁶	Netherlands	156	exercise vs mixed	CD, MI, R	60
Dugmore, 1999 ²⁷	UK	124	exercise vs control	CD, MI	60
Engblom, 1996 ²⁸	Finland	228	exercise vs control	D, R	60
Erdman, 1986 ²⁹	Netherlands	80	mixed vs control	D, MI	60
Fontes-Carvalho, 2015 ³⁰	Portugal	188	exercise vs control	CD, MI	24
Fridlund, 1991 ³¹	Sweden	178	mixed vs control	D, MI	12
Giallauria, 2008 ³²	Italy	61	exercise vs control	D, MI	6
Gianuzzi, 1993 ³³	Italy	103	exercise vs control	D	6
Gianuzzi, 1997 ³⁴	Italy	77	exercise vs control	D, CD, H	6
Gianuzzi, 2008 ³⁵	Italy	3241	comprehensive vs control	D, MI, H, R	36

Haskell, 1994 ³⁶	USA	300	home-based vs control	CD, MI, H, R	49
Heldal, 2000 ³⁷	Norway	37	exercise vs control	D	6
Hofman-Bang, 1999 ³⁸	Sweden	87	mixed vs control	D, MI, H, R	24
Holmback, 1994 ³⁹	Sweden	69	exercise vs control	D, MI, R	12
Hung, 1984 ⁴⁰	USA	53	home-based vs control	D, CD, MI	6
Jolly, 2007 ⁴¹	UK	525	home-based vs comprehensive	D	12
Kallio, 1979 ⁴²	Finland	375	comprehensive vs control	D, CD, MI	36
Kovoor, 2006 ⁴³	Australia	142	comprehensive vs home-based	D, MI	6
La Rovere, 2002 ⁴⁴	Italy	95	exercise vs control	CD, MI, R	122
Lee, 2008 ⁴⁵	Taiwan	39	exercise vs control	D	6
Leizorovicz, 1991 ⁴⁶	França	182	comprehensive vs mixed vs control	D, MI, R	24
Manchanda, 2000 ⁴⁷	India	42	mixed vs control	D, R	12
Marchionni, 2003 ⁴⁸	Italy	270	exercise vs home-based vs control	D, MI, R	14
Maroto Montero, 2005 ⁴⁹	Spain	180	comprehensive vs control	D, CD, MI, R	122
Marra, 1985 ⁵⁰	Italy	167	exercise vs control	D, CD, MI, H, R	55
Miller, 1984 ⁵¹	USA	98	mixed vs home-based vs control	CD, MI	6
Moholdt, 2012 ⁵²	Norway	30	home-based vs control	D	6
Mutwalli, 2012 ⁵³	Saudi Arabia	49	Comprehensive vs home-based	D	6
Myers, 2000 ⁵⁴	Switzerland	25	comprehensive vs control	D, CD, MI, H	12
Naughton, 2000 ⁵⁵	USA	641	exercise vs control	D	36
Oerkild, 2011 ⁵⁶	Denmark	75	comprehensive vs home-based	D	12
Oldridge, 1991 ⁵⁷	USA	201	comprehensive vs control	D	12
Ornish, 1998 ⁵⁸	USA	48	comprehensive vs control	D, MI, R	60
Oya, 1999 ⁵⁹	Japan	28	exercise vs control	D	6

Rechnitzer, 1983 ⁶⁰	Canada	733	exercise vs mixed	D, CD, MI	40
Schuler, 1992 ⁶¹	Germany	113	exercise vs control	D, CD, MI, R	60
Seki, 2008 ⁶²	Japan	34	comprehensive vs control	D, MI	6
Shaw, 1981 ⁶³	USA	651	exercise vs control	D, CD, MI, R	36
Sivarajan, 1982 ⁶⁴	USA	258	comprehensive vs home-based vs control	D, CD	6
Specchia, 1996 ⁶⁵	Italy	256	exercise vs control	CD, R	34
Stahle, 1999 ⁶⁶	Sweden	101	exercise vs control	D, R	12
Stern, 1983 ⁶⁷	USA	106	Comprehensive vs exercise vs control	D, MI, R	12
Toobert, 2000 ⁶⁸	USA	28	mixed vs control	D	24
Vermeulen, 1983 ⁶⁹	Netherlands	98	comprehensive vs control	CD, MI	60
VHSG, 2003 ⁷⁰	Norway	197	comprehensive vs control	D, H	24
West, 2012 ⁷¹	UK	1813	comprehensive vs control	D, MI, R	12
WHO, 1983 ¹²	Europa	2304	exercise vs control	D, CD, MI	36
Wilhelmsen, 1975 ⁷²	Sweden	315	exercise vs control	D, CD, MI	48
Worcester, 1993 ⁷³	Australia	224	exercise vs mixed	D, R	12
Yu, 2004 ⁷⁴	China	269	exercise vs control	D	24
Zheng, 2008 ⁷⁵	China	57	exercise vs control	D	6

CD = Cardiac death; D = Death; H = Cardiac hospitalization; MI = Myocardial Infarction; R = revascularization; UK = United Kingdom; USA = United States of America

Table 2 – Additional characteristics of studies

Author, year	Men (%)	Mean age (years)	Intervention	Control
Belardinelli, 2001 ¹⁵	84	56.0	Three weekly sessions at 60% of peak oxygen uptake at hospital gym	Usual care without exercise
Bengtsson, 1983 ¹⁶	?	56.2	Two weekly exercise sessions and counseling sessions about disease	Usual care
Bertie, 1992 ¹⁷	?	52.4	Circuit of 12 exercises at hospital twice a week	Usual care
Bethel, 1990 ¹⁸	100	53.7	Circuit training three times a week	Usual care
Blumenthal, 2016 ¹⁹	64	61.1	Comprehensive cardiac rehabilitation (three weekly exercise sessions plus counseling sessions)	Comprehensive cardiac rehabilitation plus stress management program
Briffa, 2005 ²⁰	75	61.4	Comprehensive cardiac rehabilitation (three weekly exercise sessions plus psychosocial counseling)	Usual care
Carlsson, 1998 ²¹	75	61.8	Two or three weekly sessions of jogging or interval walking	Usual care
Carson, 1982 ²²	100	51.6	Circuit training two times a week	Usual care
Dalal, 2007 ²³	81	62.2	home-based exercise training	Two-hour group sessions in local hospital once a week
DeBusk, 1994 ²⁴	79	57.0	home-based exercise training with portable heart-rate monitor	Usual care
Dixhoorn, 1987 ²⁵	93	55.1	Five sessions per week of interval training in bicycle ergometer	Exercise training plus relaxation training once a week

Dixhoorn, 1999 ²⁶	?	?	Five sessions per week of interval training in bicycle ergometer	Exercise training plus relaxation training once a week
Dugmore, 1999 ²⁷	98	55.1	three weekly sessions of aerobic and endurance training with cycle ergometers and walking	Usual care
Engblom, 1996 ²⁸	88	54.0	Ergometer cycle training, outdoor activities and swimming three times a week	Usual care
Erdman, 1986 ²⁹	100	51.0	Two weekly sessions of jogging, sports at conventional gymnasium	Usual care
Fontes-Carvalho, 2015 ³⁰	82	55.7	Endurance and resistance training three times a week	Usual care
Fridlund, 1991 ³¹	87	56.3	Weekly exercise sessions and relaxation plus psychosocial intervention	Usual care
Giallauria, 2008 ³²	72	55.9	three weekly sessions of exercise training with bicycle ergometers	Usual care
Gianuzzi, 1993 ³³	100	50.5	three weekly sessions of exercise training with bicycle ergometers	Usual care
Gianuzzi, 1997 ³⁴	95	53.0	three weekly sessions of exercise training with bicycle ergometers	Usual care
Gianuzzi, 2008 ³⁵	87	57.9	Supervised exercise training plus behavioral program	Usual care plus education intervention by letter orientation about CAD
Haskell, 1994 ³⁶	86	57.2	Home-based exercise program	Usual care
Heldal, 2000 ³⁷	100	53.0	Five sessions per week bicycling or running	Usual care
Hofman-Bang,	84	53.0	Health education and behavioral intervention with	Usual care

1999 ³⁸			exercise and relaxation training	
Holmback, 1994 ³⁹	90	55.0	Two weekly sessions of exercise training with cycle ergometers and walking	Usual care
Hung, 1984 ⁴⁰	100	55.3	Home-based individual exercise program with 5 days per week training	Usual care
Jolly, 2007 ⁴¹	77	61.0	home-based exercise training (using Heart Manual)	Circuit training, education and relaxation sessions
Kallio, 1979 ⁴²	80	54.0	Comprehensive cardiac rehabilitation (exercise program plus counseling intervention)	Usual care
Kovoor, 2006 ⁴³	87	56.0	Comprehensive cardiac rehabilitation (exercise program plus counseling intervention)	Anticipated return to work activities and exercise at home
La Rovere, 2002 ⁴⁴	100	51.5	Five exercise sessions per week at bicycle ergometer	Usual care and secondary prevention education
Lee, 2008 ⁴⁵	100	52.0	Three exercise sessions per week at bicycle ergometer	Usual care
Leizorovicz, 1991 ⁴⁶	100	50.3	Group 1: Comprehensive cardiac rehabilitation; group 2: comprehensive cardiac rehabilitation plus counselling program	Usual care
Manchanda, 2000 ⁴⁷	100	51.0	Yoga lifestyle intervention	Usual care
Marchionni, 2003 ⁴⁸	71	69.0	Group 1: Exercise cardiac rehabilitation; group 2: home-based program	Usual care
Maroto Montero, 2005 ⁴⁹	100	51.5	Comprehensive cardiac rehabilitation (exercise program plus psychological program)	Usual care
Marra, 1985 ⁵⁰	100	49.9	Four exercise sessions per	Usual care

			week at bicycle ergometer	
Miller, 1984 ⁵¹	100	52.0	Group 1: group training at a gymnasium; group 2: home-based exercise program	Usual care
Moholdt, 2012 ⁵²	80	62.7	home-based exercise program	Usual care
Mutwalli, 2012 ⁵³	100	57.0	Comprehensive cardiac rehabilitation (exercise program plus health education intervention)	home-based exercise program
Myers, 2000 ⁵⁴	100	55.5	Comprehensive cardiac rehabilitation (exercise program plus health education intervention)	Usual care
Naughton, 2000 ⁵⁵	100	51.8	three weekly sessions of walking, intermittent jogging and sporting games	Usual care
Oerkild, 2011 ⁵⁶	60	52.8	Comprehensive cardiac rehabilitation (twice a week exercise sessions plus health education intervention)	home-based exercise program
Oldridge, 1991 ⁵⁷	88	57.8	Comprehensive cardiac rehabilitation (exercise program plus cognitive behavioral intervention)	Usual care
Ornish, 1998 ⁵⁸	88	58.6	Comprehensive cardiac rehabilitation (exercise program plus health education intervention)	Usual care
Oya, 1999 ⁵⁹	83	45.4	two weekly sessions of cycle ergometer training	Usual care
Rechnitzer, 1983 ⁶⁰	100	53.5	two weekly sessions of walking or jogging requiring between 65 and 85 % of estimated maximal oxygen uptake	Relaxation and supervised recreational activities
Schuler, 1992 ⁶¹	100	69.5	two weekly sessions of cycle ergometer training	Usual care
Seki, 2008 ⁶²	100	51.8	Comprehensive cardiac	Usual care

			rehabilitation (exercise program plus health education intervention)	
Shaw, 1981 ⁶³	100	56.3	Three sessions per week in exercise laboratory during 8 weeks, thereafter gymnasium program of cycling, jogging or swimming	Usual care
Sivarajan, 1982 ⁶⁴	80	52.9	Group 1: home-based exercise program; group 2: exercise training plus group health education sessions	Usual care
Specchia, 1996 ⁶⁵	91	52.9	Five exercise sessions per week at bicycle ergometer	Usual care
Stahle, 1999 ⁶⁶	80	71.0	Three exercise sessions per week, walking or jogging	Usual care
Stern, 1983 ⁶⁷	86	?	Group 1: Three weekly exercise sessions; group 2: counselling program	Usual care
Toobert, 2000 ⁶⁸	0	64	At least three exercise sessions per week plus stress management and health education	Usual care
Vermeulen, 1983 ⁶⁹	100	49.2	Comprehensive cardiac rehabilitation (multidiscipline intervention – physical, social, psychological)	Usual care
VHSG, 2003 ⁷⁰	82	54.5	Comprehensive cardiac rehabilitation (exercise program plus lifestyle intervention)	Usual care
West, 2012 ⁷¹	73	64.5	Comprehensive cardiac rehabilitation (exercise program plus health education intervention)	Usual care
WHO, 1983 ¹²	100	52.9	At least two exercise	Usual care

			sessions per week	
Wilhelmsen, 1975 ⁷²	100	50.6	Three exercise sessions per week at bicycle ergometer	Usual care
Worcester, 1993 ⁷³	100	54.3	One exercise sessions per week at a gymnasium	Two one hour classes of light calisthenics and intermitent exercise
Yu, 2004 ⁷⁴	76	63.8	two weekly sessions of cycle ergometer training	Usual care
Zheng, 2008 ⁷⁵	100	?	Three exercise sessions per week at bicycle ergometer	Usual care

Table 3 – Description of studies according outcomes and patients allocated

Outcome	Number of studies	Number of patients at control groups	Outcomes at control groups	Number of patients at intervention groups	Outcomes at intervention groups	Total number of patients
Death	54	8,124	574	8,652	515	16,776
Myocardial infarction	38	6,846	451	7,192	385	14,038
Cardiac death	21	3,254	340	3,470	272	6,724
Cardiac hospitalization	9	2,181	249	2,177	218	4,358
revascularization	26	4,671	562	4,873	479	9,544

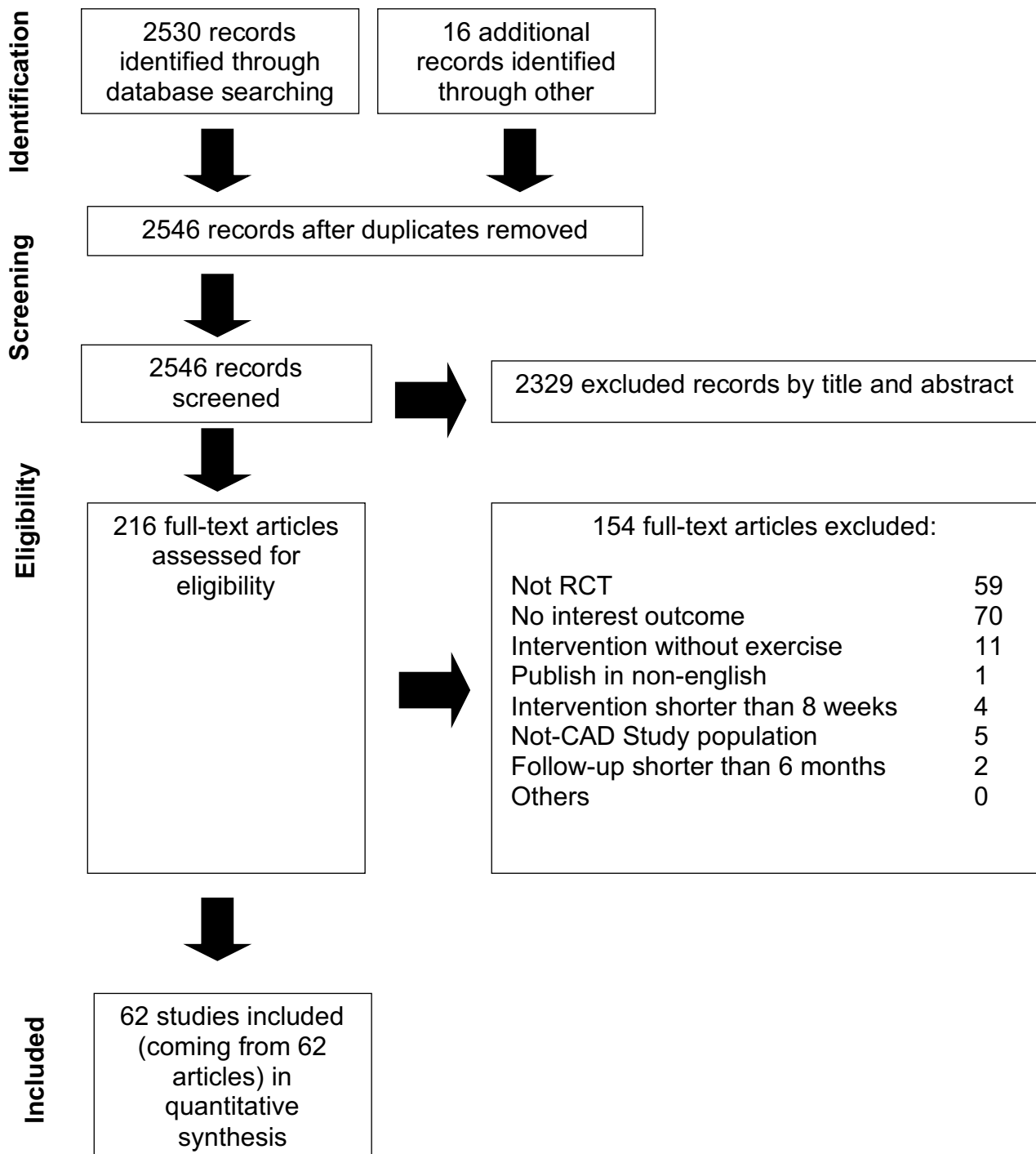


Figure 1 – PRISMA flow chart

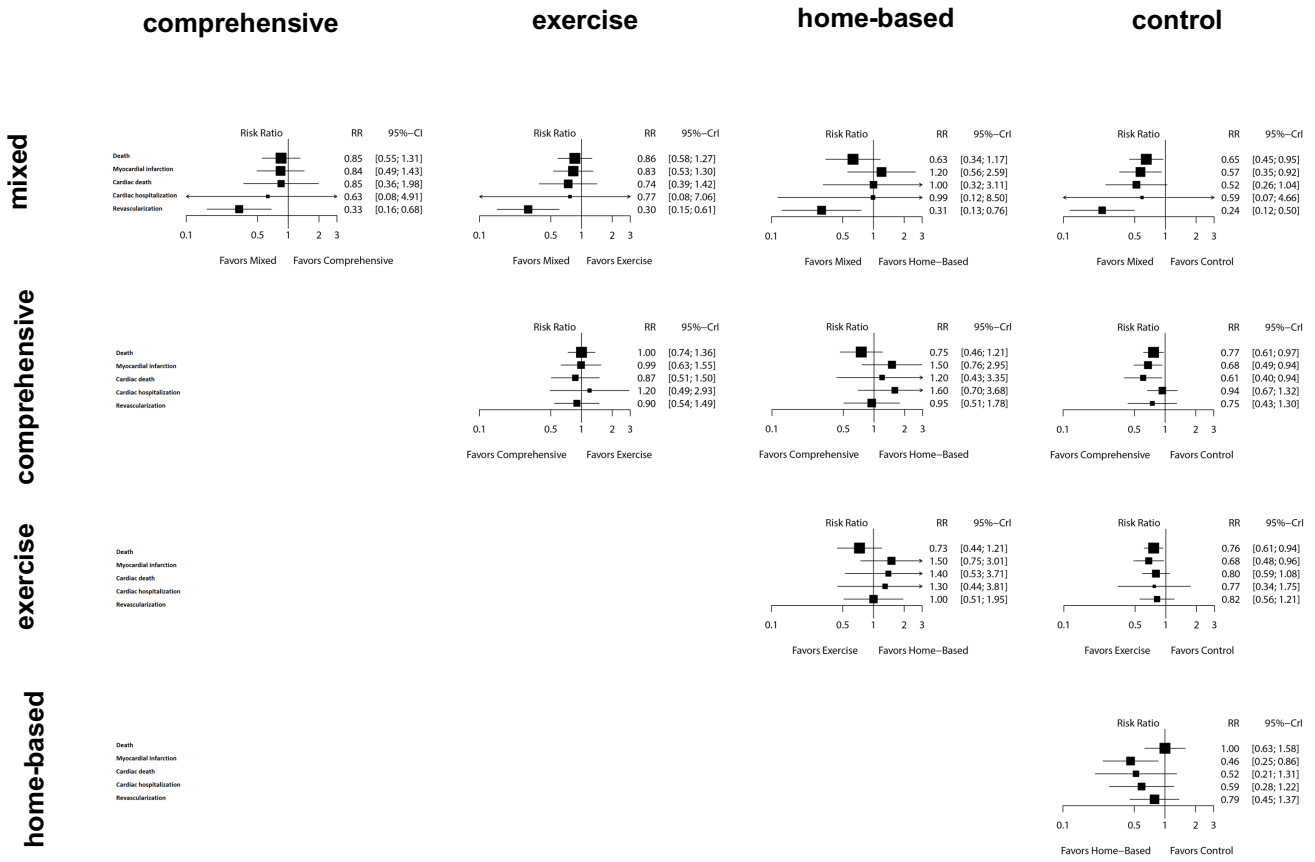


Figure 2 – Estimates of risk ratios for all possible comparisons.

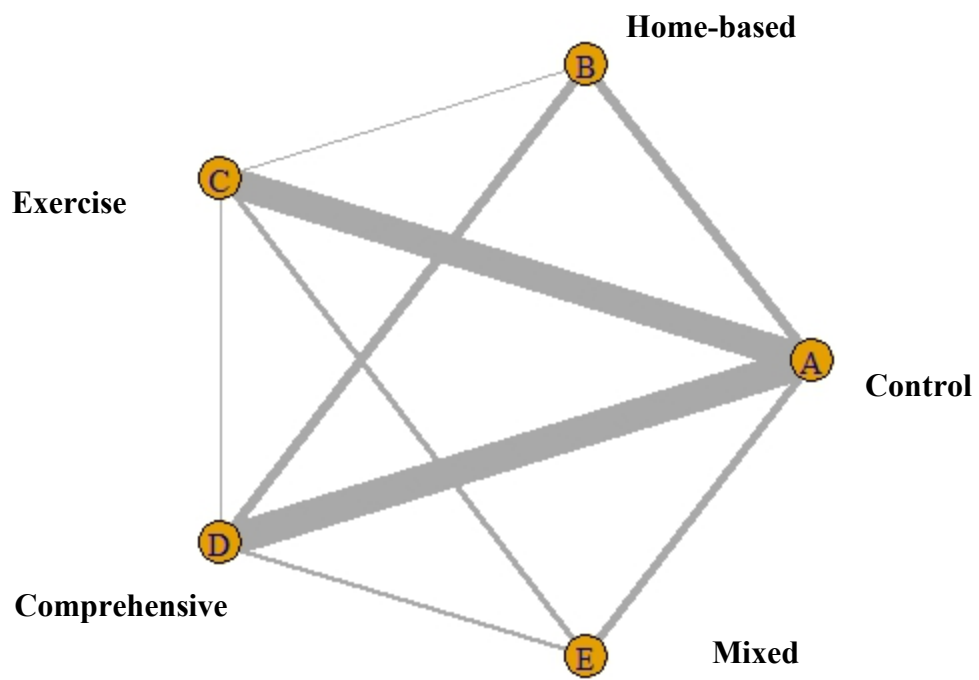


Figure 3 – Network diagram for death

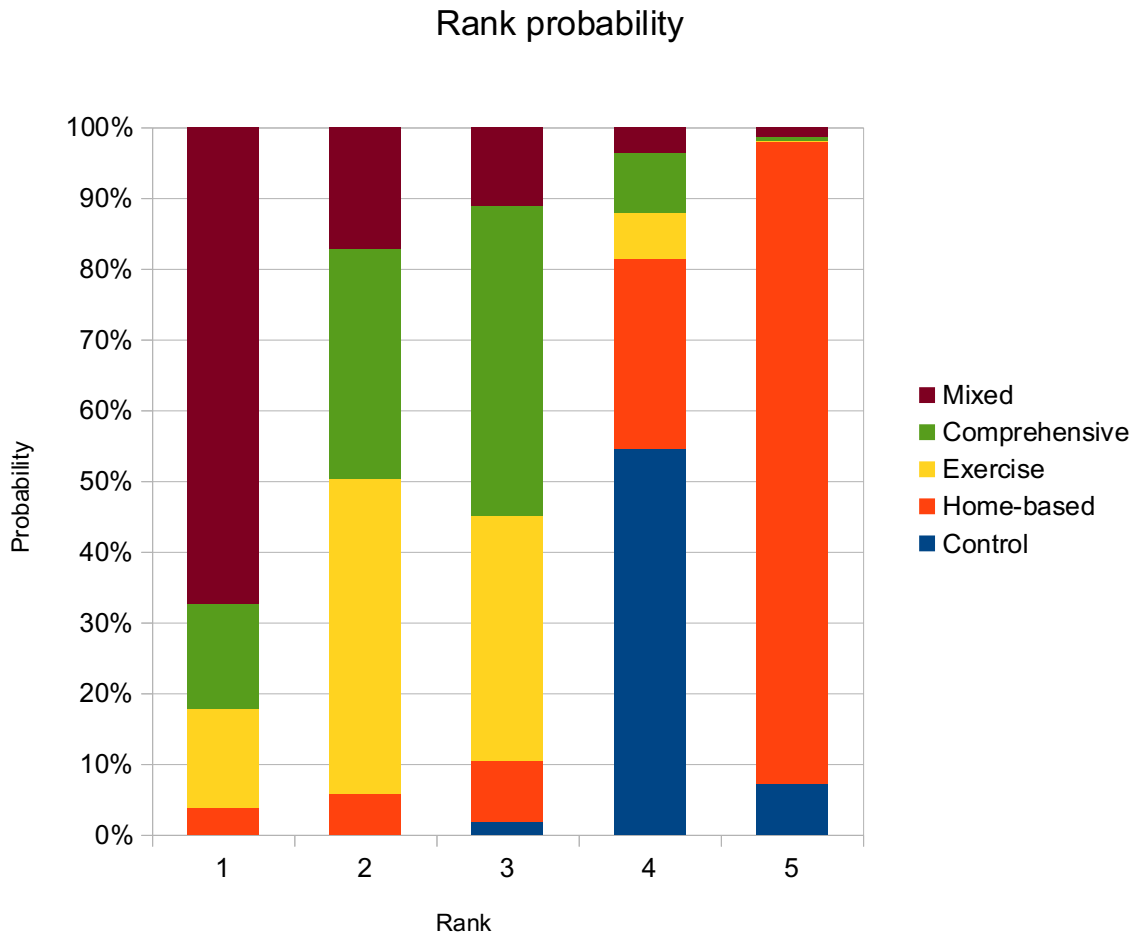


Fig. 4 – Rank probability for death

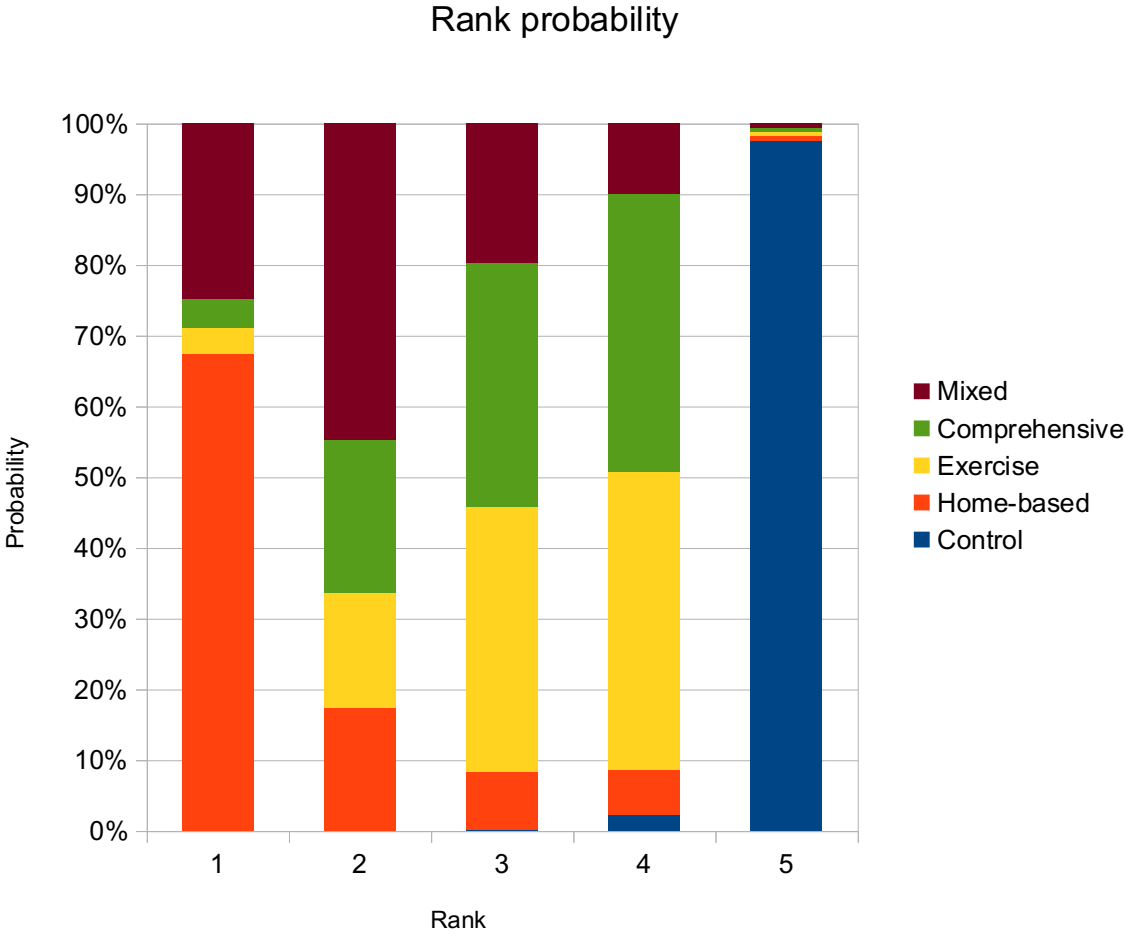


Fig. 5 – Rank probability for myocardial infarction

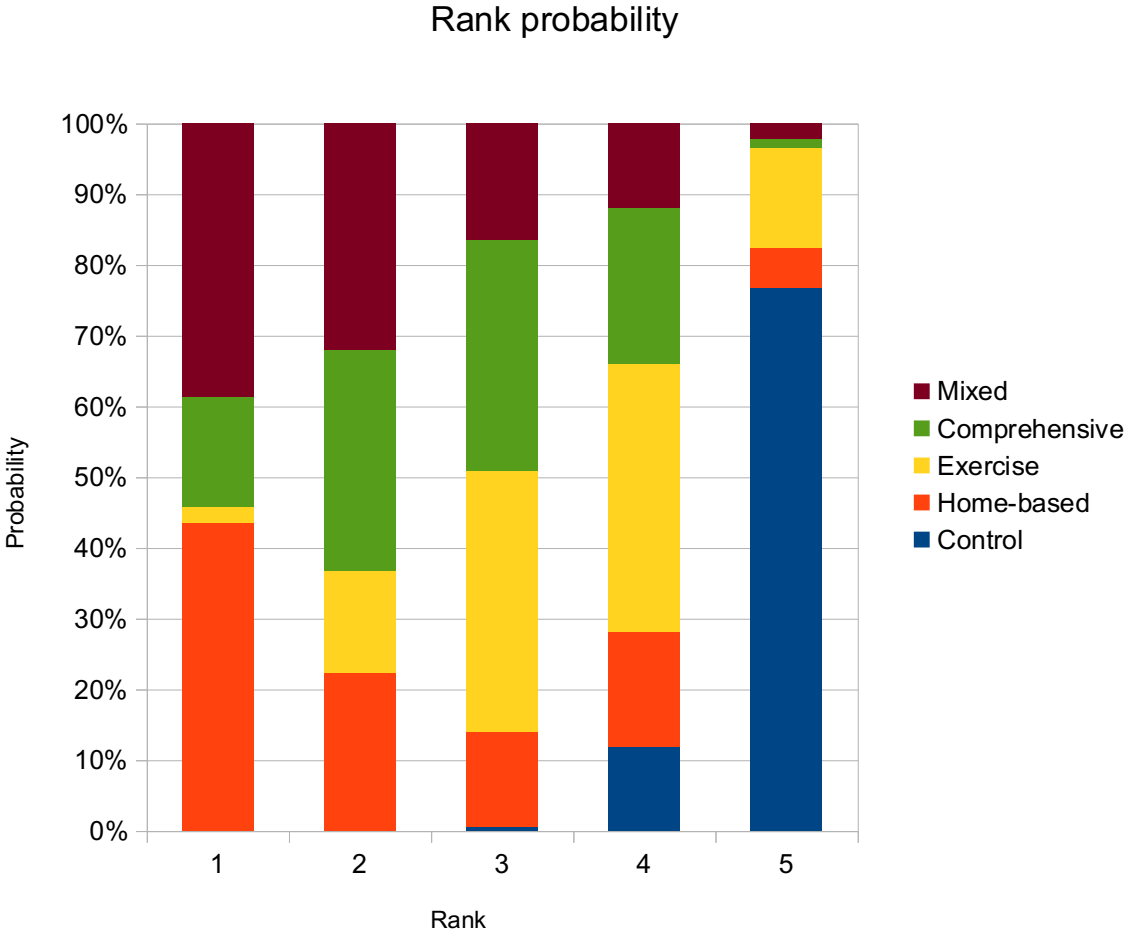


Fig. 6 – Rank probability for cardiac death

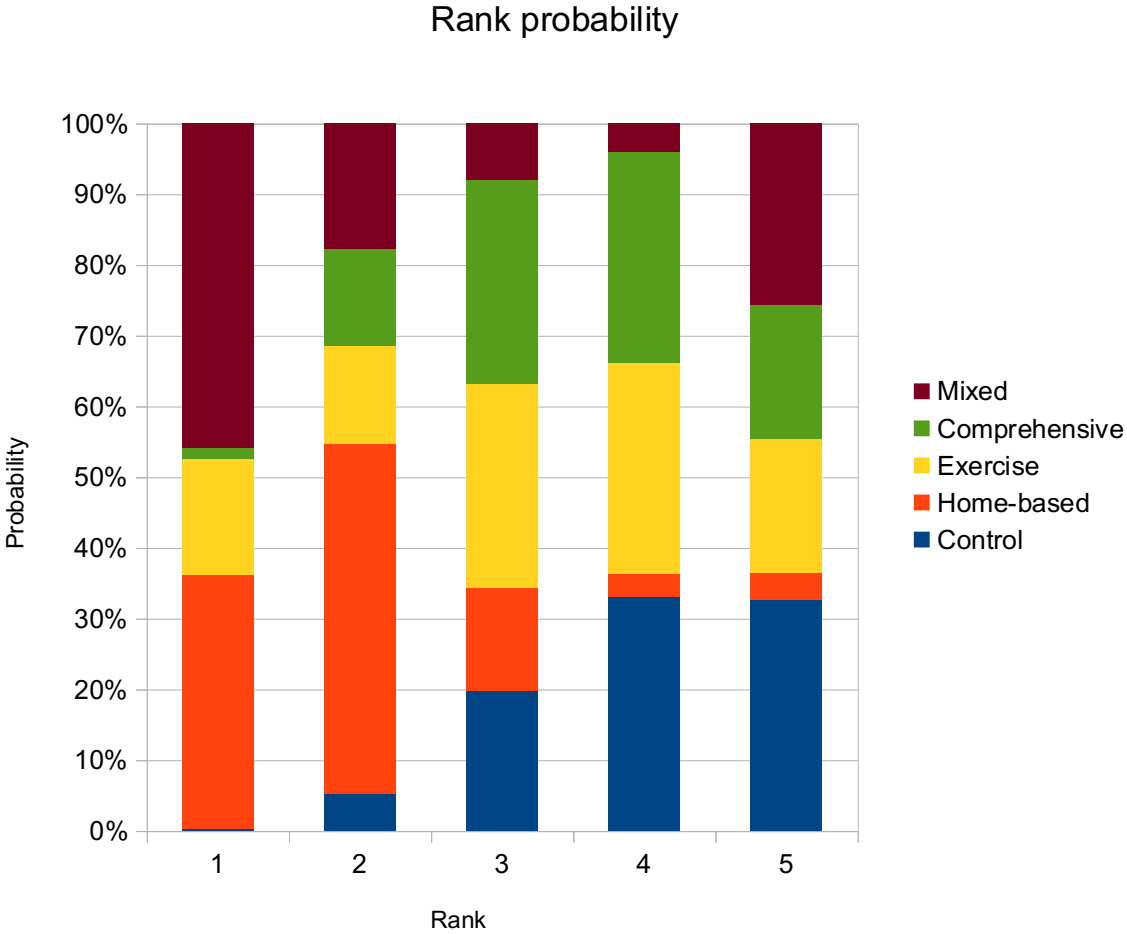
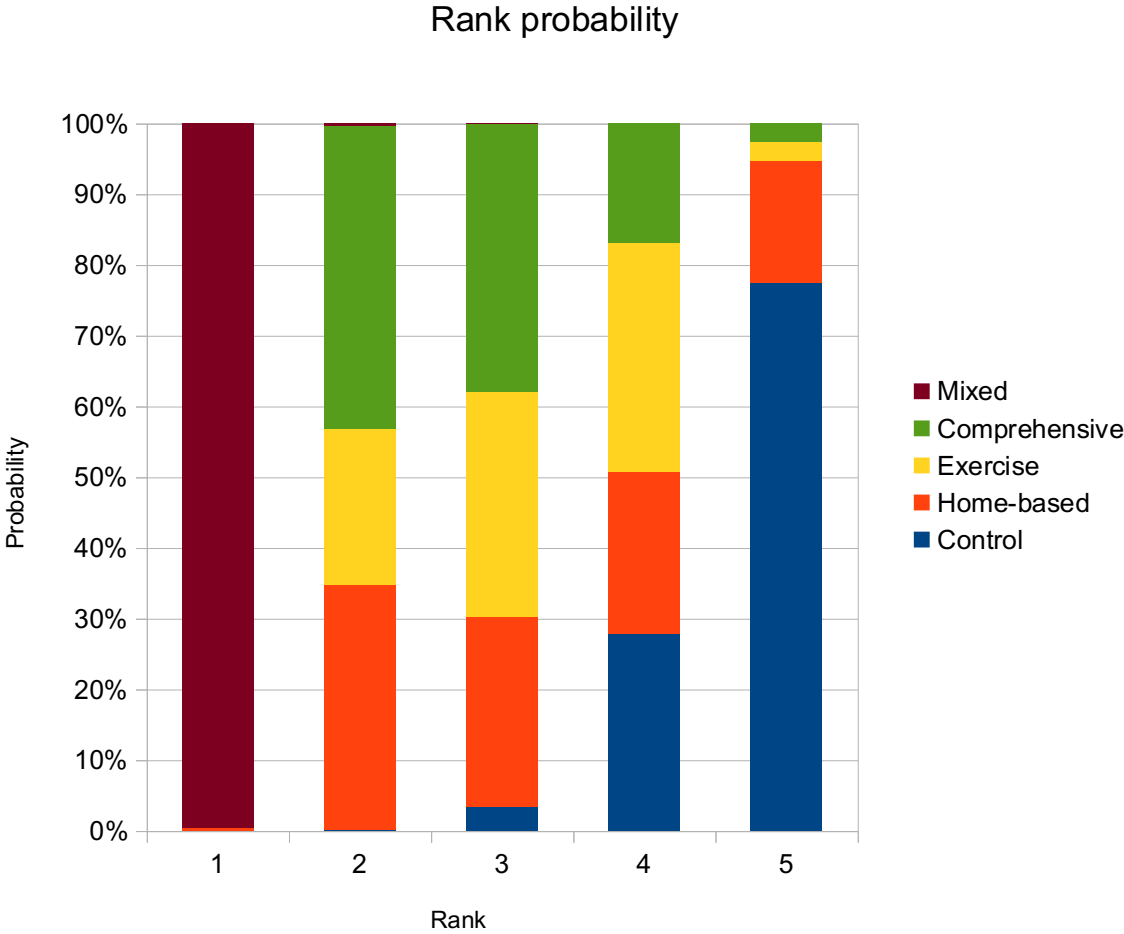


Fig. 7 – Rank probability for cardiac hospitalization



8 – Rank probability for revascularization

	Sequence generation	Allocation Concealment	Blinding of outcome assessors	Attrition	Selective outcome reporting
Belardinelli, 2001 ¹⁵					
Bengtsson, 1983 ¹⁶		?			
Bertie, 1992 ¹⁷		?			
Bethel, 1990 ¹⁸		?			
Blumenthal, 2016 ¹⁹		?			
Briffa, 2005 ²⁰					
Carlsson, 1998 ²¹					
Carson, 1982 ²²					
Dalal, 2007 ²³					
DeBusk, 1994 ²⁴					
Dixhoorn, 1987 ²⁵			?		
Dixhoorn, 1999 ²⁶					
Dugmore, 1999 ²⁷					
Engblom, 1996 ²⁸					
Erdman, 1986 ²⁹					
Fontes-Carvalho, 2015 ³⁰					
Fridlund, 1991 ³¹					
Giallauria, 2008 ³²					
Gianuzzi, 1993 ³³					
Gianuzzi, 1997 ³⁴					
Gianuzzi, 2008 ³⁵					
Haskell, 1994 ³⁶					
Heldal, 2000 ³⁷					

Specchia, 1996 ⁶⁵				
Stahle, 1999 ⁶⁶				
Stern, 1983 ⁶⁷				
Toobert, 2000 ⁶⁸				
Vermeulen, 1983 ⁶⁹				
VHSG, 2003 ⁷⁰				
West, 2012 ⁷¹				
WHO, 1983 ¹²				
Wilhelmsen, 1975 ⁷²				
Worcester, 1993 ⁷³				
Yu, 2004 ⁷⁴				
Zheng, 2008 ⁷⁵				

Figure 9 – Summary of risk of bias assessment

Supplementary material

1) Search strategy on PubMed

Search((((((Search AND (((("mortality"[Subheading] OR "Mortality"[Mesh]) OR "Hospital Mortality"[Mesh]) OR ("Myocardial Revascularization"[Mesh] OR "Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh] OR "Internal Mammary-Coronary Artery Anastomosis"[Mesh])) OR "Quality of Life"[Mesh]) OR "Hospitalization"[Mesh]) OR "Patient Readmission"[Mesh] OR "Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Myocardial Infarction")))) AND (((((((("Rehabilitation"[Mesh]) OR "rehabilitation"[Subheading]) OR "Rehabilitation Centers"[Mesh]) OR "Physical and Rehabilitation Medicine"[Mesh]) OR "Outpatient Clinics, Hospital"[Mesh]) OR "Home Care Services, Hospital-Based"[Mesh]) OR ("rehabilitation")))) OR (((((((("Exercise"[Mesh]) OR "Plyometric Exercise"[Mesh]) OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh]) OR "Exercise Therapy"[Mesh]) OR "Resistance Training"[Mesh]) OR "Muscle Stretching Exercises"[Mesh]) OR "Breathing Exercises"[Mesh] OR ("exercise training") OR ("physical training")))) AND (((((((("Inferior Wall Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Anterior Wall Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Myocardial Ischemia"[Mesh]) OR "Myocardial Revascularization"[Mesh]) OR "Angina, Unstable"[Mesh]) OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Coronary Artery Disease"[Mesh] OR ("myocardial infarction") OR ("coronary")))) AND (((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR comparative study[mh] OR evaluation studies[mh] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR controle*[tw] OR controll*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))))))))

Conclusões

A estimativa de custos para a um programa de 12 semanas de reabilitação cardíaca no Brasil foi semelhante para as modalidades de reabilitação cardíaca com ênfase em exercício (RCEE) e de reabilitação cardíaca abrangente (RCA), considerando-se valores em dólares internacionais de 2016 e a perspectiva de participação de 75% das sessões. Neste cenário, a reabilitação cardíaca domiciliar (RCD) apresentou menores custos para realização.

A realização de análise de evidência direta e indireta através de metanálise bayesiana pelo método *mixed treatment comparison* demonstrou uma redução de risco para morte nos grupos de RCEE, RCA e também no grupo de intervenções denominado de mista (RCM), agrupando intervenções que priorizam o controle de stress. Todos os grupos de intervenção demonstraram menor risco para infarto agudo do miocárdio quando comparados com o controle, incluindo a RCD. Considerando o desfecho revascularização, o grupo RCM demonstrou menor risco para ocorrência de evento quando comparado com controle, RCD, RCEE e RCA.

Em conclusão, consideramos que a reabilitação cardíaca é uma intervenção válida na redução da morbi-mortalidade na prevenção secundária da cardiopatia isquêmica, com os programas de controle de estresse e relaxamento apresentando maior chance probabilística de serem os mais eficazes na redução de desfechos clínicos relevantes (morte, infarto do miocárdio e revascularizações).

Num cenário em que as decisões de incorporação de tecnologias e intervenções ao sistemas de saúde são limitadas pelo recursos finitos, espera-se que este trabalho auxilie aos gestores no esforço de otimizar as políticas de prevenção secundária da cardiopatia

isquêmica, na qual a reabilitação cardíaca no Brasil possui espaço para crescimento e difusão, baseada nas evidências de eficácia e relevância clínica.