

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

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO EXERCÍCIO
FÍSICO NA TERAPÊUTICA DA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA**

EDUARDO MIGUEL KÜHR

Orientadora: PROFA. CARÍSI ANNE POLANCZYK

*Dissertação de Mestrado
apresentada no Programa de Pós-
Graduação em Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares da
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul para obtenção do título de
Mestre*

Porto Alegre, dezembro de 2009

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Zuleide, pelo carinho e compreensão pela minha ausência nas horas investidas neste projeto;

Ao meu filho Miguel, por me ensinar o que realmente tem valor na vida;

A meus pais, Peter e Laurita, por sempre me apoiarem a seguir meus sonhos;

Aos meus colegas do grupo de Markov e do ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que sempre acolheram este mestrando em trânsito;

A minha equipe de trabalho na Unimed Litoral, a qual me proporcionou condições para desenvolver um espaço para reabilitação cardíaca e educação em saúde, buscando atingir um atendimento integral aos nossos pacientes;

Ao Prof. Jorge Pinto Ribeiro, que acolheu este catarinense e acreditou no potencial para desenvolver este projeto de pesquisa;

Agradeço especialmente à Profa. Carísi Polancyk, por ter me adotado como orientando e proporcionado espaço para crescimento nestes anos de convívio, mostrando através de sua pessoa modelo de competência, credibilidade, dedicação e profissionalismo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS: Português.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS: Inglês.....	5
ARTIGO DE REVISÃO 1:	7
O papel do Exercício Físico na Insuficiência Cardíaca	
ARTIGO DE REVISÃO 2:	26
Avaliação de Qualidade de Vida em Cardiologia	
ARTIGO ORIGINAL:	52
Cost-effectiveness of Supervised Exercise Therapy in Heart Failure Patients	
Tables and Figures.....	71
Appendix I.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS – Português

BNP	Peptídeo natriurético do tipo B
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FCR	Frequência cardíaca de reserva
FE	Fração de ejeção
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
O ₂	Oxigênio
pCO ₂	Pressão parcial de Dióxido de Carbono
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
QV	Qualidade de Vida
RC	Razão de chances
VO ₂ max	Consumo máximo de oxigênio
VO ₂	Consumo de oxigênio

LISTA DE ABREVIATURAS - INGLÊS

ACE	Angiotensin converting enzyme
AHA	American Heart Association
CCSC	Canadian Cardiovascular Society Classification
CHQ	Congestive Heart Failure Questionnaire
EQ-5D	British EuroQoL
EXERT	Exercise Rehabilitation Trial
GDP	Gross Domestic Product
ICE	Incremental Cost-Effectiveness
ICER	Incremental Cost-Effectiveness ratio
Int\$	International dollars
HF	Heart Failure
HRQoL	Health Related Quality of Life
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LYS	Life-years saved
LVD-36	Left Ventricular Dysfunction Questionnaire
MCS	Mental Component Summary
MeSH	Medical Subject Headings
MIDAS	Myocardial infarction dimension assessment scale
MLHF-Q	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
NHP	Nottingham Health Profile
NYHA	New York Heart Association
PCS	Physical Component Summary

PHS	Public Health System
PPP	Purchasing Power Parity
QALY	Quality-adjusted life years
QLI	Quality of Life Index-Cardiac Version III
QLQ-SHF	Quality of Life Questionnaire in Severe Heart Failure
RCT	Randomized controlled trials
RR	Relative Risk
SF-36	Short Form Health Survey
WHOQOL	The World Health Organization Quality of Life Assessment
WTP	Willingness-to-pay

O papel do Exercício Físico na Insuficiência Cardíaca

Eduardo Miguel Kühr

Resumo: Nos últimos anos a orientação para exercício físico em portadores de insuficiência cardíaca passou da contra-indicação absoluta para uma indicação plena em pacientes clinicamente estáveis. Diversas evidências sustentam o treinamento com exercício físico como uma intervenção capaz de atenuar a ativação neuro-humoral que caracteriza a insuficiência cardíaca, diminuindo os sintomas de intolerância ao esforço e aumentando a capacidade funcional. A constatação da segurança desta intervenção possibilitou a incorporação da mesma em diversas diretrizes de insuficiência cardíaca, inclusive no Brasil. Considerando-se as dificuldades metodológicas para realização de estudos envolvendo exercício físico, durante muito tempo as evidências que favoreciam esta intervenção eram provenientes de dados secundários ou compilação de pequenos grupos de pacientes, através de metanálises. Os resultados de um grande estudo randomizado, o HF-ACTION, trouxeram novas perspectivas quanto ao impacto desta intervenção, motivando esta revisão do atual papel do exercício físico na abordagem da insuficiência cardíaca.

Palavras-chaves: exercício físico, insuficiência cardíaca.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) pode ser definida como o estado de incapacidade do coração em suprir as necessidades metabólicas do indivíduo ¹. Esta entidade é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração, tendo relevante impacto na morbimortalidade da população mundial ². Nos últimos anos, ocorreram profundas modificações no entendimento de sua complexa fisiopatologia, na qual o papel do coração vem dividindo espaço com diversas alterações periféricas, caracterizando uma síndrome que cursa usualmente com um estado progressivo de intolerância ao esforço físico.

Existem múltiplos mecanismos envolvidos com a diminuição da capacidade funcional no indivíduo com IC, incluindo-se além da disfunção cardíaca anormalidades na função do sistema nervoso autônomo, alterações ventilatórias, disfunção endotelial, alterações metabólicas da musculatura periférica e de fluxo sanguíneo periférico ^{1,3}. Esta diminuição da capacidade funcional acarreta expressiva redução da qualidade de vida dos portadores de IC na medida em que os sintomas tornam-se mais proeminentes, sendo objeto de classificação pelas classes funcionais propostas pela *New York Heart Association (NYHA)* ⁴. Além disso, a medida da capacidade funcional pode ser feita pela obtenção do consumo máximo de oxigênio (VO₂max), sendo esta variável um marcador prognóstico na IC e útil na estratificação de candidatos a transplante cardíaco ⁵.

O tratamento da IC envolve a utilização de diversos instrumentos terapêuticos visando à melhoria da qualidade de vida e da capacidade funcional, assim como a redução de internações hospitalares e do risco de morte. Considerando-se a interação de múltiplos mecanismos fisiopatológicos existentes nesta doença, nos últimos anos diversas abordagens terapêuticas foram utilizadas e abandonadas, já que apesar de demonstrarem melhoria de alguns parâmetros fisiológicos acarretavam menor sobrevida. Como exemplo, a utilização de

inotrópicos acarreta um incremento significativo da fração de ejeção (FE), porém também um aumento da mortalidade em longo prazo ⁶. Porém outras estratégias como o treinamento com exercício físico, antes formalmente contra-indicado nos portadores de IC ⁷, passaram a ser estudados para utilização nestes pacientes ¹. Neste artigo, são apresentadas as atuais evidências do papel do exercício físico na IC, considerando aspectos fisiopatológicos e clínicos, assim como os efeitos na qualidade de vida, internações e mortalidade.

Evidências do efeito do exercício físico sobre mecanismos fisiopatológicos da IC

A intolerância ao esforço físico é um sinal cardinal na IC, expressa pela sensação de fadiga e / ou dispnéia durante o exercício ⁸. A capacidade de executar uma atividade aeróbica depende da habilidade do coração em aumentar o aporte de sangue aos músculos em atividade e na capacidade dessa musculatura utilizar o oxigênio trazido pelo sangue. Portadores de IC interrompem o exercício em cargas mais baixas do que em indivíduos saudáveis ⁹ e apresentam uma significativa redução do pico de VO₂ associada com reduzida capacidade funcional ¹⁰. Há 15 anos acreditava-se que a origem desta limitação estaria somente ligada com a disfunção cardíaca, denominado de mecanismo de Frank-Starling, onde as elevações nas pressões de enchimento de forma reversa resultariam em congestão pulmonar e edema, levando à dispnéia e a baixa perfusão da musculatura esquelética levando à fadiga ¹¹. Entretanto, estudos têm sugerido que o agravamento dos sintomas e a intolerância ao exercício não estão diretamente associados às variações hemodinâmicas ao esforço ¹² e nem com a performance ventricular em repouso ¹³. As manifestações da IC parecem estar associadas adicionalmente a mecanismos como a ativação do sistema nervoso simpático ¹⁴, disfunção endotelial ¹⁵, modificações de sistema muscular esquelético ¹⁶ e distúrbios do controle ventilatório ¹⁷.

O treinamento com exercício físico demonstrou através de diversos estudos a capacidade de atuar em diversos fatores envolvidos com a intolerância ao esforço na IC, tanto centrais como periféricos ¹. Considerando-se o impacto sobre a função cardíaca central, o exercício físico aumenta a frequência cardíaca máxima de esforço e o volume sistólico de forma apenas discretas, assim como promove melhora da disfunção diastólica ^{18,19}. Os principais efeitos do exercício físico são nos componentes periféricos do processo adaptativo da IC, demonstrando-se uma melhora da disfunção endotelial ²⁰, incremento do fluxo sanguíneo da musculatura periférica ²¹, melhora do metabolismo oxidativo na musculatura esquelética ²² e diminuição do tônus simpático ²³. O treinamento com exercício físico também foi capaz de reduzir marcadores biológicos associados com pior prognóstico em portadores de IC, como o peptídeo natriurético do tipo B (BNP) ²⁴. Nos pacientes com fraqueza de musculatura ventilatória, o treinamento muscular ventilatório resultou em aumento da pressão inspiratória máxima e do VO₂ de pico, aumentando a distância percorrida em 6 minutos ^{25,26}.

O incremento da capacidade funcional através dos diversos mecanismos descritos acima pode ser quantificado pela medida do pico de VO₂, a qual foi realizada em alguns estudos. O EXERT (*Exercise Rehabilitation Trial*) foi um deles, no qual 181 pacientes foram randomizados em dois grupos, sendo que no grupo exercício foi demonstrado um aumento de 10 % no pico de VO₂ após 3 meses de treinamento físico em relação ao grupo controle; em 12 meses, o aumento foi de 14 % ²⁷. Numa análise de pequenos estudos agrupados pelo *European Heart Failure Training Group* publicado em 1998, a estimativa de aumento no pico de VO₂ foi de 13 % após o treinamento com exercício, com um incremento da duração do exercício de 17 % ²⁸.

Evidências do efeito do exercício físico sobre a Qualidade de Vida na IC

A insuficiência cardíaca tem um impacto significativo na redução da qualidade de vida dos portadores desta doença, existindo usualmente uma correlação com a progressão da doença e a classificação funcional segundo o NYHA ⁴. Diversos estudos procuraram avaliar o impacto do exercício físico na qualidade de vida na IC, com resultados conflitantes. O estudo de BELARDINELLI *et al.* de 1999 utilizou o instrumento *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q)* para aferir o impacto do exercício na qualidade de vida de 99 pacientes randomizados para exercício físico ou controle, demonstrando um aumento dos escores associado com o incremento da capacidade funcional ²⁹. Porém outros estudos falharam em demonstrar esta correlação, sugerindo a existência de outros fatores que poderiam contribuir para o aumento da qualidade de vida além da melhoria de variáveis fisiológicas ^{27, 30, 31}.

Uma metanálise publicada em 2006 com nove estudos que aferiram a qualidade de vida através do *MLHF-Q* envolvendo 463 pacientes demonstrou um aumento de 9.7 pontos (aumento de 28 %) no grupo submetido a exercício físico, apesar de somente um estudo incluído sugerir uma correlação entre o incremento da capacidade funcional com aumento da qualidade de vida ³². Cabe ressaltar que em muitos dos estudos incluídos nesta metanálise apenas o grupo exercício recebia atenção de uma equipe multiprofissional envolvida com a reabilitação, no qual o exercício físico era uma das intervenções, enquanto que o grupo controle recebia somente cuidado convencional.

Num estudo recentemente publicado envolvendo 169 pacientes divididos em dois grupos, no qual o primeiro recebeu acompanhamento de enfermagem comparado com o segundo que recebeu adicionalmente orientação para sessões de exercício físico em casa, não foi demonstrada diferença na qualidade de vida em 6 e 12 meses entre os grupos ³³. Este estudo foi desenhado tendo como desfecho primário o resultado do *MLHF-Q* e mesmo numa análise *post hoc* comparando os pacientes aderentes à intervenção após 20 semanas

(considerando-se 2 sessões semanais) não foi demonstrada diferença entre os grupos.

Portanto, considerando-se qualidade de vida, atualmente não há evidência que somente o incremento do condicionamento físico proporcionado pelo treinamento com exercício físico possa isoladamente incrementar a qualidade de vida dos portadores de IC. A participação de outros fatores não relacionados com mudanças fisiológicas, como redução da prevalência de depressão, ansiedade e hostilidade são potenciais fatores para o aumento da qualidade de vida observada em participantes de programas de exercício supervisionado com IC ³⁴.

Evidências do efeito do exercício físico na morbi-mortalidade na IC

Conforme exposto previamente, existem diversos mecanismos pelos quais o exercício físico pode atenuar a ativação neuro-humoral da insuficiência cardíaca e ter impacto em desfechos clinicamente relevantes, como internações hospitalares e sobrevida. Nos últimos anos, diversos autores publicaram estudos randomizados desenhados para análise de desfechos fisiológicos como incremento de VO₂ de pico, aumento de fluxo sanguíneo muscular periférico e redução de atividade simpática, entre outros ¹. Em comum, estes estudos abordavam pequeno número de pacientes, demonstrando a segurança da utilização do exercício físico, sugerindo em alguns deles reduções de eventos (hospitalizações e morte), apesar de não terem sido desenhados para análise destes desfechos ^{3, 10}. Porém alguns grupos conseguiram produzir estudos envolvendo um número maior de pacientes, os quais traziam algumas informações sobre o impacto do exercício nestes desfechos clinicamente relevantes.

Um destes estudos foi o de BENARDINELLI *et al*, publicado em 1999, um trabalho que reforçava o conceito de benefício do exercício como instrumento terapêutico na IC ²⁹. Este grupo de autores italianos desenvolveu um estudo clínico envolvendo 99 pacientes com insuficiência cardíaca, que foram divididos em dois grupos: o primeiro, com 50 pacientes, o

qual exercitou-se numa intensidade de 60% do pico de VO₂ três vezes por semana, com sessões de 1 hora de duração, num período de oito semanas; após, foi mantido o programa de exercícios por um ano com duas sessões semanais, com uma média de seguimento de 40 semanas. O segundo grupo não foi submetido a um programa formal de exercícios, com ambos os grupos recebendo tratamento médico habitual. A amostra tinha idade média de 56 anos, com 90 % de homens; tinham etiologia isquêmica 86 % dos pacientes, estando em classe funcional II, III e IV respectivamente 44 %, 36 % e 20 % da amostra. Os pacientes foram estudados com cintilografia miocárdica com tálio, ecocardiograma e ergoespirometria em cicloergômetro, além de outros parâmetros clínicos, com a qualidade de vida sendo aferida por questionário. Noventa e quatro pacientes completaram o estudo, sendo demonstrado que no grupo tratado com exercício houve melhora de 18 % nos valores de pico de VO₂ e de 24 % do score de isquemia pela cintilografia, num período de dois meses, com os resultados sendo mantidos após um ano. Ocorreram nove óbitos no grupo tratado e 20 óbitos no grupo controle, com um risco relativo de 0,37 (intervalo de confiança de 95 % = 0,17 – 0,84, $p < 0,01$). Além disso, os pacientes do grupo tratado tiveram somente cinco internações hospitalares, sendo que no grupo controle ocorreram 14 internações (representando um risco relativo de 0,29; intervalo de confiança de 95 % = 0,11 – 0,88, $p < 0,02$). A conclusão deste estudo foi que o treinamento com exercício de intensidade moderada em longo prazo determina uma melhora mantida da capacidade funcional e da qualidade de vida em pacientes com IC, e que estes resultados parecem determinar uma melhor sobrevida. Além disso, comprovou-se que nos pacientes com IC existe uma rápida resposta ao exercício com melhora dos parâmetros fisiológicos já em 2 meses, o qual pode ser mantido com a manutenção do estímulo do exercício, não existindo variações significativas nos parâmetros ecocardiográficos, reforçando o benefício do exercício sobre a musculatura periférica.

Também em 1999 foi publicado o estudo *CHANGE (Chronic Heart Failure and*

Graded Exercise Study), no qual 80 pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II e III (NYHA) foram randomizados para grupo de treinamento físico ou grupo controle, sendo a idade média de $56,6 \pm 8,3$ anos e a média de FE era de $26,5 \pm 9,6$ %, com manutenção de medicação habitual, durante 12 semanas ³⁵. O objetivo do estudo era avaliar morbimortalidade além da ocorrência de eventos adversos relacionados ao treinamento físico. O programa de treinamento consistia em três sessões semanais de atividade física supervisionada com controle de frequência cardíaca (FC) por frequencímetro, na qual era mantida a FC alvo por ao menos 20 minutos durante cada sessão, a qual era fracionada em três séries de 10 minutos com 5 minutos de intervalo entre as mesmas. As séries de exercício compreendiam caminhadas, atividade em bicicleta ergométrica e exercícios com bola. Não ocorreu nenhum evento adverso significativo relacionado com o exercício, porém foi relatada uma admissão hospitalar por taquicardia ventricular e uma ocorrência de morte súbita no grupo exercício. No grupo controle, foram registrados dois eventos de morte súbita, uma admissão hospitalar por descompensação clínica e uma morte não-cardíaca. Ocorreu uma significativa melhora no tempo de exercício (608 ± 35 para 738 ± 40 segundos, $p < 0,0001$), do limiar anaeróbico (de $10,5 \pm 0,4$ para $11,8 \pm 0,3$ ml . kg⁻¹ . min⁻¹, $p < 0,05$) e diminuição do equivalente ventilatório por pCO₂ (de $2,8 \pm 0,1$ para $2,7 \pm 0,1$, $p < 0,05$). O treinamento não elevou o VO₂max ($15,2 \pm 0,5$ para $16,6 \pm 0,5$ ml. kg⁻¹ . min⁻¹), mas foi observada uma melhora na percepção da qualidade de vida neste grupo. Os autores perceberam ainda uma correlação significativa entre a melhora fisiológica e psicológica, e que nos pacientes muito debilitados, que não conseguiram no teste de esforço inicial um tempo acima de sete minutos, não houve melhora com o treinamento. A explicação sugerida foi que o formato do programa não foi adequado para atender as necessidades deste grupo de pacientes, o que deve ser considerado no planejamento do exercício, considerando-se limitações individuais. A conclusão final dos autores foi que um programa de treinamento em pacientes com

insuficiência cardíaca de grau II e III é seguro e que resulta em melhora significativa no tempo de exercício, limiar anaeróbico e qualidade de vida.

HAMBRECH *et al* publicaram em 2000 um estudo que incluía a análise de internações e mortalidade, porém tendo como desfechos primários a análise de função ventricular por ecocardiografia e da resistência periférica vascular por medidas hemodinâmicas por cateter central. Os 73 pacientes randomizados para exercício e controle foram reavaliados em 6 meses, existindo 2 mortes e 2 hospitalizações no grupo controle e 3 mortes e 2 hospitalizações no grupo exercício³⁶.

No anteriormente citado estudo EXERT os pacientes do grupo exercício foram submetidos a três meses de treinamento supervisionado em centro, seguido por nove meses de treinamento não supervisionado em casa. Apesar de existir uma melhoria na capacidade funcional demonstrada pelo aumento do pico do VO₂ e força muscular em membros superiores e inferiores, não ocorreram diferenças na qualidade de vida, distância percorrida no teste de 6 minutos ou em outros desfechos clínicos em 12 meses. No grupo controle ocorreram oito óbitos e no grupo exercício nove, sendo que apenas 43 % dos pacientes tiveram aderência às sessões previstas superior a 80 %²⁷.

Em 2004 foi publicado no *British Medical Journal* uma metanálise de estudos clínicos estudando terapia por exercício em pacientes com insuficiência cardíaca. Esta metanálise foi denominada de “*Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH)*”. Preencheram os critérios de inclusão os estudos clínicos randomizados que tiveram ao menos oito semanas de duração e com acompanhamento de sobrevivência por ao menos três meses após o término dos estudos. Foram incluídos nove estudos, com 801 pacientes, com 406 controles e 395 submetidos à intervenção exercício. O período médio de acompanhamento foi de 705 dias, nos quais foram registrados 88 óbitos (22 %) no grupo submetido ao exercício e 105 óbitos (26 %) no grupo controle. O treinamento com

exercício diminuiu de forma significativa a mortalidade (razão de chances de 0,65, com intervalo de confiança de 95 % entre 0,46 e 0,92; $p=0,011$). Além disso, também foram reduzidas as internações hospitalares em 28 % (razão de chances de 0,72, intervalo de confiança de 95% entre 0,56 e 0,93; $p=0,015$). Os autores concluíram que programas de exercício conduzidos de forma adequada não acarretaram riscos para os pacientes portadores de insuficiência cardíaca, existindo clara evidência da diminuição da mortalidade nestes pacientes³⁷.

Os resultados desta metanálise corroboraram o papel do exercício físico como instrumento terapêutico na abordagem na insuficiência cardíaca, sendo recomendada por diversas sociedades de cardiologia nas atuais diretrizes de tratamento da IC, considerando-se o aspecto de segurança da intervenção^{2, 38, 39}. Porém eram mantidas ressalvas quanto estimativas do real impacto da intervenção na morbi-mortalidade, considerando-se as restrições metodológicas da metanálise. Para isso, sugeria-se a realização de um grande estudo clínico desenhado para a análise de desfechos clínicos, o qual foi materializado no HF-ACTION.

O desenho deste estudo foi publicado em 2007, tendo como objetivos avaliar se o treinamento com exercício físico poderia reduzir internações hospitalares ou mortes de quaisquer causas. Além destes desfechos, os autores também incluíram a avaliação do treinamento físico na tolerância ao esforço, pelas medidas de VO₂ de pico, distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e análise de qualidade de vida, assim como a análise de custo-efetividade desta intervenção⁴⁰. Os autores estabeleceram o tamanho da amostra considerando uma perspectiva de redução de 20 % nos eventos compostos em 2 anos de seguimento no grupo exercício comparado com o controle. O recrutamento inicial previa a inclusão de 3.000 pacientes, resultando numa amostra capaz de detectar uma redução de 11 % na taxa de eventos em dois anos com um poder de 90 %, assumindo-se algumas prerrogativas,

das quais podemos citar as principais: a primeira é que existiria uma redução de 20 % nos eventos em 2 anos se todos os pacientes do grupo exercício aderissem à intervenção e não houvesse *crossover* do grupo controle para o grupo exercício; a segunda é que a taxa de eventos anuais no grupo controle seria de 30 %, baseado em estudos anteriores como o CIBIS II e o MERIT-HF; e a terceira prerrogativa é que a taxa de não-aderência seria de 30 % no primeiro ano e de 12,5 % nos anos seguintes⁴⁰.

A intervenção no grupo exercício consistiria em 36 sessões iniciais de exercício supervisionado em bicicleta ou esteira, seguindo as recomendações da *American Heart Association (AHA)*¹. A prescrição da intensidade do exercício seria baseada pelo cálculo da frequência cardíaca de reserva (FCR), utilizando-se uma intensidade de 60 % da FCR nas duas semanas iniciais e de 70% da FCR nas fases seguintes até a transição para o treinamento em casa. Era fornecido cicloergômetro ou esteira para a fase domiciliar de treinamento, devendo-se manter uma prescrição de cinco sessões semanais de 40 minutos diários de treinamento aeróbico, numa intensidade entre 60 e 70% da FCR, com reavaliações no centro de treinamento a cada três meses.

Em abril deste ano foram publicados alguns resultados do HF-ACTION referentes à eficácia e segurança da intervenção⁴¹. Foram incluídos 2.331 pacientes com uma idade média de 59 anos e fração de ejeção ventricular esquerda média de 25 %, sendo 37 % portadores de classe funcional III ou IV da NYHA. Num seguimento de 2,5 anos, ocorreram 759 eventos (morte ou internação) no grupo exercício e 796 eventos no grupo controle, estabelecendo uma razão de chances (RC) de 0,93, com um intervalo de confiança de 95% (IC 95 %): 0,84 – 1,02. Não houve diferença quanto à mortalidade entre os grupos (189 mortes no grupo exercício versus 198 mortes no grupo controle, RC= 0,96, IC 95 %: 0,79 – 1,17). Após ajuste considerando-se características prognósticas iniciais de maior risco, foi demonstrada uma razão de chances de 0,89 (IC 95% 0,81 – 0,99, p = 0,03) para um evento combinado de

mortalidade ou internação.

A intervenção produziu um maior aumento na distância percorrida em 6 minutos em relação ao controle na reavaliação após três meses de treinamento (mediana de 20 versus 5 metros, $p < 0,001$) e no VO₂ (0,6 versus 0,2 mL/min/kg, $p < 0,001$), porém o aumento médio do VO₂ foi somente de 4 %, bem abaixo dos 10 % inicialmente propostos com a intervenção recomendados para atingir melhora clínica relevante. Quanto à aderência, a mediana de 1,8 sessões por semana está bem abaixo da intensidade proposta (cinco sessões / semana), apesar das medidas propostas para aumentar à aderência à intervenção. Apesar de semelhante a outros estudos que utilizaram um período de três meses de treinamento supervisionado seguido por não-supervisionado em casa, como o EXERT (1,7 sessões / semana), demonstra que na dose proposta o exercício físico não produziu um impacto relevante nesta amostra estudada. Segundo os autores, esta menor efetividade do treinamento utilizado poderia ter correlação com os resultados abaixo do esperado quanto à redução de morbi-mortalidade.

Na conclusão, os autores apresentam o exercício físico regular como uma intervenção segura, com reduções modestas nos eventos combinados de morte ou hospitalizações após ajustes de preditores prognósticos, sendo os resultados consistentes com os estudos e metanálises prévias.

Custo-efetividade de exercício na ICC

Considerando-se o pequeno número de locais capacitados para realização da fase supervisionada do treinamento com exercício físico na IC, é escassa a informação acerca do impacto econômico da utilização desta intervenção no mundo real. Em 2001 foi publicada uma análise de custo-efetividade do treinamento com exercício de moderada intensidade em pacientes com IC, a partir dos dados do grupo italiano de Belardinelli e colaboradores. Os autores estimaram que no grupo controle o custo de tratamento seria de US\$ 1.336 / paciente

e no grupo tratado com exercício por 14 meses este custo teria um acréscimo de US\$ 3.227 / paciente, resultando num custo total de US\$ 4.563 / paciente. Porém no grupo tratado foi relatado um aumento da expectativa de vida de 1,83 anos / paciente, num período estimado de 15,5 anos de sobrevida, partindo-se da perspectiva de redução absoluta de 19% do número de internações hospitalares no grupo exercício. A conclusão dos autores foi que o treinamento com exercício em portadores de IC é custo-efetivo e resulta num incremento da expectativa de vida de 1,82 anos por um baixo custo de US\$ 1.773,00 por ano de vida ganho ⁴². Considerando-se que atualmente a estimativa de efetividade da intervenção é diferente da assumida em 2001, é necessário reavaliar esta relação de custo-efetividade no cenário atual.

Conclusões

Nos últimos anos os estudos vêm corroborando a utilização do treinamento com exercício físico no tratamento da IC. Isso ocorre em paralelo com profundas modificações ocorridas nos últimos 20 anos na abordagem terapêutica, decorrentes do melhor conhecimento do complexo sistema neuro-humoral de controle da homeostase circulatória na IC. Podemos dizer que o exercício, quando programado e executado respeitando-se os limites fisiológicos de cada paciente é uma intervenção segura a ser considerada no tratamento do portador de IC. Porém as atuais evidências sugerem que o impacto da intervenção seja menor que o previamente estimado na população de pacientes com IC, podendo haver subgrupos de pacientes que tenham um maior benefício do treinamento físico. A identificação destes pacientes e investigação de estratégias que incrementem a aderência a modelos de treinamento de exercício físico devem ser objeto de estudos posteriores, os quais podem contribuir para estabelecer o real papel do exercício físico na IC.

Referências Bibliográficas

1. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003;107(8):1210-25.
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6 supl. 1):1-71.
3. McKelvie RS, Teo KK, McCartney N, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(3):789-96.
4. Goodlin SJ. Palliative care in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(5):386-96.
5. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83(3):778-86.
6. Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J* 2001;142(3):393-401.
7. Burch GE, McDonald CD. Prolonged bed rest in the treatment of ischemic cardiomyopathy. *Chest* 1971;60(5):424-30.
8. McKelvie RS. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. *Heart Fail Rev* 2008;13(1):3-11.
9. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 2000;21(2):154-61.

10. Lloyd-Williams F, Mair FS, Leitner M. Exercise training and heart failure: a systematic review of current evidence. *Br J Gen Pract* 2002;52(474):47-55.
11. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(5):1092-102.
12. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation* 1995;92(1):47-53.
13. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(5):1065-72.
14. Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings G. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80(11A):7L-14L.
15. Ferrari R, Bachetti T, Agnoletti L, Comini L, Curello S. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl G:G41-7.
16. Harrington D, Anker SD, Chua TP, Webb-Peploe KM, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(7):1758-64.
17. Piepoli M, Ponikowski P, Clark AL, Banasiak W, Capucci A, Coats AJ. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;137(6):1050-6.
18. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goebbels U, Reinhart W, Muller P, et al. Effect of high intensity exercise training on central hemodynamic responses to exercise in men with reduced left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(7):1591-8.

19. Kiilavuori K, Sovijarvi A, Naveri H, Ikonen T, Leinonen H. Effect of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure. *Chest* 1996;110(4):985-91.
20. Katz SD, Yuen J, Bijou R, LeJemtel TH. Training improves endothelium-dependent vasodilation in resistance vessels of patients with heart failure. *J Appl Physiol* 1997;82(5):1488-92.
21. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(6):1239-49.
22. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, Niebauer J, Weigl C, Hilbrich L, et al. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(5):1067-73.
23. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85(6):2119-31.
24. Conraads VM, Beckers P, Vaes J, Martin M, Van Hoof V, De Maeyer C, et al. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004;25(20):1797-805.
25. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6(2):95-101.
26. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):757-63.

27. McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, McCartney N, Humen D, Montague T, et al. Effects of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002;144(1):23-30.
28. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group. *Eur Heart J* 1998;19(3):466-75.
29. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99(9):1173-82.
30. Koukouvou G, Kouidi E, Iacovides A, Konstantinidou E, Kaprinis G, Deligiannis A. Quality of life, psychological and physiological changes following exercise training in patients with chronic heart failure. *J Rehabil Med* 2004;36(1):36-41.
31. Quittan M, Sturm B, Wiesinger GF, Pacher R, Fialka-Moser V. Quality of life in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial of changes induced by a regular exercise program. *Scand J Rehabil Med* 1999;31(4):223-8.
32. van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8(8):841-50.
33. Jolly K, Taylor RS, Lip GY, Davies M, Davis R, Mant J, et al. A randomized trial of the addition of home-based exercise to specialist heart failure nurse care: the Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation study for patients with Congestive Heart Failure (BRUM-CHF) study. *Eur J Heart Fail* 2009;11(2):205-13.
34. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84(4):373-83.

35. Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E, Dunselman PH, Erdman RA, Baselier MR, et al. Safety and effects of physical training in chronic heart failure. Results of the Chronic Heart Failure and Graded Exercise study (CHANGE). *Eur Heart J* 1999;20(12):872-9.
36. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA* 2000;283(23):3095-101.
37. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj* 2004;328(7433):189.
38. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10(10):933-89.
39. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119(14):1977-2016.
40. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale. *Am Heart J* 2007;153(2):201-11.

41. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(14):1439-50.

42. Georgiou D, Chen Y, Appadoo S, Belardinelli R, Greene R, Parides MK, et al. Cost-effectiveness analysis of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87(8):984-8; A4.

Avaliação de Qualidade de Vida em Cardiologia

Eduardo Miguel Kühr, Luciane Nunes Cruz, Carísi Anne Polanczyk

Resumo: As doenças cardiovasculares constituem relevante causa de mortalidade, além de grande impacto populacional quanto à morbidade em todo o mundo. Diversos procedimentos têm sido incorporados na abordagem das doenças cardiovasculares, porém os desfechos usualmente utilizados relacionam-se com a ocorrência de morte, reintervenções ou complicações relacionadas à doença de base. Apesar do habitual relato de melhora subjetiva do quadro clínico dos pacientes em questão após o tratamento, são raros os estudos com aferições de qualidade de vida através da aplicação de escores e questionários; quando existentes, muitas vezes são utilizados instrumentos inadequados para a condição a ser estudada, dificultando a extrapolação dos resultados obtidos. Revisar o tema proposto é o objetivo deste estudo, visando constituir uma base teórica para facilitar a escolha de instrumento de aferição de qualidade de vida em saúde na análise de populações com doenças cardiovasculares.

Palavras Chave: Qualidade de vida relacionada à Saúde; Doenças cardiovasculares.

Introdução

As doenças cardiovasculares são responsáveis por uma parcela significativa dos óbitos em todo o mundo, a despeito de avanços terapêuticos das últimas décadas ¹. O reconhecimento dos fatores de risco relacionados com o desenvolvimento e agravamento da aterosclerose resultou na implementação de estratégias visando abordagem populacional para o tratamento dos fatores de risco (Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Dislipidemias), assim como medidas para o abandono do tabagismo e combate ao sedentarismo. A abordagem das síndromes coronarianas agudas incorporou nos últimos anos diversas medicações e procedimentos terapêuticos a partir da demonstração de sua eficácia por estudos clínicos, resultando em reduções na morbi-mortalidade por esta doença. Porém o custo da incorporação destas tecnologias é alvo de crescente preocupação dos gestores de saúde pelo reconhecimento dos valores finitos disponíveis, resultando na limitação da utilização destas intervenções no cotidiano do sistema de saúde. Estudos de custo-efetividade são úteis para mensuração do impacto de programas e tecnologias quanto à relação de custo financeiro e benefícios, tanto físico como funcional, mental e social, sendo uma estratégia de potencial utilidade na tomada de decisão ².

Apesar destes avanços, as doenças cardiovasculares ainda constituem potencial causa de redução da capacidade produtiva do indivíduo na sociedade; seu tratamento muitas vezes exige mudanças nos hábitos de vida conflitantes com os valores culturais do paciente, resultando em dificuldade na aderência e seguimento. Em paralelo com os avanços tecnológicos e aprimoramento da terapêutica, são crescentes os movimentos da sociedade que exigem a participação do paciente como agente mais ativo no processo de cura, fundamentados na bioética e autodeterminação. O indivíduo exige do agente de saúde além de resultados quantitativos relacionados com tempo de sobrevida, possibilidade de complicações

e efeitos colaterais, a estimativa do impacto da doença e do tratamento no seu cotidiano; o que isto representará na sua qualidade de vida.

Qualidade de vida é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a “percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Seis domínios são abrangidos nesta definição: saúde física, estado psicológico, níveis de independência, relacionamento social, características ambientais e padrão espiritual³.

Na área de saúde, as pesquisas voltadas para qualidade de vida são focadas no subconjunto da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde – QVRS (em inglês, *Health-related quality of life – HRQOL*). As medidas de QVRS podem ser usadas para avaliar o impacto da doença na vida diária do indivíduo. Além disso, a QVRS descrita pelo indivíduo resulta numa medida de saúde do ponto de vista do paciente, oferecendo um tipo de resultado do tratamento baseado na percepção do próprio indivíduo sobre seu estado de saúde⁴. A QVRS é portanto um conceito multidimensional que incluem os estados físico, social, emocional e de sintomas do paciente, usualmente contemplando cinco categorias: duração de vida, complicações, estado funcional, percepção de saúde e oportunidades⁵.

Os instrumentos desenvolvidos e descritos na literatura fundamentam-se em questionários auto-aplicáveis ou apresentados ao paciente por meio de entrevista por agente treinado na aplicação do instrumento. Seguem um modelo de avaliação psicométrica baseado na capacidade do indivíduo em diferenciar estímulos de diferentes intensidades. Na psicometria, a teoria das provas (*Classical Test Theory*) assume que um conceito unidimensional latente não mensurável diretamente pode ser obtido por meio de observações concretas⁶. Com isso, pode-se expressar de forma objetiva a percepção de uma característica, emoção ou sentimento descrito pelo paciente, através de valores expressos em relação a

escalas ou gradações. Os instrumentos desenvolvidos devem ter as seguintes propriedades: confiabilidade, validade e responsividade.

Confiabilidade (ou reprodutibilidade) é a característica do instrumento da percepção de um comportamento ou fator medido de forma consistente, permitindo que uma medida possa ser realizada repetidamente nos mesmos indivíduos produzindo resultados semelhantes, caso a condição de saúde esteja estável. A confiabilidade ainda pode ser observada intra-observador (concordância da medida em dois momentos diferentes aferidos pelo mesmo observador) e interobservador (grau de concordância das medidas efetuadas por diferentes observadores). A confiabilidade pode ser aferida estatisticamente através de coeficientes de correlação, como o coeficiente alfa de Cronbach ⁷. Validade refere-se à capacidade do instrumento de medir a realidade; ou seja, se é capaz de medir aquilo que se propõe medir. E responsividade relaciona-se a capacidade do instrumento de detectar mudanças discretas, porém clinicamente significativas nos pacientes e / ou populações.

Os instrumentos desenvolvidos para aferição da QVRS podem ser descritos em 3 categorias: genéricos, específicos e mistos. Os instrumentos genéricos são desenvolvidos para serem utilizados em diferentes populações, de forma que o impacto das intervenções na QVRS possam ser comparadas. Tendem a serem mais robustos, resultando em aplicações mais longas e sistemáticas. Podem ainda ser separado em duas categorias: Perfis de Saúde e *Utilities Measures* ⁸.

Os questionários de saúde são comuns na abordagem médica anglo-saxã, resultando em diversos instrumentos relacionados com perfis de saúde, como o *SF-36 Health Score*® (*SF-36*) ⁹, *McMaster Health Index Questionnaire* ¹⁰, *Sickness Impact Profile (SIP)* ¹¹ e *Nottingham Health Profile (NHP)* ¹². Eles utilizam diversas formas de quantificação, como na escala de Likert (ou escala somatória), onde existe a premissa da existência de opinião acerca um assunto (concordo / não concordo), além da gradação desta relação (concordo plenamente

/ concordo parcialmente / indiferente / discordo parcialmente / discordo totalmente). Isso permite a quantificação da atitude do observado perante a questão, resultando em escores.

A segunda categoria de instrumento, o *Utility Measure*, combina QVRS e sobrevida, resultando numa medida de anos de vida ajustados por qualidade de vida (em inglês, *quality-adjusted life years – QALYs*), bastante utilizado em estudos de economia em saúde. A medida de qualidade de vida é expressa numericamente ao longo do intervalo entre 0 e 1, onde 1.0 representa a saúde perfeita e 0.0 representa óbito. Esta medida é baseada em pesos expressos pela sociedade e pelo indivíduo. Por exemplo, o valor médio em QALY da insuficiência cardíaca congestiva é de 0.4, com percentis de 25 e 75 % respectivamente de 0.17 e 0.55; já para HAS é de 0.72, com percentis de 25 e 75% de 0.52 e 0.92 e para angina, é de 0,56, variando com percentis de 25 e 75% de 0,34 e 0,84².

Entre os instrumentos mais comumente empregados, encontram-se o *Health Utilities Index*¹³, bastante utilizado no Canadá, e o *British EuroQoL (EQ-5D)*¹⁴.

Estes instrumentos permitem relacionar o custo da intervenção com o número de QALYs adquiridos, possibilitando comparar diferentes programas e abordagens de diferentes doenças caso sejam utilizados métodos e pesos semelhantes. Uma vantagem dos instrumentos genéricos é que o comprometimento da QVRS pode ser comparado avaliando-se pessoas com diferentes doenças porém pertencentes à mesma população; por exemplo, portadores de insuficiência cardíaca e pacientes com artrite provavelmente apresentarão resultados diferentes quanto à percepção de dor, mobilidade e estado social, entre outros parâmetros. A principal limitação dos instrumentos genéricos é a inability de detectar pequenas porém clinicamente importantes mudanças em aspectos específicos de algumas doenças. Para isso, os instrumentos específicos são mais indicados.

Os instrumentos específicos avaliam aspectos de saúde inerentes àquela doença (por exemplo, asma) ou condição de saúde (por exemplo., dor lombar) para os quais foram

desenvolvidos, produzindo informações mais detalhadas acerca do impacto de uma intervenção nos diferentes domínios (estado físico, mental, social, etc) abordados pelo instrumento. Isso permite uma maior percepção de pequenas alterações no estado de saúde ou condições inerentes àquela doença, além de permitirem ao investigador concentrar-se na pesquisa de aspectos específicos daquela condição, reduzindo o número de questões e estando mais próximos da realidade e limitações do paciente.

Os instrumentos podem ser específicos a uma doença (como o *Seattle Angina Questionnaire* para cardiopatia isquêmica), a uma dimensão (como o Inventário Beck de Depressão, específico a dimensão emocional, com 21 itens), a uma população (crianças ou idosos). A maior desvantagem dos instrumentos específicos é que pelo seu uso limitado, muitas vezes não foram submetidos à avaliação psicométrica e aplicação populacional, resultando numa possibilidade de menor confiabilidade, validação e responsividade.

A terceira categoria de instrumentos seriam os mistos ou modulares, os quais mantêm um módulo principal de perguntas aplicáveis à população com inserção de questões mais relevantes à doença ou tratamento em questão³.

Na escolha do instrumento de avaliação de QV, além dos aspectos citados acima, é importante atentar aos seguintes aspectos: 1) existe descrição das propriedades psicométricas (sensibilidade, especificidade e confiabilidade) do instrumento; 2) existe validação do instrumento para a população em estudo (tradução, padronização para cultura, grau educacional e etnia); 3) existe exequibilidade do instrumento quanto a tempo de aplicação, número e clareza das questões; 4) existe descrição do manual de aplicação do instrumento (para treinamento dos examinadores).

As doenças cardiovasculares têm grande impacto populacional quanto a morbimortalidade. De forma geral, quanto mais existir o aspecto crônico e degenerativo da doença, maior o interesse da aferição do impacto da mesma na qualidade de vida. Em paralelo, a

exacerbação dos sintomas relacionados à doença leva ao reconhecimento de preditores clínicos de desfechos, como presença de ortopnéia no paciente com insuficiência cardíaca ou instabilidade de doença coronariana sugerida por agravamento da angina; esta instabilidade clínica compromete a qualidade de vida dos cardiopatas, sendo objeto de questionamento dos instrumentos específicos desenvolvidos na cardiologia. Para condições de menor impacto individual e alta prevalência populacional e importância econômica (por exemplo., HAS, fibrilação atrial (FA) crônica), usualmente utilizam-se questionários genéricos (como o SF-36) associado com escores específicos à cada doença^{15,16}.

Reconhecer as peculiaridades da população em estudo, assim com as potencialidades de cada instrumento são componentes importantes na escolha da forma de aferição da qualidade de vida resultante das intervenções em promoção de saúde. Uma escolha inadequada de questionário ou forma de aplicação para o conjunto de indivíduos estudados pode resultar em resultados que reflitam uma realidade diferente da real destas pessoas, levando a conclusões inadequadas. É com este objetivo que se apresenta este trabalho, num posicionamento que facilite o embasamento teórico para os pesquisadores de qualidade de vida em cardiologia.

Materiais e Métodos

Foi realizada revisão bibliográfica sistemática na base de dados da Biblioteca Nacional Americana (*U.S. National Library of Medicine*) através do acesso à página eletrônica da mesma (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) utilizando-se os descritores “qualidade de vida – *quality of life*”, “doença cardíaca – *heart disease*” e “questionário - *questionnaire*”, sendo encontrados 851 referências, sendo 31 estudos de revisão. Foram selecionados destes as revisões pertinentes ao tema e descrições originais de instrumento de pesquisa, assim como os

trabalhos referentes à traduções e validações para a língua portuguesa, resultando em 59 artigos.

As doenças cardiovasculares foram agrupadas conforme relevância clínica e epidemiológica, resultando nos seguintes subcapítulos: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Cardiopatia Isquêmica, Insuficiência Cardíaca (IC), Arritmias Cardíacas e Portadores de Marcapasso e Cardiopatia Congênita.

Os instrumentos encontrados nos estudos descritos foram classificados entre genéricos e específicos, descrevendo as propriedades do instrumento e características das populações abordadas.

Instrumentos de avaliação de QVRS em Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

A Hipertensão Arterial Sistêmica é um fator de risco cardiovascular com elevada prevalência em países de predomínio urbano de distribuição da população¹⁷. A presença desta doença justifica a implementação de terapêutica mesmo na ausência de sintomas, considerando-se que o adequado diagnóstico, tratamento e controle dos níveis pressóricos diminuem significativamente o desenvolvimento de complicações potencialmente redutoras da qualidade de vida.

Considerando o caráter abrangente da HAS, normalmente são utilizados para avaliação de qualidade de vida de populações hipertensas escores genéricos, dentre os quais os mais utilizados estão o *SF-36® Health Survey* e o *The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL)*.

O SF-36 é um instrumento genérico formado por 36 itens, agregados em dois componentes, sendo que cada um está subdividido em escalas. O Componente Mental (MCS – *Mental Component Summary*) refere-se a saúde mental, limitações emocionais, funcionamento social e vitalidade; o Componente Físico (PCS – *Physical Component*

Summary) engloba aspectos referentes a limitações físicas, capacidade funcional, dor e estado geral de saúde ⁹.

Já o WHOQOL foi desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde e é composto por 100 itens, avaliando a qualidade de vida de forma multidimensional, incluindo aspectos positivos (como mobilidade, contentamento) e aspectos negativos (como grau de fadiga, presença de dor, dependência de medicação). Aborda seis domínios: psicológico, físico, nível de independência, relações sociais, ambiente e espiritualidade. Cada um destes domínios é subdividido em subdomínios avaliados em quatro questões, resultando em 24 subdomínios específicos e um de domínio geral, o qual inclui questões de avaliação global de qualidade de vida. Encontra-se traduzido e validado para a língua portuguesa, sendo acessível para aplicação ¹⁸.

Dentre os instrumentos específicos, cita-se o *Cuestionario de Calidad de Vida em Hipertensión Arterial – CHAL*; este instrumento é composto por 55 itens agrupados em duas dimensões: Estado mental (36 itens) e Manifestações Somáticas (19 itens), sendo referenciado ao período de quinze dias anteriores. Posteriormente foi desenvolvida uma versão resumida (MINICHAL), o qual contém 16 questões de múltipla escolha, divididas em Estado Mental (dez questões) e Manifestações Somáticas (seis questões), além de uma questão para verificar como o paciente avalia que a HAS e seu tratamento têm influenciado na sua qualidade de vida ¹⁹. O MINICHAL encontra-se validado para o português ²⁰.

A presença de HAS e seu tratamento podem acarretar uma diminuição da qualidade de vida, principalmente nos aspectos funcionais. Num estudo transversal realizado na Alemanha, onde foi aplicado o SF-36 em 4112 pacientes, demonstrou-se que os pacientes hipertensos tinham escores médios abaixo da população em geral, porém predominavam na diferença os escores referentes aos aspectos físicos ²¹.

Instrumentos de avaliação de QVRS em cardiopatia isquêmica

O reconhecimento da inabilidade dos instrumentos genéricos de avaliar a diminuição da qualidade de vida após infarto agudo do miocárdio (IAM) levou ao desenvolvimento de diversos instrumentos específicos. O *Seattle Angina Questionnaire* foi descrito em 1995, contemplando 19 itens abordando 5 dimensões (limitação física, estabilidade da angina, frequência da dor, satisfação do tratamento e percepção de doença) num questionário auto-administrado ²². Encontra-se traduzido e validado para língua portuguesa, sendo posteriormente validado em mulheres, demonstrando manter suas capacidades psicométricas nesta população ²³.

O *MacNew heart disease HRQOL instrument (MacNew)* consiste de questionário com 27 itens, cada qual graduado em escala de 7 itens, desenvolvido para avaliação de QVRS em pacientes após Infarto Agudo do Miocárdio ²⁴. Após modificações foi validado para população de pacientes com cardiopatia isquêmica, tanto coronarianos estáveis pós-infarto do miocárdio como portadores de disfunção ventricular sintomática. Este instrumento avalia três dimensões de saúde (emocional, física e social), tendo sido validado para o português em 2005 ²⁵. Este instrumento também foi avaliado em pacientes portadores de marcapasso cardíaco, mostrando-se adequado para avaliação da QVRS antes e depois do procedimento de implante ²⁶.

Numa comparação entre dois instrumentos genéricos, o SF-6D (derivado do SF-36) e o EQ-5D, um estudo com pacientes revascularizados cirurgicamente demonstrou clara diferença conforme o questionário aplicado. O SF-6D tem foco na função social, enquanto no EQ-5D os aspectos físicos têm maior relevância. Antes da intervenção os escores médios parecem similares (0,64 versus 0,63, $p=0,09$), porém após o procedimento somente o EQ-5D demonstrou mudança significativa. Portanto, os autores ressaltam a importância da escolha do instrumento para a aferição das variações relevantes para o estudo ²⁷.

Em pacientes coronarianos, o fator emocional pode ser determinante na mensuração da QVRS. Num estudo com 432 pacientes submetidos a diversas modalidades terapêuticas (tratamento clínico, intervencionista ou cirúrgico) os aspectos psicológicos podem ser determinantes na mudança dos escores obtidos pelo SF-36 e pelo *MacNew*. As mudanças dos escores de depressão e ansiedade contribuíram pela maioria das mudanças no SF-36 (6% e 64%) e no *MacNew* (4% e 69%), com os outros aspectos contribuindo somente 1% em alterações dos escores. Portanto, os autores sugerem que as mudanças de qualidade de vida dos pacientes coronarianos são mais influenciadas pelas alterações de humor do que pela modalidade terapêutica escolhida ²⁸.

Na tentativa de elucidar quais aspectos seriam relevantes na determinação da qualidade de vida em pacientes submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica, LE GRANDE *et al* estudaram 182 pacientes, tendo avaliado QVRS segundo SF-36 antes e depois da cirurgia ²⁹. Os autores demonstraram que dois grupos distintos podiam ser identificados segundo os resultados obtidos, separando-se numa parte os que respondiam positivamente à intervenção e os que respondiam negativamente (*improvers* e *non-improvers*), sugerindo que o prognóstico dos grupos seriam distintos, considerando-se os sintomas pós-operatórios. Consideram ainda que a classificar o paciente em uma destas categorias pode ser relevante na identificação de cuidados específicos para a melhora dos resultados cirúrgicos ²⁹. Em outro estudo, utilizando-se o SF-36 demonstrou-se que após seis meses todas as dimensões tiveram melhora numa amostra de 650 pacientes, exceto os relacionados com a saúde mental, sugerindo a necessidade de adequação dos programas de reabilitação cardíaca para melhora psicológica e não somente física dos pacientes ³⁰.

Porém mesmo instrumentos genéricos podem ser úteis na avaliação da QVRS nestes pacientes. Num estudo com 490 pacientes no qual foi aplicado o EQ-5D após internação por síndrome coronariana aguda, foi demonstrado que existia uma correlação entre os escores

alcançados e o grau de limitação pelas comorbidades dos pacientes, existindo adequada validade na utilização deste instrumento ³¹.

Outro instrumento utilizado para avaliação de qualidade de vida em coronarianos é o *Nottingham Health Profile (NHP)*, desenvolvido na Inglaterra em 1975, com uma segunda versão de 1981 tendo sido aplicada numa população de 280 pacientes coronarianos na Finlândia para validação para doença coronariana ³². Este questionário consiste em 38 itens abrangendo seis dimensões de saúde subjetiva: mobilidade física, dor, sono, disposição, reações emocionais e isolamento social. Nesta amostra, demonstrou-se que os pacientes coronarianos apresentavam índices menores que a população em geral, principalmente nas seguintes dimensões: disposição, dor, reações emocionais, sono e mobilidade física, apresentando pontuações semelhantes à população geral somente na dimensão de isolamento social. Num estudo com 322 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, o NHP mostrou-se com menor consistência interna, sensibilidade à mudança de estado clínico assim como na avaliação da evolução da angina e dispnéia quando comparado com o SF-36, sendo este último o mais adequado para utilização em pacientes cardíacos cirúrgicos segundo os autores ³³. Também a versão resumida do SF-36, o SF-12, foi aplicado numa amostra de 2441 pacientes coronarianos participantes de programas de reabilitação cardíaca na Alemanha e mostrou responsividade similar ao instrumento original, apresentando-se como eficiente alternativa para avaliação de QV em pacientes com doença coronariana estável ³⁴. Já quando aplicado numa amostra de 65 pacientes que tiveram um infarto agudo do miocárdio, o SF-12 falhou na distinção da relevância de diferentes domínios de qualidade de vida, não sendo recomendado pelos autores a utilização na fase aguda do IAM ³⁵.

Numa comparação entre três instrumentos (*Seattle Angina Questionnaire, Short Form Health Survey (SF-36)* e *Quality of Life Index-Cardiac Version III (QLI)*), através da aplicação dos mesmos numa amostra de 107 pacientes com angina estável, demonstrou-se que

todos os instrumentos apresentavam aceitável reprodutibilidade após reaplicação em 2 semanas, porém nem o SF-36 nem o QLI conseguiam discriminar mudanças da severidade da angina (segundo classificação da *Canadian Cardiovascular Society Classification – CCSC*), tendo validade limitada para aplicação nesta categoria de pacientes³⁶.

Em 2003 foi descrito o questionário *York Angina Beliefs Questionnaire*, o qual consiste de 14 questões pertinentes a aspectos da vivência da doença coronariana. Foi validado numa amostra de 105 pacientes, demonstrando adequadas propriedades psicométricas, constituindo-se num instrumento de boa perspectiva para pesquisa clínica e prática médica de populações com angina³⁷. Não foi ainda validado para a língua portuguesa.

O MIDAS (*Myocardial infarction dimension assessment scale*) foi descrito em 2002 e consiste num instrumento para avaliação da QV após infarto agudo do miocárdio (IAM). Consiste de 35 questões que abordam sete áreas: atividade física, insegurança, reação emocional, dependência, dieta, preocupações com medicação e efeitos colaterais. Foi validado numa população de 415 pacientes, apresentando alta validade interna e demonstrando-se útil na avaliação de respostas a opções terapêuticas do IAM³⁸. Também não foi validado para a língua portuguesa.

Instrumentos de avaliação de QVRS em insuficiência cardíaca

A Insuficiência Cardíaca (IC) tem sido crescente objeto de estudo de diversos segmentos da cardiologia. O aprimoramento do conhecimento fisiopatológico resultou em melhorias na terapêutica, com a incorporação de medicações e intervenções e aumento na sobrevida destes pacientes, porém associado com elevação em paralelo dos custos assistenciais. Hoje a IC é a maior causa de internações hospitalares no Brasil, e a tendência de incorporação de novas tecnologias (como desfibriladores implantáveis e ressincronização por marcapasso) mantém uma perspectiva de progressivo aumento do custo de tratamento. Por

outro lado, a IC também é entre as doenças crônicas uma das condições que resulta em maior impacto na redução da qualidade de vida, apesar do progressivo avanço terapêutico³⁹.

Em programas de gerenciamento de casos, nos quais a atuação de equipe multidisciplinar busca capacitar o paciente para um melhor entendimento da sua doença e dos cuidados necessários para a estabilidade do quadro clínico, existem evidências de que mesmo que não existam diferenças significativas da mortalidade ou do número de internações hospitalares, existe ganho de qualidade de vida, justificando o aprimoramento destas intervenções⁴⁰.

A utilização de instrumentos genéricos nos pacientes com IC têm sido há tempo criticada por diversos autores, pela inadequada validade e reprodutibilidade⁴¹, o que justificou procura de instrumentos específicos para IC. Estes apresentam uma maior responsividade, apesar de não abordarem todos os aspectos de saúde como nos instrumentos genéricos; outros autores postulam que ao associarmos um indicador externo (como classificação de NYHA ou resultado do teste de 6 minutos), um instrumento genérico (como o EQ-5D) pode ser utilizado para quantificação da QVRS em portadores de ICC. Numa amostra de 298 pacientes foram aplicados os seguintes instrumentos: EQ-5D, KCCQ e RAND12, sendo que na reavaliação em 6 semanas o KCCQ, mais específico, mostrou-se com maior responsividade⁴².

Entre os diversos instrumentos específicos para avaliação da QVRS em IC desenvolvidos, sobressaem-se os seguintes:

O *Quality of Life Questionnaire in Severe Heart Failure (QLQ-SHF)* é composto de 26 ítems com uma escala de *Likert* para quantificação de atividade física e uma escala visual relativa a fatores emocionais, sociais e de bem-estar⁴³. Este instrumento possui adequada validade nos domínios relativos a sintomas psicológicos e estado social, porém nos domínios de limitação física e sintomas é descrito como de fraca correlação⁴⁴.

O *Congestive Heart Failure Questionnaire (CHQ)* foi desenvolvido por pesquisadores da *McMaster University* em 1989, após a seleção de 16 itens de um total de 123 questões abordando o impacto na vida de portadores de IC. O instrumento concentra-se sobre aspectos mais relevantes desta condição, como quantificação da dispnéia nas atividades diárias, fadiga e comprometimento emocional. Demonstra moderada correlação com achados clínicos e resultados de teste de aptidão física, com seus resultados estando relacionados com alterações (melhora ou piora) na condição clínica destes pacientes ⁴⁵. Sua utilização concentra-se em estudos que avaliem a relação entre intervenções que modifiquem o estado funcional e sua correlação com qualidade de vida.

O *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q)* consiste em questionário com 21 itens e três escalas que medem: dimensão física (8 itens), dimensão emocional (5 itens) e 8 questões restantes relacionadas à qualidade de vida ⁸, tendo suas propriedades psicométricas comprovadas em pacientes estáveis ⁴⁶. Atualmente é o instrumento específico mais utilizado na avaliação de QVRS em pacientes com IC, tendo apenas a restrição de utilização em situações em que exista perspectiva de alterações significativas na classe funcional, a qual o instrumento é falho em captar ⁴⁴. É adequado também para avaliação de QVRS em portadores de hipertensão pulmonar, além de demonstrar valor preditivo de desfechos nesta população ⁴⁷; encontra-se validado para a língua portuguesa para a população idosa ⁴⁸. Esta população foi objeto de outro estudo utilizando este instrumento, demonstrando-se que a QVRS está relacionada com a classe funcional da IC, com a independência funcional obtida pela melhora dos aspectos do domínio físico sendo determinante na melhoria da qualidade de vida ⁴⁹.

O *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)* foi descrito em 2000, consistindo num instrumento com 28 questões em escalas de 5 a 7 graduações, abordando 6 domínios: limitação física, sintomatologia, estabilidade dos sintomas, limitação social,

independência e qualidade de vida ⁵⁰. Posteriormente foi validado para utilização em sobreviventes após IAM ⁵¹, assim como pacientes com IC e anemia ⁵².

O *Left Ventricular Dysfunction Questionnaire (LVD-36)* foi também descrito em 2000, mostrando altos níveis de validade e consistência quando comparado ao SF-36, MLHF-Q, parâmetros clínicos e ecocardiográficos; apresenta-se como parâmetro simples, rápido e confiável para avaliação do estado de saúde em portadores de disfunção ventricular esquerda ⁵³.

Na prática clínica o acompanhamento regular com um mesmo médico pode fornecer informações relevantes na determinação do prognóstico do paciente. Numa amostra de 1662 pacientes com IC avaliados quanto a QVRS, foram abordados os seus médicos quanto a diversos aspectos prognósticos quanto a severidade da doença, internações e mortalidade em dois anos. Os médicos classificaram em 40% dos casos seus pacientes como estando dentro dos parâmetros esperados, 30% piores e 30% melhores que as metas propostas. Esta estimativa clínica teve uma associação muito forte ($p < 0,001$) em cada um dos cinco parâmetros clínicos estudados, porém apenas marginalmente associados com a percepção do estado de saúde pelo próprio paciente. Portanto, os autores sugerem que muitos dos fatores prognósticos estudados habitualmente podem não ter tanta relevância segundo o ponto de vista do paciente ⁵⁴.

Ao avaliarmos instrumentos genéricos ou específicos para avaliação da QV em ICC, os últimos parecem ser os mais adequados para utilização. Numa comparação entre dois instrumentos específicos, o *Chronic Heart Failure Questionnaire (CHQ)* e o *Living with Heart Failure Questionnaire (LHFQ)*, e um instrumento genérico, o SF-12, os três instrumentos foram satisfatórios na avaliação de QV numa amostra de 212 pacientes, porém os instrumentos específicos apresentaram superioridade pela discriminação e correlação entre a QV e a classificação funcional segundo NYHA ⁵⁵.

Instrumentos para avaliação de QVRS em portadores de marcapasso e arritmias cardíacas

O AQUAREL é um instrumento de avaliação de Qualidade de Vida em portadores de marcapasso descrito em 2001, sendo desenvolvido a partir do SF-36, com a incorporação de algumas questões relacionadas à intervenção ⁵⁶. Foi validado para o português em 2006, com bons escores de validade e reprodutibilidade após tradução ⁵⁷.

Já para portadores de fibrilação atrial crônica foi proposto em 2007 um instrumento de avaliação da QVRS, o AF-QoL. Ele avalia dois domínios (aspectos psicológicos e físicos), com 7 e 11 itens respectivamente, totalizando 18 perguntas. Apresentou um coeficiente alfa de Cronbach aceitável (0,91) numa amostra de 112 pacientes do estudo piloto ⁵⁸.

Instrumentos para avaliação de QVRS em portadores de cardiopatia congênita

Os avanços no manejo das cardiopatias congênitas asseguraram o aumento da longevidade de uma população com razoável comprometimento de sua qualidade de vida, dependendo da patologia. Avaliar e mensurar este comprometimento em crianças é um desafio; utilizam-se normalmente instrumentos genéricos para avaliação de QV (como o *Paediatric Quality of Life Inventory*), sendo descrito em 2006 um instrumento específico, o *ConQoL*. Aplicado e validado em 640 crianças na Inglaterra, é subdividido em 2 faixas etárias (8 a 12 e 12 a 16 anos, com respectivamente 29 e 35 itens), mostrando-se com bons resultados iniciais, sendo simples de administrar, com aplicabilidade para a pesquisa e na abordagem ⁵⁹.

Os adultos portadores de cardiopatia congênita não apresentam diferença da qualidade de vida em relação a população em geral, considerando-se a utilização de um instrumento genérico, o *Satisfaction with Life Scale* aplicado a uma população europeia de 404

cardiopatas⁶⁰. Os problemas e preocupações relevantes na determinação da qualidade de vida destes pacientes foram avaliados usando-se o *Congenital Heart Disease – TNO – AZL Adult Quality of Life*. Este instrumento de pesquisa foi descrito em 2004⁶¹, porém encontra restrições ao uso habitual em cardiopatas pelo fato de aferir potenciais determinantes de qualidade de vida ao invés da aferição da própria qualidade de vida⁶².

Para avaliação de portadores de valvulopatias, foi descrito em 2005 um instrumento específico, o *Heart Valve Disease Impact on daily life*. A partir de uma amostra de 120 pacientes, foram levantados diversos aspectos, agrupados em 4 domínios: impacto físico da doença (sintomas), impacto da doença nas atividades diárias, impacto social e emocional da doença e adaptações à doença. O fator alfa de correlação de Cronbach encontrado foi de 0,74, limitado pelos baixos valores do domínio 4, com as autoras considerando a necessidade de reformulação de alguns itens para a utilização do instrumento nesta população, já que o estudo teve uma amostra limitada⁶³.

Conclusões

Considerando-se a abrangência das doenças cardiovasculares e seu impacto na população atual, a busca de aumento de qualidade de vida em paralelo com o incremento da sobrevivência destes pacientes deve ser o objetivo dos profissionais de saúde. Para pesquisadores e gestores de saúde que busquem a saúde de suas populações, selecionar adequados instrumentos para aferição de qualidade de vida é essencial na construção de indicadores que demonstrem o impacto de suas ações; em paralelo com a redução de inadequada utilização dos recursos de saúde e conseqüente redução dos custos assistenciais, as ações que promovam a saúde nas populações irão resultar em incremento da qualidade de vida e bem estar, sendo que este fato facilitará a aderência ao tratamento e fidelização do indivíduo à equipe de saúde. Considerando o amplo espectro de limitações funcionais e sociais, além das especificidades

das doenças cardíacas, a escolha do correto instrumento de mensuração de qualidade de vida é ponto básico para perceber as mudanças do estado físico e mental que possam materializar a subjetividade da melhora das condições de vida. Desta forma, os gestores de saúde poderão demonstrar de forma concreta o sentimento comum de todos os que compartilham esta visão: mais do que tratar doenças, nosso objetivo é manter a saúde das pessoas que estejam sob nossa influência de pensar e agir.

Referências

1. Ribeiro RAM, Melchior R. Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005; 85(1):3-8.
2. Muenning P, Khan K. Designing and conducting cost-effectiveness analyses. 1 ed. New York: Jossey -Bass; 2002.
3. LeJemtel TH, Testa M, Jondeau G. Direct and indirect assessment of skeletal muscle blood flow in patients with congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28(11):2249-54.
4. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *Bmj* 2002;324(7351):1417.
5. Patrick DL, Bergner M. Measurement of health status in the 1990s. *Annu Rev Public Health* 1990;11:165-83.
6. DeVellis RF. Classical test theory. *Med Care* 2006;44(11 Suppl 3):S50-9.
7. Kirshner B, Guyatt G. A methodological framework for assessing health indices. *J Chronic Dis* 1985;38(1):27-36.
8. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;118(8):622-9.
9. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ* 1993;2(3):217-27.

10. Sackett DL, Chambers LW, MacPherson AS, Goldsmith CH, McAuley RG. The development and application of indices of health: general methods and a summary of results. *Am J Public Health* 1977;67(5):423-8.
11. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981;19(8):787-805.
12. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health* 1980;34(4):281-6.
13. Feeny D, Furlong W, Boyle M, Torrance GW. Multi-attribute health status classification systems. Health Utilities Index. *Pharmacoeconomics* 1995;7(6):490-502.
14. van Agt HM, Essink-Bot ML, Krabbe PF, Bonsel GJ. Test-retest reliability of health state valuations collected with the EuroQol questionnaire. *Soc Sci Med* 1994;39(11):1537-44.
15. Cote I, Gregoire JP, Moisan J, Chabot I. Quality of life in hypertension: the SF-12 compared to the SF-36. *Can J Clin Pharmacol* 2004;11(2):e232-8.
16. Palmeri ST, Bonow RO, Myers CE, Seipp C, Jenkins J, Green MV, et al. Prospective evaluation of doxorubicin cardiotoxicity by rest and exercise radionuclide angiography. *Am J Cardiol* 1986;58(7):607-13.
17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22(1):11-9.
18. Fleck MPA, Leal OL, Louzada S. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr* 1999;21(1):19-28.
19. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology

(ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136.

20. Schulz RB, Rossignoli P, Correr CJ, Fernandez-Llimos F, Toni PM. Validation of the short form of the Spanish hypertension quality of life questionnaire (MINICHAL) for Portuguese (Brazil). *Arq Bras Cardiol* 2008;90(2):127-31.

21. Cook EL, Harman JS. A comparison of health-related quality of life for individuals with mental health disorders and common chronic medical conditions. *Public Health Rep* 2008;123(1):45-51.

22. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):333-41.

23. Kimble LP, Dunbar SB, Weintraub WS, McGuire DB, Fazio S, De AK, et al. The Seattle angina questionnaire: reliability and validity in women with chronic stable angina. *Heart Dis* 2002;4(4):206-11.

24. Dixon T, Lim LL, Oldridge NB. The MacNew heart disease health-related quality of life instrument: reference data for users. *Qual Life Res* 2002;11(2):173-83.

25. Leal A, Paiva C, Hofer S, Amado J, Gomes L, Oldridge N. Evaluative and discriminative properties of the Portuguese MacNew Heart Disease Health-related Quality of Life Questionnaire. *Qual Life Res* 2005;14(10):2335-41.

26. Hofer S, Anelli-Monti M, Berger T, Hintringer F, Oldridge N, Benzer W. Psychometric properties of an established heart disease specific health-related quality of life questionnaire for pacemaker patients. *Qual Life Res* 2005;14(8):1937-42.

27. van Stel HF, Buskens E. Comparison of the SF-6D and the EQ-5D in patients with coronary heart disease. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:20.

28. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006;27(2):390-6.
29. Le Grande MR, Elliott PC, Murphy BM, Worcester MU, Higgins RO, Ernest CS, et al. Health related quality of life trajectories and predictors following coronary artery bypass surgery. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:49.
30. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92(6):785-91.
31. Saraiva RM, Duarte DM, Duarte MP, Martins AF, Poltronieri AV, Ferreira ME, et al. Tissue Doppler imaging identifies asymptomatic normotensive diabetics with diastolic dysfunction and reduced exercise tolerance. *Echocardiography* 2005;22(7):561-70.
32. Lukkarinen H, Hentinen M. Assessment of quality of life with the Nottingham Health Profile among patients with coronary heart disease. *J Adv Nurs* 1997;26(1):73-84.
33. Falcoz PE, Chocron S, Mercier M, Puyraveau M, Etievent JP. Comparison of the Nottingham Health Profile and the 36-item health survey questionnaires in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;73(4):1222-8.
34. Muller-Nordhorn J, Roll S, Willich SN. Comparison of the short form (SF)-12 health status instrument with the SF-36 in patients with coronary heart disease. *Heart* 2004;90(5):523-7.
35. Rubenach S, Shadbolt B, McCallum J, Nakamura T. Assessing health-related quality of life following myocardial infarction: is the SF-12 useful? *J Clin Epidemiol* 2002;55(3):306-9.
36. Gary RA, Sueta CA, Dougherty M, Rosenberg B, Cheek D, Preisser J, et al. Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart Lung* 2004;33(4):210-8.

37. Furze G, Bull P, Lewin RJ, Thompson DR. Development of the York Angina Beliefs Questionnaire. *J Health Psychol* 2003;8(3):307-15.
38. Lewin RJ, Thompson DR, Martin CR, Stuckey N, Devlen J, Michaelson S, et al. Validation of the Cardiovascular Limitations and Symptoms Profile (CLASP) in chronic stable angina. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22(3):184-91.
39. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6 supl. 1):1-71.
40. Smith B, Forkner E, Zaslow B, Krasuski RA, Stajduhar K, Kwan M, et al. Disease management produces limited quality-of-life improvements in patients with congestive heart failure: evidence from a randomized trial in community-dwelling patients. *Am J Manag Care* 2005;11(11):701-13.
41. Wolinsky FD, Wan GJ, Tierney WM. Changes in the SF-36 in 12 months in a clinical sample of disadvantaged older adults. *Med Care* 1998;36(11):1589-98.
42. Eurich DT, Johnson JA, Reid KJ, Spertus JA. Assessing responsiveness of generic and specific health related quality of life measures in heart failure. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:89.
43. Wiklund I, Lindvall K, Swedberg K, Zupkis RV. Self-assessment of quality of life in severe heart failure. An instrument for clinical use. *Scand J Psychol* 1987;28(3):220-5.
44. Berry C, McMurray J. A review of quality-of-life evaluations in patients with congestive heart failure. *Pharmacoeconomics* 1999;16(3):247-71.
45. Guyatt GH, Nogradi S, Halcrow S, Singer J, Sullivan MJ, Fallen EL. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med* 1989;4(2):101-7.

46. Middel B, Bouma J, de Jongste M, van Sonderen E, Niemeijer MG, Crijns H, et al. Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q). *Clin Rehabil* 2001;15(5):489-500.
47. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, Ulrich S, Maggiorini M, Jenni R, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J* 2006;28(4):808-15.
48. Saccomann IC, Cintra FA, Gallani MC. Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure--Brazilian version--in the elderly. *Qual Life Res* 2007;16(6):997-1005.
49. Scattolin FA, Diogo MJ, Colombo RC. [Correlation between instruments for measuring health-related quality of life and functional independence in elderly with heart failure]. *Cad Saude Publica* 2007;23(11):2705-15.
50. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5):1245-55.
51. Pettersen KI, Reikvam A, Rollag A, Stavem K. Reliability and validity of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire in patients with previous myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2005;7(2):235-42.
52. Spertus JA, Jones PG, Kim J, Globe D. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients. *Qual Life Res* 2008;17(2):291-8.
53. O'Leary CJ, Jones PW. The left ventricular dysfunction questionnaire (LVD-36): reliability, validity, and responsiveness. *Heart* 2000;83(6):634-40.

54. Kroenke K, Wyrwich KW, Tierney WM, Babu AN, Wolinsky FD. Physician-estimated disease severity in patients with chronic heart or lung disease: a cross-sectional analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:60.
55. Bennett SJ, Oldridge NB, Eckert GJ, Embree JL, Browning S, Hou N, et al. Comparison of quality of life measures in heart failure. *Nurs Res* 2003;52(4):207-16.
56. Stofmeel MA, Post MW, Kelder JC, Grobbee DE, van Hemel NM. Changes in quality-of-life after pacemaker implantation: responsiveness of the Aquarel questionnaire. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24(3):288-95.
57. Oliveira BG, Melendez JG, Ciconelli RM, Rincon LG, Torres AA, de Sousa LA, et al. [The Portuguese version, cross-cultural adaptation and validation of specific quality-of-life questionnaire -AQUAREL - for pacemaker patients]. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(2):75-83.
58. Badia X, Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, de Los Terreros MS. Development of a questionnaire to measure health-related quality of life (HRQoL) in patients with atrial fibrillation (AF-QoL). *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:37.
59. Macran S, Birks Y, Parsons J, Sloper P, Hardman G, Kind P, et al. The development of a new measure of quality of life for children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2006;16(2):165-72.
60. Moons P, Van Deyk K, De Bleser L, Marquet K, Raes E, De Geest S, et al. Quality of life and health status in adults with congenital heart disease: a direct comparison with healthy counterparts. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(3):407-13.
61. Kamphuis M, Zwinderman KH, Vogels T, Vliegen HW, Kamphuis RP, Ottenkamp J, et al. A cardiac-specific health-related quality of life module for young adults with congenital heart disease: development and validation. *Qual Life Res* 2004;13(4):735-45.

62. Moons P, De Bleser L, Budts W, Sluysmans T, De Wolf D, Massin M, et al. Health status, functional abilities, and quality of life after the Mustard or Senning operation. *Ann Thorac Surg* 2004;77(4):1359-65; discussion 1365.

63. Padilha KM, Gallani MC, Colombo RC. Validity of an instrument to measure the impact of valve heart disease on the patient's daily life. *J Clin Nurs* 2007;16(7):1285-91.

Cost-Effectiveness of Supervised Exercise Therapy in Heart Failure Patients

Eduardo M Kühr, MD

Rodrigo Ribeiro, MD, MSc

Luis Eduardo P Rohde, MD, ScD

Carisi A Polanczyk, MD, ScD

Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Department of Medicine and
Graduate Program of Cardiology, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do
Sul, Porto Alegre, Brazil

Running title: Cost-effectiveness of exercise program in heart failure

Word count:

Correspondence to:

Prof. C A Polanczyk
Cardiology Division,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Ramiro Barcelos 2350, room 2060
90035-007 – Porto Alegre, RS, Brazil
Phone: +55 51 33598671
Fax: +55 51 33598657
e-mail: cpolanczyk@hcpa.ufrgs.br

Abstract

Background: Exercise therapy in heart failure (HF) patients is considered safe and has demonstrated modest reduction in hospitalization rates and death in recent trials. Previously published cost-effectiveness analysis described favorable results considering long-term supervised exercise intervention and significant effectiveness of exercise therapy, which evidences are now no longer supported. **Objective:** To evaluate the cost-effectiveness of supervised exercise therapy in HF patients under the perspective of the Brazilian Public Healthcare System (PHS). **Methods:** We developed a Markov model to evaluate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of supervised exercise therapy compared to standard treatment in patients with HF and New York Heart Association class II and III. Effectiveness was evaluated in quality-adjusted life years (QALYs) in a 10-year time horizon. We searched MEDLINE for clinical trials published to estimate data of effectiveness, mortality, hospitalization and utilities. Treatment costs were obtained from published cohort actualized to \$2008 values. Exercise therapy intervention costs were obtained from a rehabilitation center. Model's robustness was assessed through Monte Carlo simulation and one-way sensitivity analysis. Cost were expressed as International dollars, applying the purchasing-power-parity conversion rate (Int\$). **Results:** Exercise therapy showed small reduction in hospitalization and mortality with a low cost, resulting in an incremental cost-effectiveness ratio of Int\$ 26,462/QALY. Results were more sensitive to exercise therapy costs, standard total treatment costs, exercise therapy effectiveness and medicine costs. Considering a willingness-to-pay of Int\$ 27,500, in a Monte Carlo Simulation 55% of the trials fell below this value. **Conclusion:** In a Brazilian scenario, exercise therapy shows reasonable cost-effectiveness ratio, despite current evidence of limited benefit of this intervention.

Introduction

Heart failure (HF) is a common health care problem worldwide, with elevated costs associated to its treatment¹. In the past 20 years, several efficient therapies (such as beta-blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and cardiac resynchronization therapy) changed HF management and clinical outcomes, and had been formally evaluated through economical analyses²⁻⁴. The decrease in HF mortality was followed by an increase in its prevalence, with direct consequence in health care budget by the rising number of hospitalizations and therapeutic procedures⁵.

Heart failure is a complex syndrome characterized by reduced exercise tolerance, with multiple pathologic mechanisms involved⁶. In the past, patients were often advised to limit their efforts in daily activities; however, several studies suggests that exercise training may reduce mortality and morbidity in HF patients^{7, 8}. These studies also demonstrated that exercise training can be performed safely in appropriately evaluated cases, who presents in clinically compensated New York Heart Association (NYHA) II and III functional class, as endorsed by current guidelines⁹⁻¹¹.

For health care managers, incorporating exercise therapy in current practice of HF treatment should be based in several data, including studies concerning cost-effectiveness impact of this intervention. In 2001, Georgiou *et al* published a cost-effectiveness analysis of supervised exercise intervention in heart failure patients, showing a cost-effectiveness ratio of \$ 1,773 per life-year saved, considering a 14 month period of supervised exercise intervention, in an North-American setting, and a time horizon of 10 years¹².

Recently a multicenter, randomized controlled trial, of 2,331 heart failure outpatient individuals was published, with an exercise based intervention been compared with standard treatment¹³. After 2.5 years of follow up, including a short training period of 36 supervised

sessions in a facility center followed by home-based exercise sessions, no significant difference was shown between groups considering primary endpoints (death or hospitalization). After adjustment for highly prognostic predictors of the primary endpoint, this study showed a hazard ratio of 0.89 [95% confidence interval (CI) 0.81-0.99] for all-cause mortality or hospitalization. Adverse events were similar between groups, concluding that exercise training is a safe intervention associated with modest reduction for hospitalization and mortality.

In this study, we evaluated the impact of a supervised exercise intervention in a hypothetical stable outpatient heart failure cohort, considering current evidence of effectiveness, in an attempt to offer to health care professionals a theoretical approach in assessing the role of exercise in the heart failure management.

Methods

Target Population

The target population was composed by 60 years-old patients at baseline, with clinically stable NYHA class II or III that was intended to reproduce the population in exercise interventions studies in HF.

Decision Model Structure

The authors developed a model based on two competing strategies: (a) standard HF treatment and (b) standard HF care plus exercise based intervention¹⁴. We constructed our decision tree model with Markov transitional states using TreeAge Pro 2009 Suite software

(release 1.0.1, Inc. Williamstown, Massachusetts), tracking a hypothetical cohort of HF patients over time receiving one of the strategies. During each one year cycle, patients could remain alive or die; alive patients also could remain stable or be hospitalized. After been hospitalized, these patients could die or remain alive, with a lower survival rate, simulating the natural history of HF patients. In the intervention arm, we assumed that exercise could reduce mortality and hospitalization rates, according to expected rates of effectiveness. We considered all cause mortality in our model, considering evidence of exercise intervention studies. A schematic representation of our decision tree is showed in Figure 1.

The discount rate for both cost and effectiveness was 5% per year. We used the public third party payer perspective and a 10-year time horizon.

Survival Data

Model's survival rates were based in a specialized heart failure outpatient service data from Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in South Brazil, whose characteristics are similar to the exercise intervention studies' populations. This cohort is presently composed by 318 patients (68% male), with a median age of 61 years [inter-quartile range (IQR) 50 – 70]. Thirty-seven percent of these patients have ischemic heart disease as the etiology of heart failure; 87% are currently using beta-blockers and 91% ACE-inhibitors. The prevalence of diabetes mellitus in this cohort is 30%, 41% of these patients have hypertension and 11% are tobacco users. The annual rate of hospital admission in this cohort is 16%. In this cohort, patients who had been hospitalized have a diminished survival rate compared with those who had not been hospitalized¹⁵.

Currently, median follow-up of this cohort is 36 months. Considering the small number of patients with longer follow-up than 7 years, we build a survival curve (see figure 2)

using a Weibull function, considering lower subsequent survival in patients who had been hospitalized. In a time horizon of 10 years, final equation for the survival function was $\text{Exp}(0.0004*(_stage)/1.0715)$ in non-hospitalized patients and $\text{Exp}(0.00018*(_stage)/1.3627)$ in hospitalized patients.

Utilities

Considering the functional status, we assumed a utility index of 0.80 for heart failure (95% CI 0.78 to 0.82), using recommended values proposed by Göhler *et al* to decision-analytic modeling in chronic heart failure based in NYHA classes weighted to actual prevalence on the HCPA cohort (66% and 33% of class II and III, respectively)¹⁶.

Exercise therapy intervention

We considered a supervised exercise therapy session as initially occurring in a facility center, with direct supervision of a qualified exercise training professional, as a physiotherapist. These sessions consist of initial warm-up, followed by 15 to 30 minutes of aerobic training in treadmill or stationary cycling in individually prescribed program. All patients should be monitored during session, receiving instructions and health education, and each physiotherapist could supervise up to 4 patients each session. The authors considered that in initial phases of rehabilitation (until 12 weeks), every patient in intervention group should participate at least three weekly one-hour supervised exercise sessions, group-based.

After these 36 sessions, the patient should return once a week to rehabilitation center with additional supervised sessions in a 9-month period, totaling 72 sessions per year in the

first intervention stage. In subsequent stages we considered a maintenance program of 50 yearly sessions (weekly supervised sessions).

Intervention effectiveness

We performed a literature search in National Center for Biotechnology Information using “Heart Failure” and “Exercise Therapy” MeSH terms, selecting clinical trials and randomized controlled trials published since 1980 to 2009. We included trials with the following characteristics: 1) randomized parallel group controlled trials (RCT); 2) exercise programs during 8 weeks or more based initially in facility centers; 3) relevant endpoints (death and /or hospitalization) described in the results. Initial search identified 169 papers, which were subsequently scrutinized and relevant articles were included, as described in the Consort statement format in Figure 3. Thirteen trials met the eligibility criteria, totalizing 3,458 patients included, 1,746 in the exercise group and 1,712 in the control group (16-26), as showed in Table 1. Combined events (death or hospitalization) showed a pooled risk ratio of 0.878 (CI 95%: 0.805 – 0.957) according Mantel Haenszel method; Pooled non-significant risk reduction for mortality was 0.957 (CI 95%: 0.865 – 1.058) and for hospitalization was 0.90 (CI 95%: 0.831 – 0.973). A 70% adherence rate was assumed to achieve these intervention reduction rates.

Heart failure treatment costs

Annual heart failure treatment cost in the Public Healthcare System (PHS) were extracted from a Brazilian cohort, published by Araujo *et al*¹⁷; these authors described treatment costs in a seventy patient sample, categorized in outpatient and hospital costs, in

2002 values. We updated published values to 2008 according official Brazilian inflation index¹⁸. Hospital costs were adapted from our University hospital (HCPA) billing system, which includes in standard admission payments some high complexity diagnostic procedures in a complementary basis, including special drugs and materials. We considered outpatient costs in stable conditions, including drug cost, outpatient complementary exams and ambulatory costs. In hospitalized phases, we included hospitalization costs in total patient costs, as showed in table 2. All cost are expressed in International Dollars (Int\$), using the purchasing power parity conversion rate. According to 2008 report of the World Bank regarding conversion rates, 1 Int\$ = 1.357 R\$¹⁹. We used an annual discount rate of 5% in all described costs, expressed in international dollars.

Intervention costs (Supervised exercise)

In Brazil, cardiac rehabilitation procedures are not reimbursed by the PHS. Moreover, there are few health facilities offering this therapeutic instrument even in private practice, despite cardiac rehabilitation been included in reimbursement codebooks of supplementary health system. So, to establish yearly intervention costs, we used data from a real rehabilitation center in a private facility of an insurance plan, Unimed Litoral, allocated in Itajai, Santa Catarina State.

Salaries and labor benefits of an exercise trainer and a receptionist were responsible by 47% of total annual cost of rehabilitation. Maintenance costs (including renting costs, licenses, repairs) and equipments costs (cycle ergometers and pulse oximeters) accounts for 33% and 20%, respectively. Including depreciation, this structure is able to provide 2,000 annual training hours to 4-patient groups, with a total cost of Int\$ 66,633, resulting in a single session cost of Int\$ 8.33 per patient, as described in Appendix I. The proposed cost of each

session is similar to estimated costs per session using Georgiou published model methodology¹² applied to Brazilian scenario (Int\$ 7.14), but below codebooks reimbursement values in Brazil (Int\$ 17.65 in first 12 weeks program and Int\$ 5.88 in maintenance program).

Sensitivity analysis

We performed one-way sensitivity analysis in all models parameters described in table 2. Model effectiveness variables (mortality and hospitalization reduction with exercise) were varied between the boundaries of meta-analysis confidence intervals. Costs were varied between $\pm 50\%$ of their original values; utilities varied according to previously described values. Discount varied between 3 and 7%. Two-way sensitivity analysis was performed in most important model variables.

Model's robustness was tested in a Monte Carlo simulation, with a generation of 1,000 trials and variation in the range described above. Gamma distribution was chosen for cost-variables; for effectiveness and utility variables we used lognormal distribution.

Results

The model predicted a mean survival of 5.58 years in the exercise group and 5.45 years in the control group; when adjusted for quality, we found a mean survival of 4.46 and 4.36 QALYs, respectively, as shown in Table 3. The exercise intervention increased 0.13 life-years and 0.10 QALYs. The total costs in the intervention group was Int\$ 15,331 and Int\$ 12,720 in the standard care group. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was Int\$ 21,169 per life-year and Int\$ 26,462 per QALY.

We performed one-way sensitivity analysis and results are summarized in Table 4. Variation between established intervals had small impact on ICE ratios for most of variables related to HF standard costs treatment, as ambulatory costs, complementary exam costs, hospitalization costs and drugs costs, all of them with variations below 7%. Utilities and discount rates variations also produce discrete modifications on the ICE ratios, respectively varying between Int\$ 25,816 – 27,140 and Int\$ 25,155 – 27,832. More pronounced oscillation occurred when considering probability of hospitalization, with a lower ICER of Int\$ 24,499 with a 22% annual rate and a higher ICER of Int\$ 30,350 with a 10% annual hospitalization rate.

Three variables had a more expressive effect on the baseline estimates: exercise intervention costs, estimated mortality reduction and estimated hospitalization reduction with rehabilitation program. Considering a relative risk (RR) of 0.83 of hospitalization with exercise, the ICER should be Int\$ 20,856; with a RR of 0.97, the ICER is Int\$ 36,244. Regarding exercise costs, a lower cost of Int\$ 217 per year of supervised exercise produces an ICER of Int\$ 13,501, and a higher cost of Int\$ 899 per year increased the ICER to Int\$ 52,056.

The most significant variable considered in the sensitivity analysis was mortality reduction with exercise: a RR of 0.86 increased 0.24 in total QALY, resulting in a ICER of Int\$ 12,738; a RR of 0.96 yield in 0.09 additional QALY and a ICER of Int\$ 28,141. Finally, considering no effect on mortality, exercise intervention results in additional 0.04 QALY and an ICER of Int\$ 66,576.

As showed in figure 4, considering a RR of 0.96 of mortality with exercise and a willingness-to-pay of Int\$ 27,495, to become cost-effective the exercise intervention should cost below Int\$ 440 yearly, assuming a RR of 0.90 in hospitalization with exercise.

In a two-way sensitivity analysis changing mortality reduction effect and exercise cost, as showed in figure 5, all scenarios are favorable to intervention-cost if mortality reduction is higher than 5%, even assuming an yearly costs as higher than Int\$ 899, which allows more than 100 yearly exercise sessions.

In the Monte Carlo simulation, we established a threshold of three times the Brazilian Gross Domestic Product (GDP), which represents Int\$ 27,495 (R\$ 37,311) in 2008 and evaluated how many simulations fell below this value. As showed in Figure 3, 55.2% of the trials were below this value. In 34% of the trials exercise was more costly and above the wiliness-to-pay (WTP) and in 10.8 % the exercise intervention was inferior (dominated).

Discussion

The results of this model shows that exercise therapy in heart failure patients have a favorable incremental cost-effectiveness ratio in Brazilian scenario of Int\$ 26,462 per QALY and Int\$ 21,169 per LYS. The model was consistent and showed to be robust, considering sensibility analyses performed. Our results show that this intervention has a reasonable cost-effectiveness ratio when compared with other incoming therapies, such as resynchronization devices²⁰, but closer to proposed WTP for Brazil, as demonstrated in acceptability curve in Figure 7. Georgiou *et al*¹² considered an absolute reduction of 19% of hospitalization in the exercise group, which was submitted to long-term supervised exercise (128 sessions), compared to standard treatment group. This significant effectiveness results in additional survival of 1.82 years, with a cost-effectiveness ratio of \$ 1,773 per / life-year saved. In our model, we considered a less pronounced increase in survival (0.13 years) produced by exercise intervention, based in current data.

In the past 3 decades, exercise training approach concerning heart failure patients moved from absolute restraining to enthusiastically prescription, based on several papers published. Many randomized controlled trials showed significant reductions of hospitalization and mortality in HF patients submitted to supervised sessions of exercise interventions, reaching almost 50% in some ones ⁷, providing data to a meta-analysis published in 2004 which estimated a 35% reduction in mortality and 28% in hospitalization rates ⁸. Nonetheless, a recently published trial failed to prove superiority of an exercise therapy intervention in a multicenter based strategy, at least based in the estimated impact of exercise therapy in population studied ¹³.

Exercise therapy induces numerous pulmonary, cardiovascular and skeletal muscle metabolic adaptations that seems beneficial to HF patients ²¹. Considering the broad spectrum of potentially mechanisms involved in improved functional capacity in exercise trained HF patients, is quite challenge to determine which component is more relevant in HF clinically outcomes and therefore necessary in patient's individual exercise program. For instance, there is consistent evidence that different types of exercise training could reduce a neurohumoral marker of HF as pro-brain natriuretic peptide, as traditionally used aerobic and resistance training ²², as so Tai Chi mind-body movement therapy ²³ and inspiratory muscle training ²⁴. All of these interventions require different equipment, professional abilities, duration and frequency, with respectably cost associated with them, demanding specifically issues in allocating these resources. For example, inspiratory muscle training can attenuate dyspnea during exercise session in HF patients with inspiratory muscle weakening, improving exercise capacity and providing additional cardiovascular response obtained with standard aerobic training ²⁵, but requires direct supervision of a trained professional in training phase, with additional costs involved.

Cardiac rehabilitation is characterized by health education based in long-term programs of supervised exercise, counseling, cardiovascular risk factors modifications and multiprofessional evaluation ¹¹. In this context, we should remember that exercise therapy is one of the interventions included, even though usually most of the benefits are attributed to this. If we considerer that biological aspects (increasing peak VO₂ and muscle strength) are predominant in rehabilitation effectiveness, low cost interventions based in telemonitoring non-supervised exercise session according to a prescribed program should bring similar results as a supervised work in rehabilitation centers if minimum adherence is reached ²⁶. However, if we consider that sociological aspects (motivational issues, lack of time, depression) are crucial for long term adherence (as so positive reinforcement) and maintenance of initial results obtained, we should consider changing our outpatient facilities to aggregate exercise training sessions in routine approach to heart failure patients ²⁷, as we consider optimizing heart failure programs of care ²⁸.

Usual exercise intervention in HF requires at least 12 weeks of training, considering that in this period patient can receive adequate care and perceive functional improvement, increasing adherence to intervention. In our model, we considered that these 36 sessions should be supplemented with additional weekly supervised session to reinforce compliance to intervention, in an attempt to reach effectiveness demonstrated in RCT. Maybe these additional costs could be counter balanced with increased effectiveness, but we opted in conducting a conservative view in light of the current evidence. Assuming that including different professionals and activities in every program is proportional to increasing costs of the intervention, reducing the number of sessions in a facility center is a valuable attempt to reduce treatment costs and increase cost-effectiveness ratio.

In real world, the standard care of heart failure patients usually does not include exercise therapy interventions. Commonly HF patients are aged and have other diseases (as

osteoarticular limitations) that restrict their mobility; successfully exercise therapy demands disposal and both family and patient engagement time. In our current health system model, based in hospital procedures, there are few perspectives of rehabilitation centers to promote significant changes in patient's habits and minimize usual risk factors associated with cardiovascular diseases, as lack of exercise, tobacco use, inappropriate food ingestion and depression states. Despite all these points, there are several evidences that committed cardiac patients with access to facilities centers with trained professionals and appropriate equipment could benefit from exercise therapy with reasonable cost-effectiveness ratio²⁹.

Some limitation in our modeling should be mentioned. First, we established a constant effectiveness, related to a minimum adherence of 70% of the prescribed sessions. In the real world, there is a considerable amount of patients who oscillate their attendance in rehabilitation programs. Other limitation is that true cost of heart failure treatment could be higher than assumed costs, although we used primary data from a cohort of HF patients, with values updated to 2008. As we consider the government perspective, we do not considered patient or family displacement cost to rehabilitation facility; indirect cost associated with productivity losses were not included, although heart failure in Brazil is a retirement cause insured by Public Security System. The main caveat of our study is the broad variance in exercise effectiveness, even though in two-way sensitivity analysis we found that every scenario with effectiveness greater than 5% (considering mortality reduction) the exercise intervention brings benefits to heart failure patients.

The concept of heart failure clinics, with training staff working in an interdisciplinary basis, could incorporate physical educators to perform exercise interventions. This could bring us long term data as so help us to identify subgroups of heart failure patients that have greater benefit of exercise, and also establish appropriate protocols in an individually need basis. Designing a randomized study comparing different strategies of exercise intervention

(considering supervision degree and related costs) is also an interesting point to consider in the future.

Despite this, exercise therapy seems to be safe and should be considered in stable HF patients as an integrating part of treatment. Although effectiveness of exercise therapy in HF patients seems to be lower than initially expected, its cost-effectiveness ratio remains very favorable, reinforcing the health policy decision to incorporate this intervention in the care of heart failure population.

References

1. Lee WC, Chavez YE, Baker T, Luce BR. Economic burden of heart failure: a summary of recent literature. *Heart Lung* 2004;33(6):362-71.
2. Gregory D, Udelson JE, Konstam MA. Economic impact of beta blockade in heart failure. *Am J Med* 2001;110 Suppl 7A:74S-80S.
3. Andersson F, Cline C, Ryden-Bergsten T, Erhardt L. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and heart failure. The consequences of underprescribing. *Pharmacoeconomics* 1999;15(6):535-50.
4. McAlister FA, Ezekowitz J, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Friesen C, et al. Cardiac resynchronization therapy and implantable cardiac defibrillators in left ventricular systolic dysfunction. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007(152):1-199.
5. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93(9):1137-46.
6. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12(1):10-38.
7. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99(9):1173-82.
8. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj* 2004;328(7433):189.
9. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with

the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10(10):933-989.

10. Papadakis S, Oldridge NB, Coyle D, Mayhew A, Reid RD, Beaton L, et al. Economic evaluation of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(6):513-20.

11. Wenger NK. Current status of cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(17):1619-31.

12. Georgiou D, Chen Y, Appadoo S, Belardinelli R, Greene R, Parides MK, et al. Cost-effectiveness analysis of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87(8):984-8; A4.

13. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama* 2009;301(14):1439-50.

14. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13(4):322-38.

15. Rohde LE, Goldraich L, Polanczyk CA, Borges AP, Biolo A, Rabelo E, et al. A simple clinically based predictive rule for heart failure in-hospital mortality. *J Card Fail* 2006;12(8):587-93.

16. Gohler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, et al. Utility Estimates for Decision-Analytic Modeling in Chronic Heart Failure-Health States Based on New York Heart Association Classes and Number of Rehospitalizations. *Value Health* 2008.

17. Araujo DV, Tavares LR, Verissimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. [Cost of heart failure in the Unified Health System]. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(5):422-7.

18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Available at: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc_ipca/ipca-inpc_200908_3.shtm. Accessed September 9, 2009.
19. Nations U. World Development Indicators. Available at: <http://data.un.org/Data.aspx?q=purchase+power+parity&d=CDB&f=srID%3a29947>. Accessed April 7, 2009.
20. Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, et al. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators in Brazil: Primary Prevention Analysis in the Public Sector. *Value Health* 2009.
21. Crimi E, Ignarro LJ, Cacciatore F, Napoli C. Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2009;6(4):292-300.
22. Smart NA, Steele M. Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2009.
23. Yeh GY, Wood MJ, Lorell BH, Stevenson LW, Eisenberg DM, Wayne PM, et al. Effects of tai chi mind-body movement therapy on functional status and exercise capacity in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2004;117(8):541-8.
24. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Chaidaroglou A, et al. Effects of inspiratory muscle training on autonomic activity, endothelial vasodilator function, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28(2):99-106.
25. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6(2):95-101.

26. Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH. Predictors of a sustained response to exercise training in patients with chronic heart failure: a telemonitoring study. *Am Heart J* 2005;150(6):1240-7.
27. Barbour KA, Miller NH. Adherence to exercise training in heart failure: a review. *Heart Fail Rev* 2008;13(1):81-9.
28. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. *Eur J Heart Fail* 2005;7(3):423-8.
29. Papadakis S, Reid RD, Coyle D, Beaton L, Angus D, Oldridge N. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation program delivery models in patients at varying cardiac risk, reason for referral, and sex. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(3):347-53.

Table 1 - Studies meeting inclusion criteria to effectiveness estimation

Author, year (ref.)	Sample Size (Exercise Controls)	Events (Exercise, controls)		
		Combined	Deaths	Hospitalization
Austin, 2005 ¹⁶	Exercise: 86	13	5	9
	Controls: 98	24	4	19
Belardinelli, 1999 ⁷	Exercise: 50	14	9	5
	Controls: 49	34	20	14
Gianuzzi, 2003 ¹⁷	Exercise: 45	2	0	2
	Controls: 45	2	1	1
Jolly, 2009 ¹⁸	Exercise: 84	23	7	16
	Controls: 85	25	5	20
Jonsdottir, 2006 ¹⁹	Exercise: 21	9	2	7
	Controls: 22	13	2	11
Kiilavuori, 2000 ²⁰	Exercise: 12	0	-	0
	Controls: 15	1		1
Kulcu, 2007 ²¹	Exercise: 27	0	0	0
	Controls: 26	2	1	2
Hambrecht, 2000 ²²	Exercise: 35	5	3	2
	Controls: 34	4	2	2
McKelvie, 2002 ²³	Exercise: 90	11	11	-
	Controls: 91	10	10	
Nilsson, 2008 ²⁴	Exercise: 40	2	2	-
	Controls: 40	1	1	
O' Connor, 2009 ¹³	Exercise: 1159	918	189	729
	Controls: 1172	958	198	760
Wielenga, 2000 ²⁵	Exercise: 41	2	1	1
	Controls: 39	4	4	1
Willenheimer, 1998 ²⁶	Exercise: 22	0	0	0
	Controls: 30	3	0	3
Total	Exercise: 1712	999	229	771
	Controls: 1746	1082	248	834

Table 2 – Model variables, values and sources.

Variable	Base	Sensitivity analysis variation	Source
Median age of cohort (years)	60	50 - 70	15
Annual risk of hospitalization (%)	16	10 - 22	15
Exercise variables			
Annual hospitalization risk reduction (%)	0.90	0.831 – 0.973	Estimated
Annual mortality risk reduction (%)	0.957	0.865 – 1.058	Estimated
Costs			
Annual exercise intervention costs in the first year (Int\$)	375	187 - 562	UNIMED, primary data
Annual exercise intervention cost in 2 to 10 year interval (Int\$)	100	50 – 150	UNIMED, primary data
Total annual conventional heart failure treatment costs (Int\$)	3,752	1,876 – 5,628	17
Annual hospitalization costs (Int\$)	1,798	899 – 2,697	17
Annual ambulatory costs (Int\$)	54	27 – 81	17
Annual complementary exams costs (Int\$)	363	182 – 545	17
Annual medication costs (Int\$)	1,538	769 – 2,306	17
Total annual exercise-group heart failure treatment costs (conventional HF treatment cost plus exercise intervention costs) (Int\$)	4,187	2,093 – 6,280	Estimated
Utilities			
Heart Failure patient utility (NYHA II-III)	0.80	0.78-0.82	16
Discount rate (%)	5	3-7	Estimated

Table 3 – Model predicted cost, effectiveness and cost-effectiveness of competing strategies.

	Total cost (Int\$)	Effectiveness		Incremental Cost- Effectiveness	
		Mean Life Years	Mean QALYs	Int\$ / LYS	Int\$ / QALY
Conventional treatment	12,720	5.45*	4.36*	-	-
Conventional treatment + Exercise therapy	15,331	5.58*	4.46*	21,169	26,461

* All values are discounted

Table 4 – One way sensitivity analysis

Variables	Lower ICER (Int\$ / QALY)	Higher ICER (Int\$ / QALY)
Mortality reduction with exercise	12,738	Dominated
Hospitalization reduction with exercise	20,856	36,245
Exercise intervention costs	13,501	52,056
Annual rate of hospitalization	24,499	30,350
Utility of a HF patient	25,816	27,140
Discount rate	25,155	27,832
Ambulatory costs	26,430	26,493
Hospitalization costs	25,945	26,977
Complementary exam costs	26,251	26,672
Medication costs	25,571	27,353

Legends

Figure 1: Schematic representation of the decision model.

Figure 2: Undiscounted survival curve projections for standard treatment and exercise therapy plus standard treatment in the analysis as so real survival curve of HCPA HF cohort.

Figure 3: Consort statement of selected trials.

Figure 4: Monte Carlo 1,000 trials scatter plot. The number of points below wiliness-to-pay (WTP) threshold line are 55.2 % (Int\$ 27,500 / QALY – 3 times Brazil's GDP per capita).

Figure 5: Three way sensitivity analysis considering exercise costs (Int\$) and hospitalization risk reduction, assuming mortality risk reduction with exercise = 0.96 and a WTP of Int\$ 27,500.

Figure 6: Two-way sensitivity analysis of mortality reduction and exercise cost.

Figure 7: Acceptability curve with a WTP of Int\$ 27,500.

Figure 1 – Model decision tree

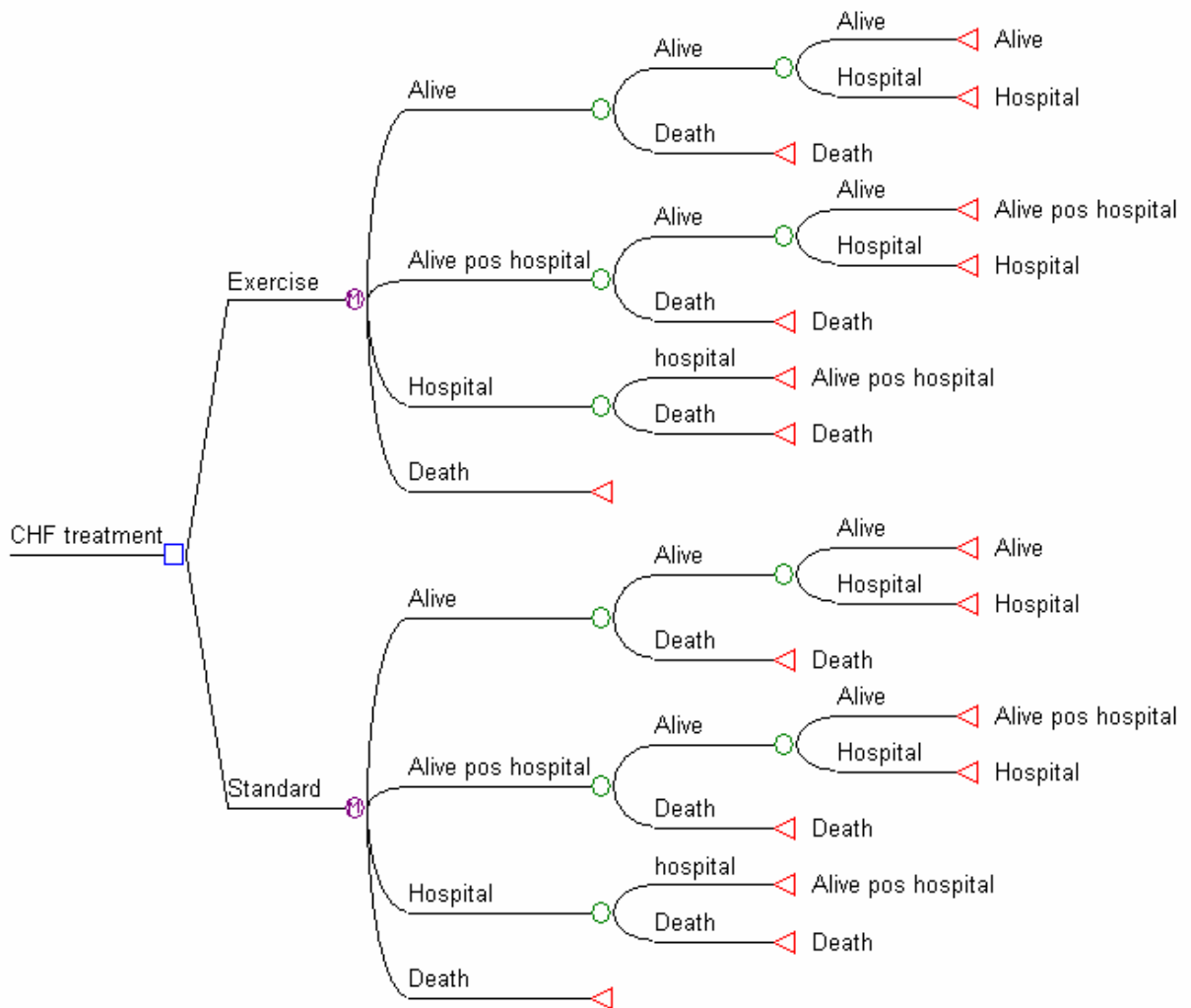


Figure 2 - Survival curve projections

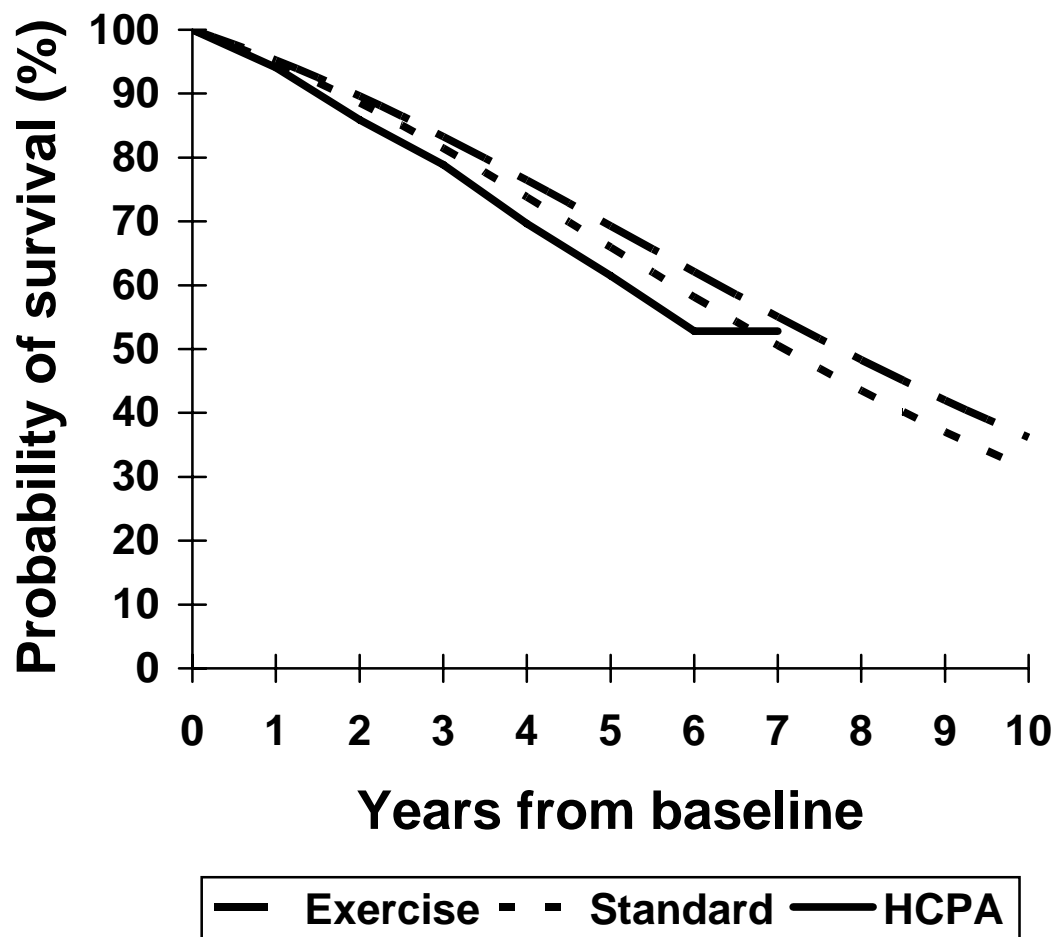


Figure 3 – Consort statement

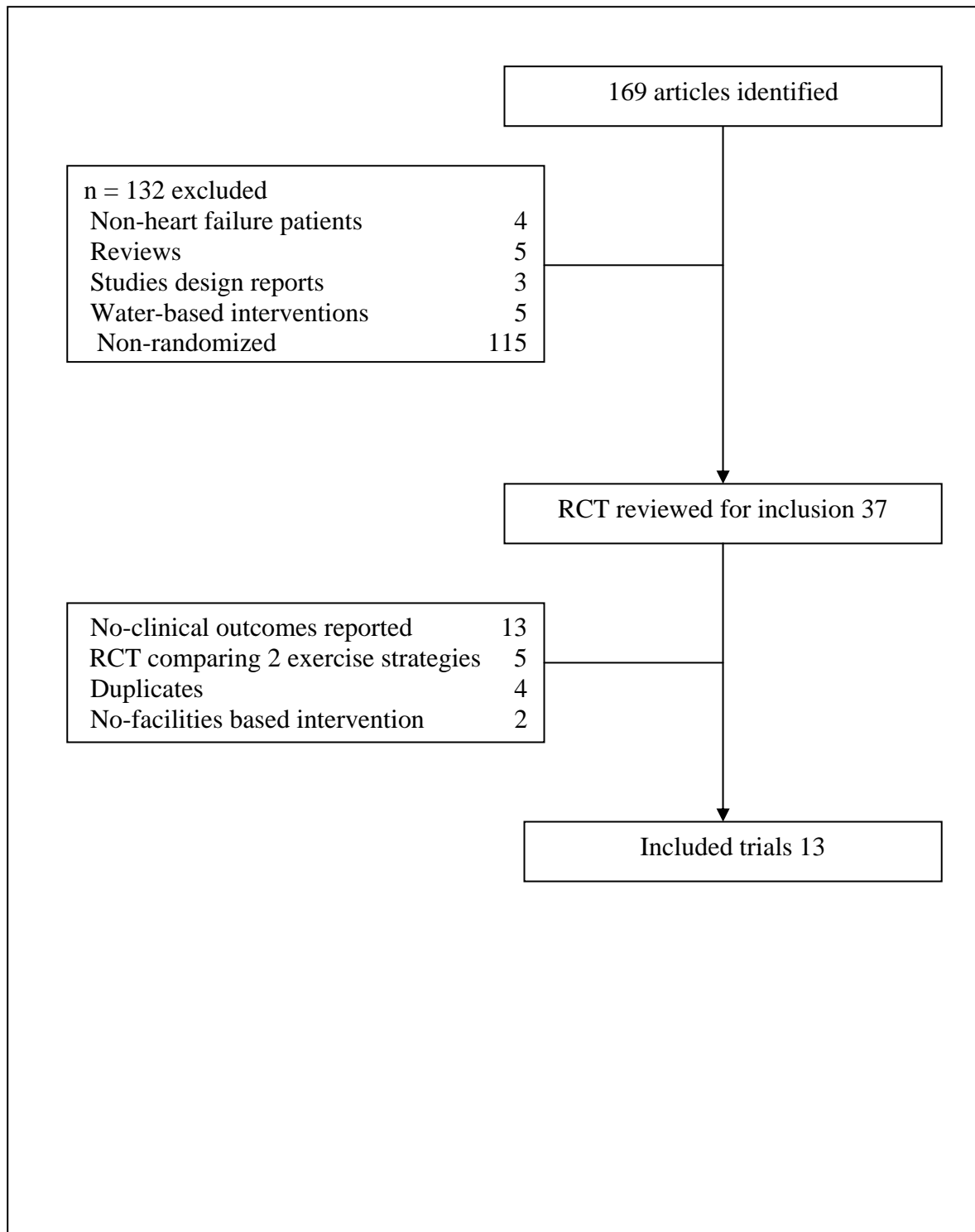


Figure 4 – ICE Scatterplot of conventional treatment versus conventional treatment plus exercise therapy. Monte Carlo simulation – 1,000 trials, with WTP = Int\$ 27,500.

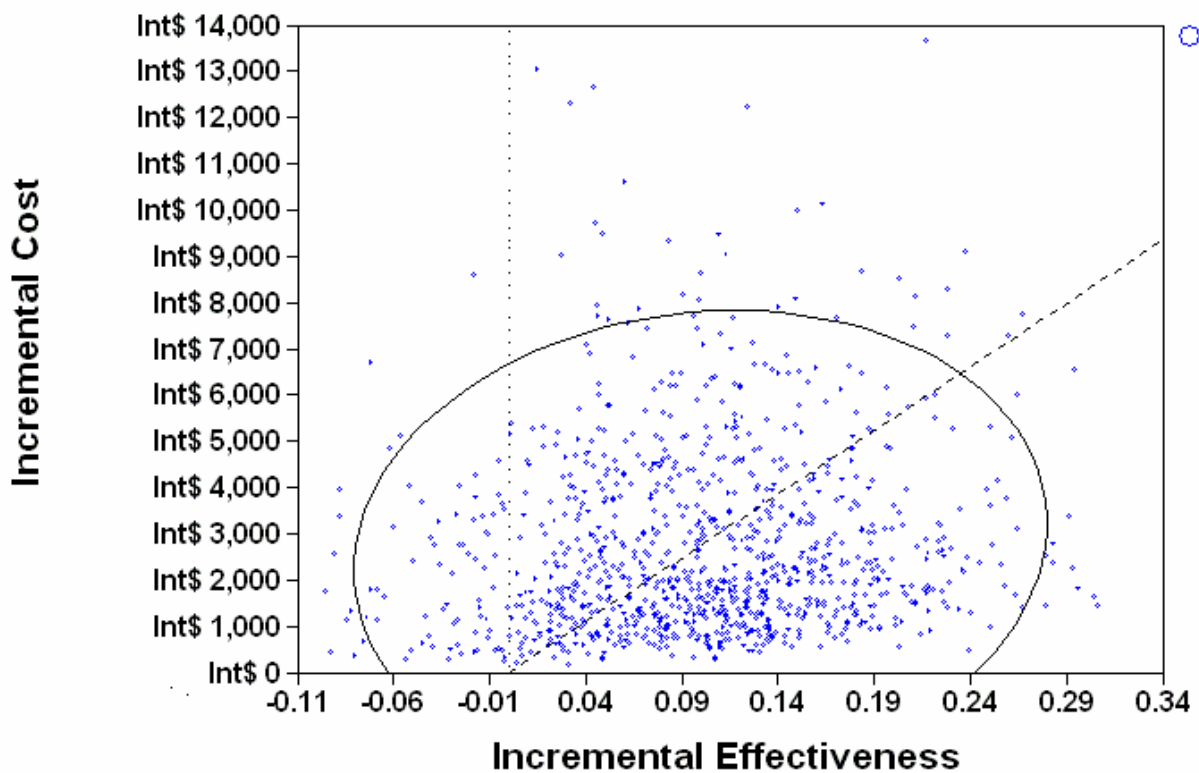


Figure 5 – Three way sensitivity analysis considering exercise costs (Int\$) and hospitalization risk reduction, assuming mortality risk reduction with exercise = 0.96 and a willingness-to-pay of Int\$ 27,500.

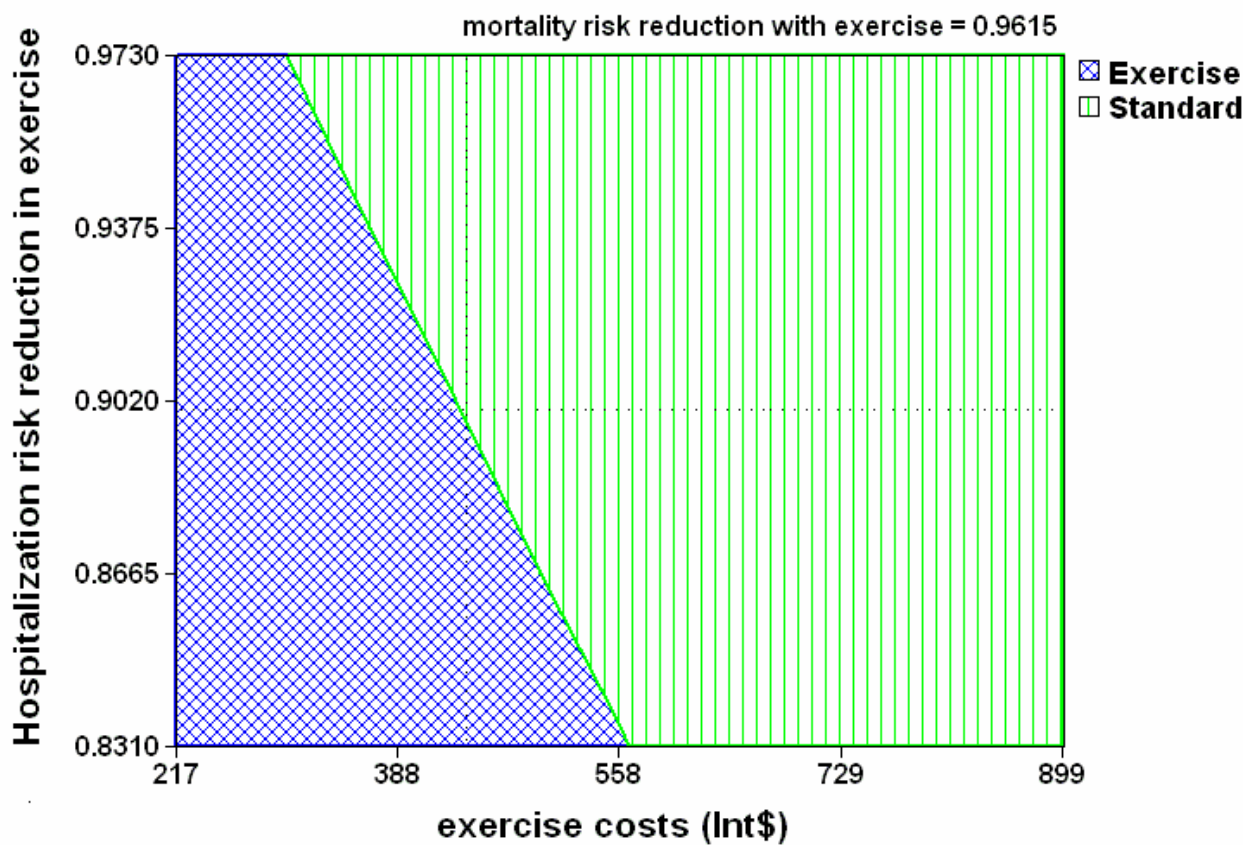


Figure 6- Two-way sensitivity analysis of mortality reduction and exercise cost

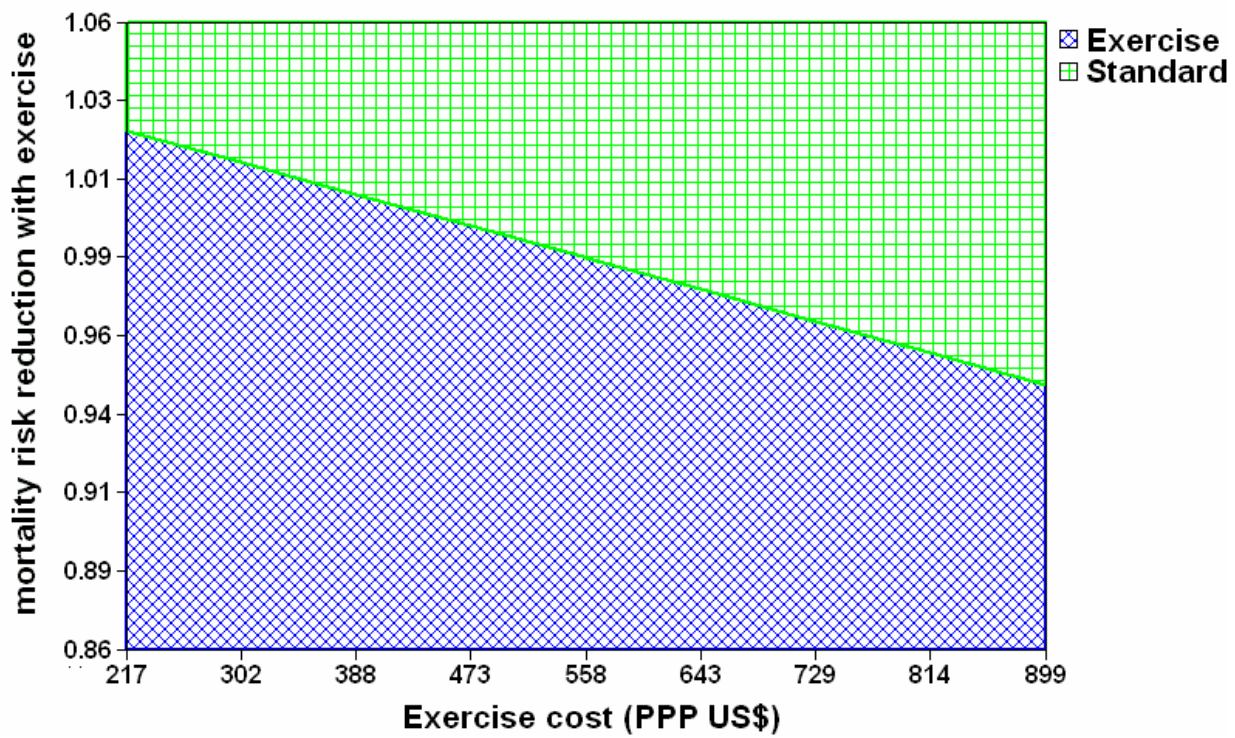
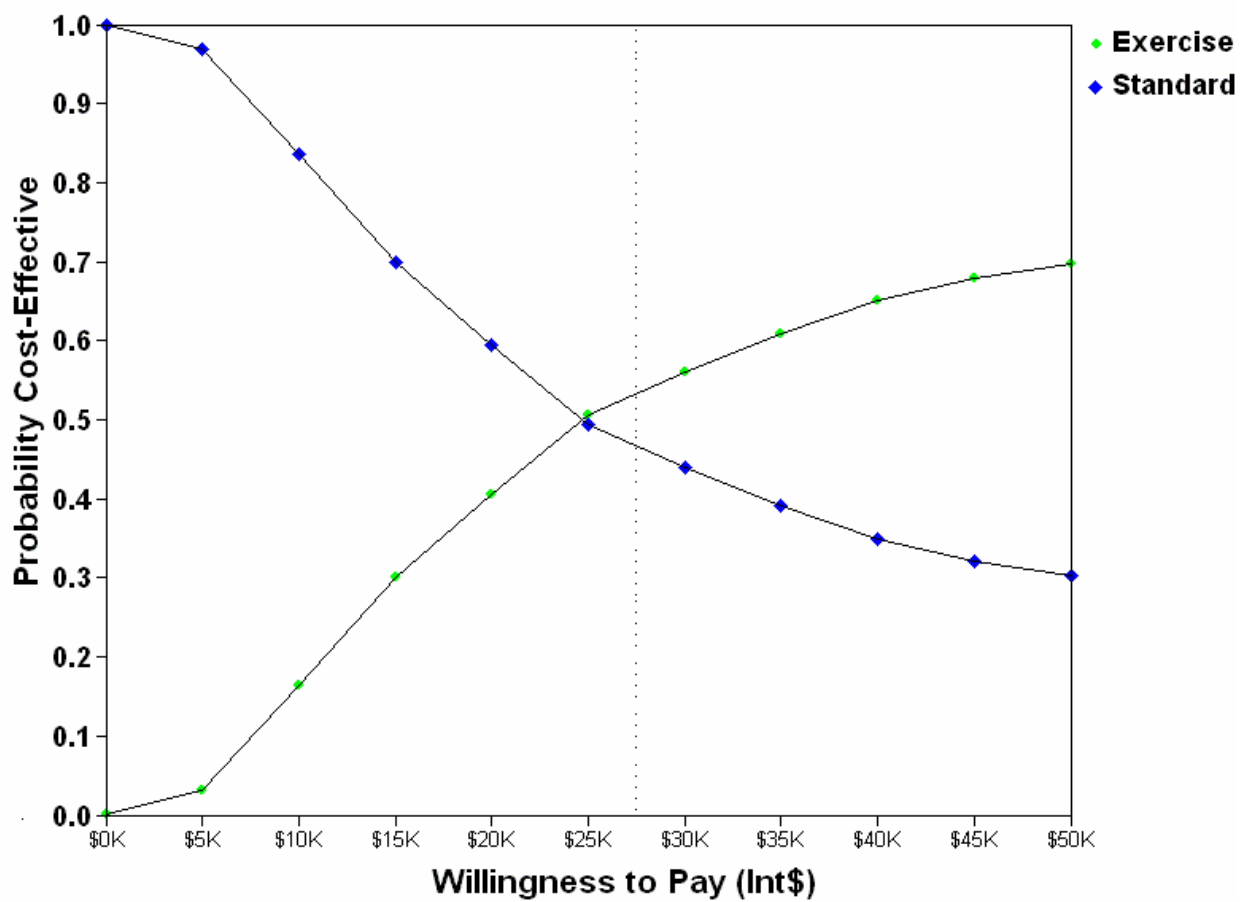


Figure 7 – Acceptability curve



Appendix I – Facility rehabilitation costs estimation

Variable	Mensal cost (Int\$)	Annual cost (Int\$)	Cost / group session	Cost / patient session
Human resources costs				
Physiotherapist salaries	1,176	14,118	7.06	1.76
Payroll taxes (including paid vacations)	802	9,625	4.81	1.2
Receptionist	331	3,971	1.99	0.5
Payroll taxes (including paid vacations)	226	2,707	1.35	0.34
Salaries subtotal (1)	2,535	30,421	15.21	3.8
Facility costs				
Health facility license		110	0.06	0.01
Administrative facility license		184	0.09	0.02
Technical license (CREFITO)		221	0.11	0.03
Renting	1,103	13,235	6.62	1.65
Municipal taxes (IPTU)		110	0.06	0.01
Insurance		147	0.07	0.02
Private security	73	882	0.44	0.11
Energy	147	1,764	0.88	0.22
Water	37	441	0.22	0.06
Maintenance and repair expenses	73	882	0.44	0.11
Control of plagues expenses		147	0.07	0.02
Accounting expenses	36	441	0.22	0.06
Consumable material	110	1,323	0.66	0.17
Office supplies		294	0.14	0.04
Informatics supplies	22	264	0.13	0.03
Facility subtotal (2)		21,329	10.66	2.67
Equipment costs				
Cycloergometers		10,294	5.15	1.29
Pulse oxymeter		2,647	1.32	0.33
Equipment subtotal (3)		12,941	6.47	1.62
Subtotal (1 + 2 + 3)				
		64,691	32.35	8.09
Depreciation costs (3%) (4)		1,940	0.97	0.24
Total (1 + 2 + 3 + 4)		66,632	33.32	8.33