

Reabilitação cardíaca na hipertensão pulmonar - ganho terapêutico incremental?

Nuno Lousada
Serviço de Cardiologia
CHLN

Hipertensão Arterial Pulmonar

Predisposição genética

- Mutações no cromossoma 2q33
 - *BMPR2*
 - *ALK1*

Factores facilitadores

- Sexo feminino
- Gravidez ?

Factores desencadeantes

- Anorexígenos
- HIV
- Síndrome Óleo Tóxico
- Aumento fluxo pulmonar
- Colagenoses

Herpes virus-8

Plaquetas



☒ Serotonina,
☒ PDGF

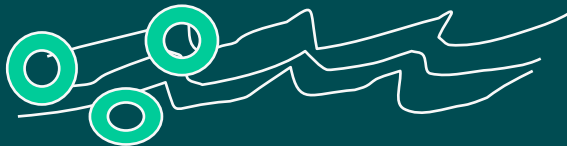
Endotélio



Disfunção canais K^+

Parede muscular

☒ Elastase
☒ MMP



Colagénio
Elastina

Adventícia

☒ citocinas

♫ NO - ???
♫ PGI_2
☒ ET-1
☒ TxA_2

Trombose
Vasoconstrição
Proliferação



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Tabela 4 Classificação clínica abrangente da hipertensão pulmonar

I. Hipertensão arterial pulmonar

- I.1 Idiopática
- I.2 Hereditária
 - I.2.1. Mutação BMPR2
 - I.2.2 Outras mutações
- I.3 Induzida por fármacos e toxinas
- I.4 Associada a:
 - I.4.1 Doença do tecido conjuntivo
 - I.4.2 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)
 - I.4.3 Hipertensão portal
 - I.4.4 Cardiopatias congénitas (Tabela 5)
 - I.4.5 Shistosomíase

I'. Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar

- I'.1 Idiopática
- I'.2 Hereditária
 - I'.2.1 Mutação EIF2AK
 - I'.2.2 Outras mutações
- I'.3 Induzida por fármacos, toxinas e radiação
- I'.4 Associada a:
 - I'.4.1 Doença do tecido conjuntivo
 - I'.4.2 Infecção pelo VIH

I''. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

2. Hipertensão pulmonar devida a doença cardíaca esquerda

- 2.1 Disfunção sistólica ventricular esquerda
- 2.2 Disfunção diastólica ventricular esquerda
- 2.3 Doença valvular
- 2.4 Obstrução do tracto de entrada/saída do ventrículo esquerdo congénita/adquirida e miocardiopatias congénitas
- 2.5 Estenose das veias pulmonares congénita/adquirida

Tabela 4 Classificação clínica abrangente da hipertensão pulmonar (continuação)

3. Hipertensão pulmonar devida a doenças pulmonares e/ou hipoxia

- 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crónica
- 3.2 Doença pulmonar intersticial
- 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo
- 3.4 Patologia respiratória associada ao sono
- 3.5 Perturbações com hipoventilação alveolar
- 3.6 Exposição crónica a alta altitude
- 3.7 Doenças do desenvolvimento pulmonar (Tabela III da versão eletrónica)^a

4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica e outras obstruções da artéria pulmonar

- 4.1 Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica
- 4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar
 - 4.2.1 Angiossarcoma
 - 4.2.2 Outros tumores intravasculares
 - 4.2.3 Arterites
 - 4.2.4 Estenoses congénitas das artérias pulmonares
 - 4.2.5 Parasitas (hidatídeos)

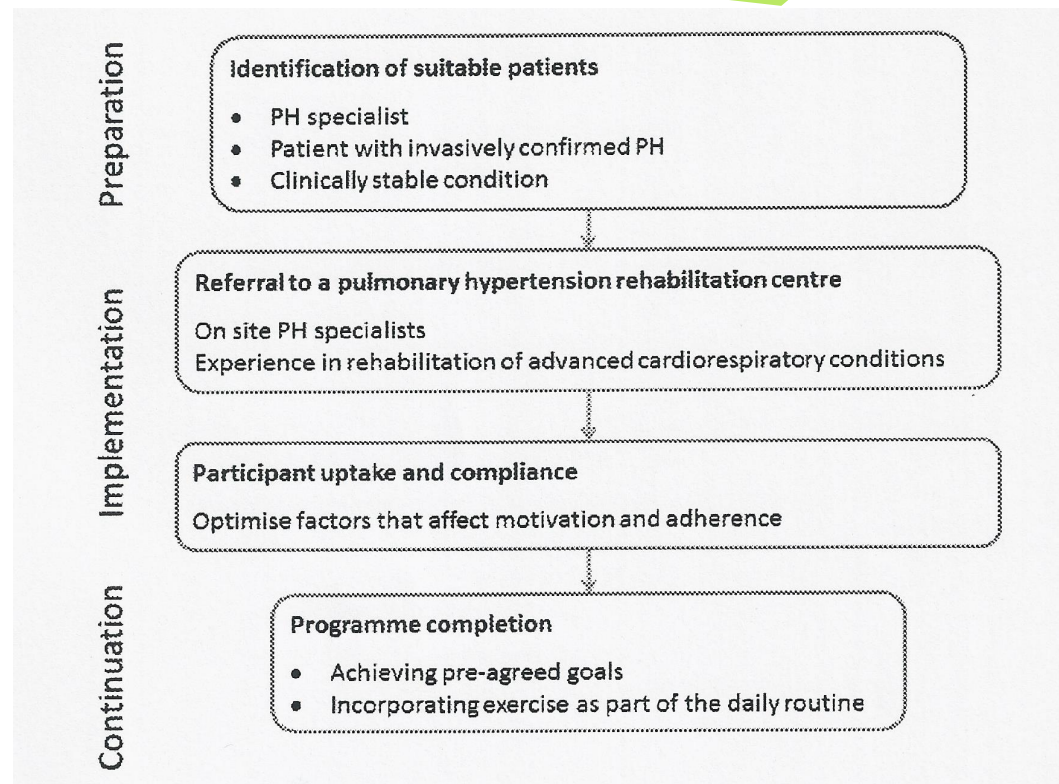
5. Hipertensão pulmonar por mecanismos e/ou multifactoriais

- 5.1 Perturbações hematológicas: anemia hemolítica crónica, perturbações mieloproliferativas, esplenectomia
- 5.2 Perturbações sistémicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose
- 5.3 Perturbações metabólicas: doenças do armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, perturbações da tiroide
- 5.4 Outras: microangiopatia trombótica pulmonar tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crónica (com/sem diálise), hipertensão pulmonar segmentar

Hipertensão pulmonar e exercício físico

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
It is recommended that PAH patients avoid pregnancy	I	C	160, 161
Immunization of PAH patients against influenza and pneumococcal infection is recommended	I	C	
Psychosocial support is recommended in PAH patients	I	C	168
Supervised exercise training should be considered in physically deconditioned PAH patients under medical therapy	IIa	B	153–157
In-flight O ₂ administration should be considered for patients in WHO-FC III and IV and those with arterial blood O ₂ pressure consistently <8 kPa (60 mmHg)	IIa	C	
In elective surgery, epidural rather than general anaesthesia should be preferred whenever possible	IIa	C	
Excessive physical activity that leads to distressing symptoms is not recommended in PAH patients	III	C	

HP: Participação dos doentes num Programa de Treino de Exercício



Organização dos Programas de Reabilitação (I)

- ◆ Doente internado e/ou ambulatorio
- ◆ Duração média: 12 semanas
- ◆ Frequência: 2-3 dias/semana
- ◆ Parâmetros a monitorizar:
 - Escala de Borg
 - Saturação O² > 80%
 - Pressão Arterial
 - Frequência Cardíaca

Organização dos Programas de Reabilitação (II)

◆ Componentes do Programa:

Exercício

Relaxação

Suporte dietético

Suporte psicológico

Educação sobre a doença

◆ Equipa:

Médico especialista em HP

Fisiatra

Enfermeiro

Fisioterapeuta

Psicólogo

HP – Treino de Exercício: modalidades

- Apoio multidisciplinar
- Supervisão
- Monitorização
- Intensidade baixa a moderada
- Exercícios de resistência, força muscular e respiratórios
- Avaliar os parâmetros musculares, qualidade de vida e parâmetros laboratoriais

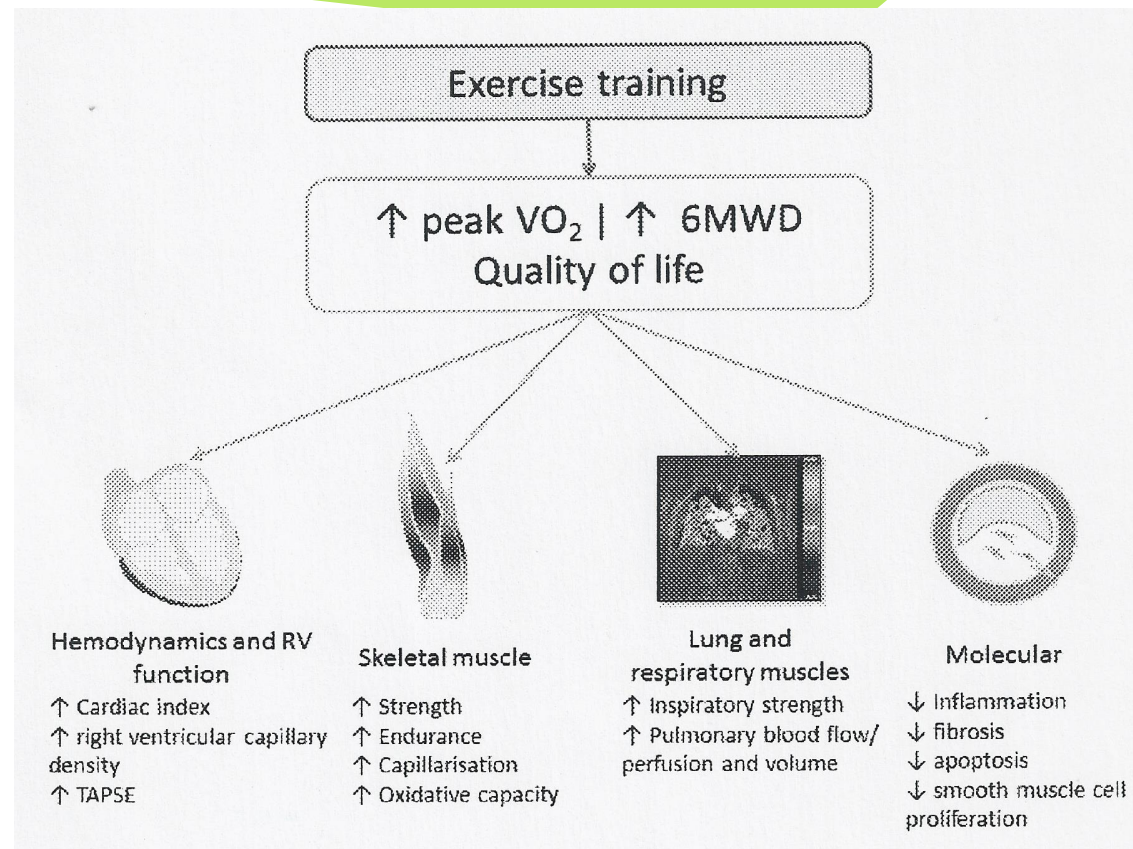
HP – Treino de Exercício: avaliação de resultados

- Sintomas
- Qualidade de vida
- Hemodinâmica Pulmonar
- Capacidade ao exercício
- Força muscular periférica
- Biomarcadores

HP – Treino de Exercício: Segurança

- ◆ Estes Programas são efetuados em doentes estáveis, com intensidade baixa ou moderada e com supervisão
- ◆ A atividade física intensa faz correr riscos no doente com Hipertensão Pulmonar

O Treino de Exercício: Efeitos fisiológicos



Hipertensão Pulmonar: Avaliação da eficácia clínica da Reabilitação

- ◆ Foram publicados estudos com 784 doentes incluindo 6 randomizados, 3 controlados, 10 prospetivos e 4 meta-análises que mostraram melhoria na capacidade de exercício, função muscular, qualidade de vida e possivelmente função ventricular direita e hemodinâmica pulmonar
- ◆ O Treino de Exercício mostrou ser efetivo, seguro e custo-efetivo

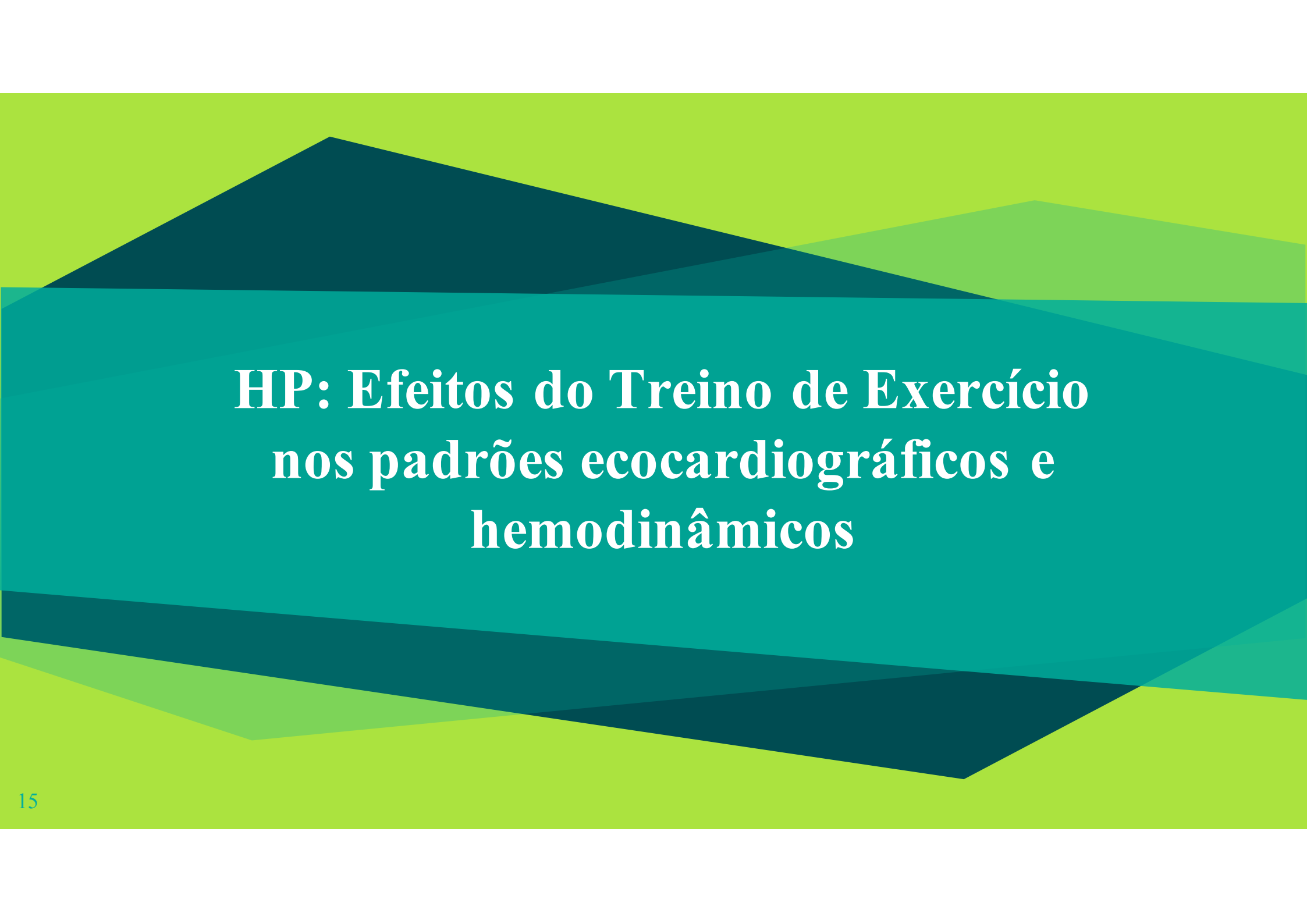
HP – Reabilitação:

estudos randomizados controlados – resultados

	Author (year)	Study design	Sample	Diagnoses and severity of disease	Results Parameters with significant improvement*		Parameters without significant improvement or deterioration**
A	Randomised controlled trials n=6; patients: n=224						
1	Mereles et al. (2006) [15]	Randomised controlled trial	30	IPAH (80%) CTEPH (20%) WHO-FC II-IV	Primary 6MWD QoL (SF-36)	Secondary: WHO-FC, peak oxygen consumption, oxygen consumption at anaerobic threshold, workload, systolic pulmonary arterial pressure at rest (echocardiography)	No change: Borg Scale, heart rate at rest, right heart size and function (echocardiography)
2	Weinstein et al. (2013) [23]	Randomised controlled trial	24	A/IPAH (75%/25%) WHO-FC I-IV	Fatigue; physical activity 6MWD, treadmill exercise test duration, peak power output		-
3	Chan et al. (2013) [22]	Randomised controlled trial	23	A/IPAH (74%/22%) WHO-FC I-IV	Primary: 6MWD	Secondary: Time to exercise intolerance, peak workload, peak PETCO ₂ , time to anaerobic threshold, QoL (SF-36, CAMPHOR)	No change: peak VO ₂ , haemodynamics (bioimpedance cardiography: cardiac index, cardiac output, stroke volume)
4	Ley et al. (2013) [25]	Randomised controlled trial	20	A/IPAH (20%/55%) CTEPH (20%) WHO-FC II–III	Primary: mean blood flow peak velocity within cardiac MRI	Secondary: perfusion (mean pulmonary blood volume), 6MWD	-
5	Ehlken et al. (2016) [24]	Randomised controlled trial	87	PAH (70%) CTEPH (30%) WHO-FC II–IV	Primary peak VO ₂	Secondary: Haemodynamics (CI at rest and during exercise) 6MWD, QoL (FS 36)	No change: NT-proBNP, heart rate at rest, peak mPAP, peak PVR
6	González-Saiz et al. (2017) [26]	Randomised controlled trial	40	A/IPAH (35%/25%) CTEPH (10%) NYHA class I-III	Primary peak muscle power during bench/leg press	Secondary peak VO ₂ , 6MWD, 5 repetition sit-to-stand, moderate-vigorous physical activity	No change: QoL (SF-12), 6MWD, peak VO ₂ , NT-proBNP

HP – Reabilitação: efeito do Treino de Exercício na qualidade de vida

- ◆ Os diversos estudos demonstraram melhoria significativa nos diversos padrões de qualidade de vida
- ◆ Estudos geralmente efetuados em doentes dos grupos 1 e 4 da classificação da OMS
- ◆ Foram usadas as escalas *SF-36* e *CAMPBOR*



HP: Efeitos do Treino de Exercício nos padrões ecocardiográficos e hemodinâmicos



Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial

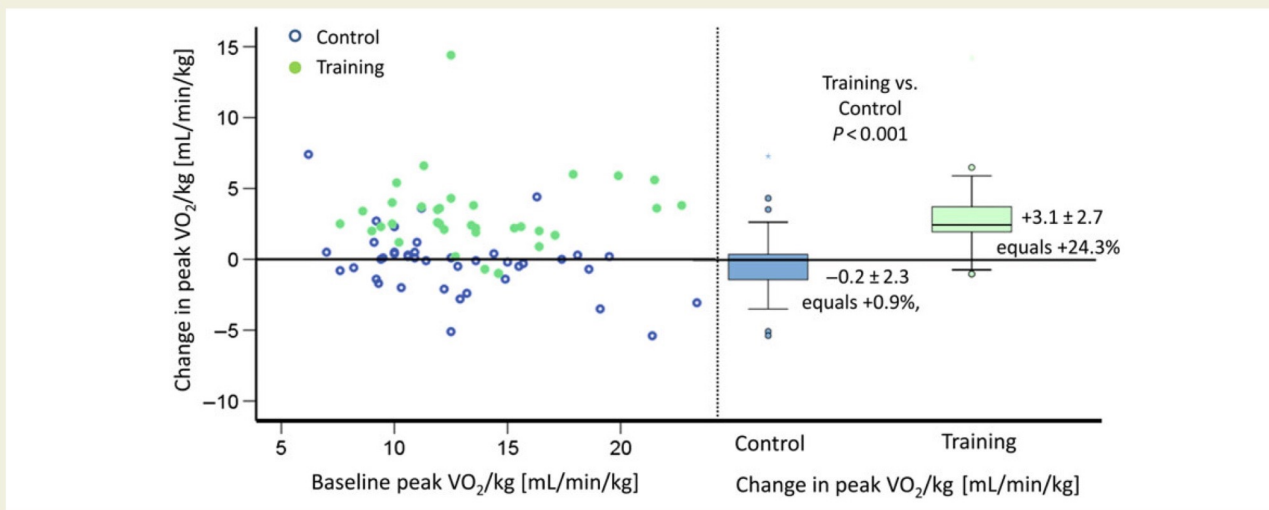


Figure 2 Primary endpoint: change in peak oxygen uptake. Left graph: The abscissa shows peak VO_2/kg at baseline, and the ordinate shows change of peak VO_2/kg from baseline after 15 weeks for each patient. The solid points represent patients of the training group, and the circles represent patients of the control group. This graph shows equal distribution of baseline peak VO_2 in both groups as well as changes after 15 weeks of exercise training. Change in peak VO_2 did not correlate with baseline peak VO_2 . Right graph: the boxplots at the right side show median change of VO_2 max in the control vs. training group after 15 weeks. A significant increase can be shown in the training group ($P < 0.001$), whereas the control group shows a small reduction in peak VO_2 after 15 weeks. Multiple imputations showed the same P -value.

Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial

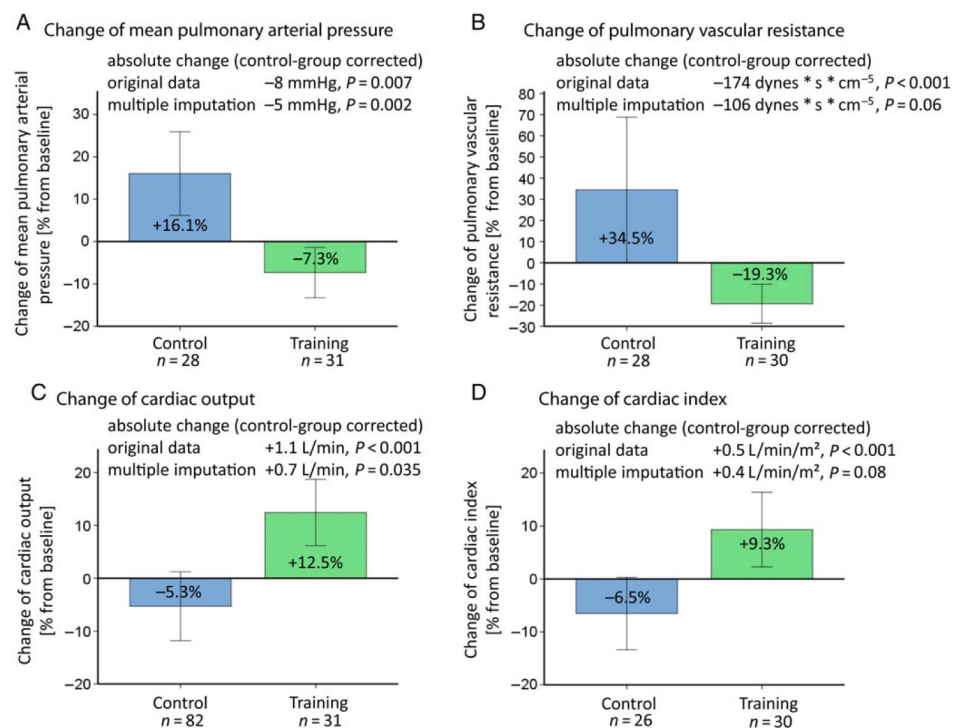


Figure 3 Secondary endpoints: haemodynamic function. Results from RHC for mean pulmonary arterial pressure (A), pulmonary vascular resistance (B), cardiac output (C) and cardiac index (D) at rest. The graphs depict the change of each parameter in per cent from baseline to 15 weeks after exercise training/no training. The mean changes of the training group, compared with baseline and control, as absolute values are given at the top of each graph with corresponding P -values of the ANCOVA for original data and multiple imputations. The bars are representing two times standard error.

Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial

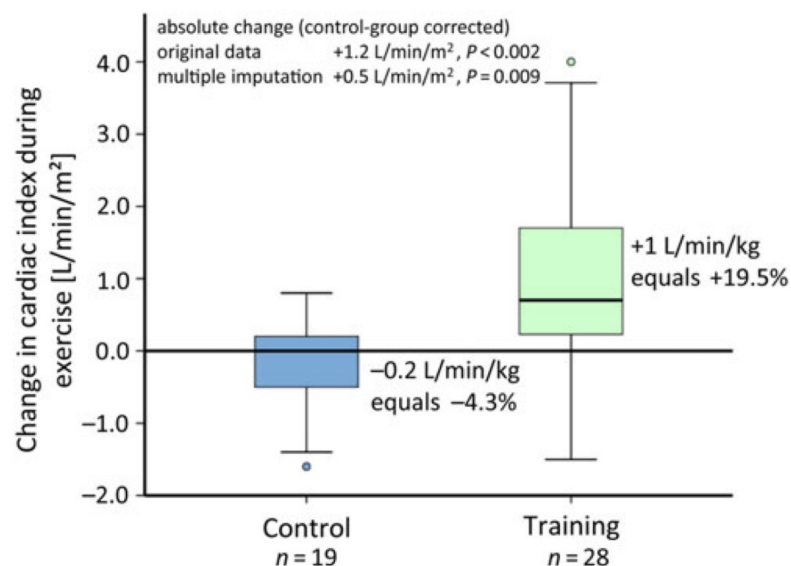


Figure 4 Haemodynamics during exercise. The distribution of absolute changes in CI during exercise ($P < 0.001$) is shown by a boxplot for each group. The training group improved CI by 19.5%, whereas the control group had a decrease of 4.3%. P -values are given for the ANCOVA for original data and multiple imputations.

HP: Efeitos do Treino de Exercício na Função Muscular

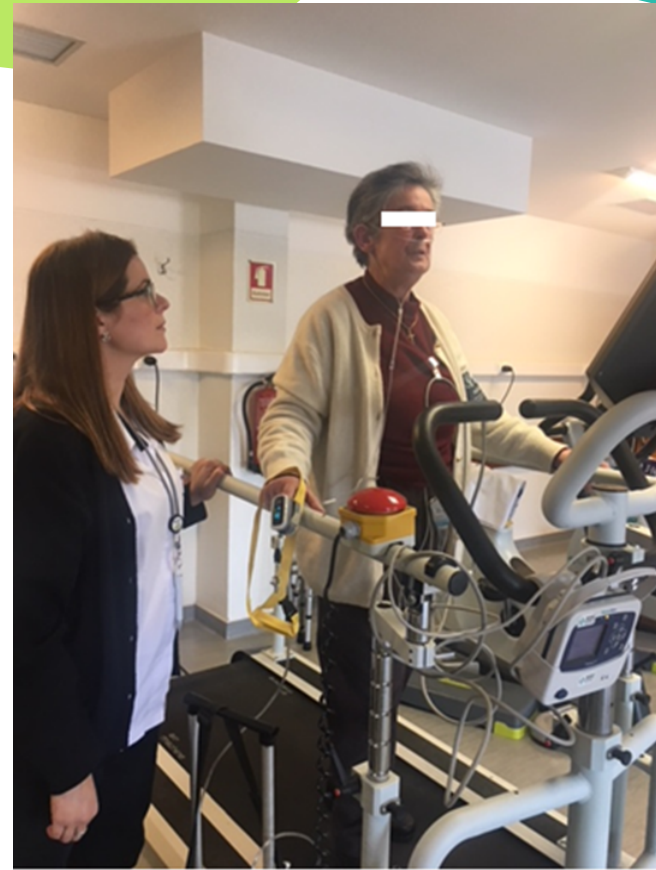
- ◆ Tem sido avaliado o treino do quadricípite e diafragma
- ◆ Dificuldade de análise dos resultados: amostras limitadas e padrões indefinidos
- ◆ Necessidade de estudos multicêntricos

HP: a Função Muscular

Potus et al. (2014) [55]	Peripheral (M. quadriceps)	40 20/20 ⁺	PAH (16 IPA, 4 HPAH)	-	↓: Quadriceps endurance	↓: ERK activity, capillary density, miR-126, RA ≈: CSA, fibre type I/II ratio, VEGF, VEGFR2 ↑: SPRED-1
Manders et al. (2015) [57]	Peripheral (M. quadriceps)	19 11/8 ⁺	IPAH	-	<i>Single muscle fibres:</i> ↓: Maximal tension, # attached cross-bridges during activation ≈: Fraction strongly bound cross-bridges, force per cross-bridge, calcium sensitivity ↑: Passive stiffness	-
Manders et al. (2016) [51]	Respiratory (diaphragm)	28 13/15 ⁺	CTEPH	-	<i>Single muscle fibres:</i> <i>Slow-twitch fibres:</i> ↓: Maximal tension, # attached cross-bridges during activation <i>Fast twitch fibres:</i> ↓: Calcium sensitivity, sub-maximal tension ≈: Force per cross-bridge	↓: MHC concentration (slow-twitch fibres) ≈: CSA

Reabilitação

Fortalecimento dos músculos respiratórios; Treino aeróbio em passadeira



Reabilitação

Treino aeróbio em cicloergómetro; Fortalecimento muscular



The pilot observational study of the impact of rehabilitation in patients with pulmonary hypertension - the first centre in our country A)

Introduction: Pulmonary hypertension (PH) is a rare cardio-pulmonary disorder that is caused by unusually high pulmonary artery pressure in various clinical conditions. Exercise was limited in this clinical entity for many years due to concerns of right heart failure aggravation. Recently however, the European Society of Cardiology guidelines has recommended supervised exercise training as an addition to PH therapy.

Purpose: To evaluate the impact of cardiorespiratory training, including sessions of aerobic, resistance and breathing exercises on functional and psychological outcomes.

Methods: This pilot observational study was held at the PH outpatient section of the Cardiac Rehabilitation Centre consisting of 12 weeks of progressive physical exercise on 28 patients above the age of 18 years diagnosed with PH belonging to WHO functional classes II and III of which 17 patients met the study criteria. The study comprised of three phases of assessment: before the commencement of the rehabilitation program (T0/ baseline evaluation), at the end of the program (T1) and at 3 months after completing the program (T2).

The multiple primary endpoints were the 6-minute walk test (6MWT), Timed Up and Go test (TUG), Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques test (FICSIT- 4), upper and lower limb muscle strength, inspiratory volumes, International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), withstanding of distances using cycle ergometer and treadmill walking exercises, N-terminal portion of the type B natriuretic peptide (NT-proBNP) value, levels of pulmonary systolic arterial pressure (PSAP) and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).

The pilot observational study of the impact of rehabilitation in patients with pulmonary hypertension - the first centre in our country B)

Results: Pre- and post-rehabilitation observed a statistically significant mean increase of 59.9 meters ($p = 0.006$) in 6MWT in addition to a mean increase of TUG at 8.7 seconds (SD 3.2) and 7.2 seconds (SD 3.6) respectively concluding that patients could get up on their feet faster by 1.5 seconds ($p = 0.04$). Baseline FICSIT of 22.5 (SD 5.8) increased to 25.4 points (SD 3.2, $p = 0.017$) at T1. Muscular forces of the upper limbs (arm curls) reported a mean value 16.1 (SD 4.5) at baseline and 19.8 (SD 3.8, $p = 0.000$) at T1 and lower limbs (leg curls) showed similar results with 14.6 (SD 5.8) and 18.5 (SD 4.4, $p = 0.001$). Change in bicycle distance had positively reported a mean increase in distance from 5.6 km (SD 2.6) to 9.8 km (SD 1.7, $p = 0.007$) prior and after rehabilitation. Furthermore, the difference of distance from baseline walking treadmill distance to T1 registered a significant mean increase of 484.7 m ($p = 0.07$) with a mean velocity of 2.6 km/h (SD 0.8) to 1.3 km/h ($p = 0.007$). Inspiratory volumes observed a slight rise from 1.7 L (SD 1.1) to 2.0 L (SD 1.3, $p = 0.003$). Baseline IPAQ mean value of 680.4 (SD 659.1) noted an increase of 1578.2 (SD 1021.7, $p = 0.000$) at the end of the program. No changes were seen in the values of NT-proBNP, TAPSE and PSAP. All primary endpoint values reported decreased values at T2.

Conclusion: Cardiorespiratory training significantly improves functional and psychological outcomes on PH patients. Evaluation at three months after program completion had decreased values in the absence of physical training. Stagnant values of NT-proBNP, TAPSE and PSAP indicated that the level of cardiac structures was not influenced by the presence of exercise.

Reabilitação

Alongamentos; Sessões de educação para a saúde



Reabilitação

Sessão terapêutica no jardim do hospital



Reabilitação cardíaca na hipertensão pulmonar - ganho terapêutico incremental? Conclusões (I)

- ✓ Os Programas de Reabilitação efetuados sob supervisão de médicos especializados em HP e profissionais de reabilitação em doentes com HP e estáveis em terapêutica médica são seguros.
- ✓ Um conjunto de estudos demonstraram melhorar a capacidade ao exercício, a função muscular, a qualidade de vida e possivelmente a função ventricular direita e a hemodinâmica pulmonar.
- ✓ Diversos estudos a nível molecular demonstraram a redução da inflamação e da proliferação celular.
- ✓ Não há evidência direta do impacto da reabilitação na sobrevida dos doentes com HP, mas há estudos que sugerem um benefício em parâmetros com valor prognóstico.

Reabilitação cardíaca na hipertensão pulmonar - ganho terapêutico incremental? Conclusões (II)

- ✓ No entanto, a HP é uma doença rara e na avaliação destes programas pode haver enviesamento dos resultados e dificuldade na sua validação.
- ✓ São necessários estudos randomizados e controlados para confirmar a melhoria clínica e a redução da morbilidade e mortalidade nestes doentes e o impacto do treino de exercício nos diversos perfis de HP.
- ✓ Os programas de reabilitação cardíaca na HP são efetivos, seguros e com boa relação custo-benefício. Devem ser implementados programas especializados de reabilitação cardíaca para os doentes com HP.