

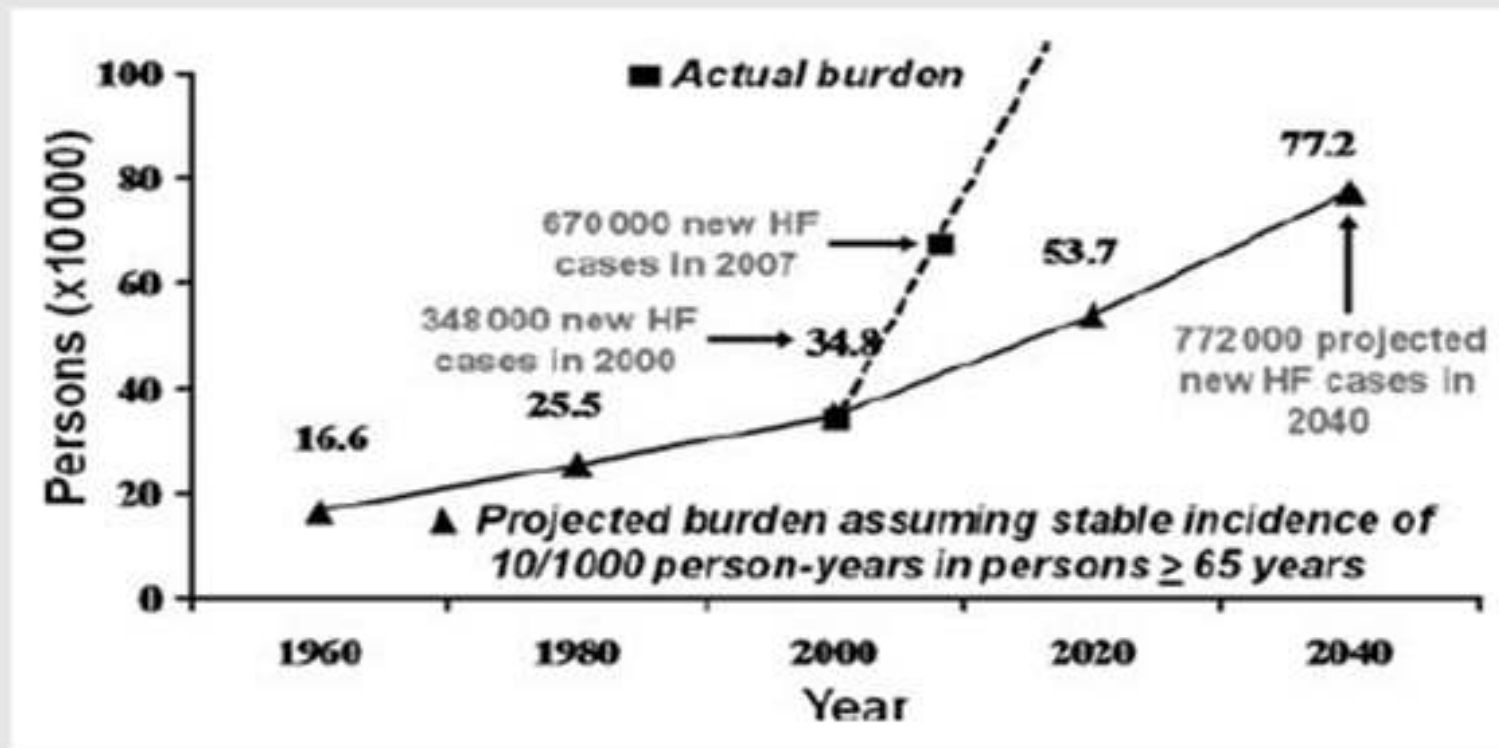
# Desafios terapêuticos na IC com fracção de ejeção preservada ou como lidar com uma realidade difícil

**Brenda Moura**

*Serviço de Cardiologia*

*Hospital Militar D.Pedro V - Porto*

# Epidemiologia ICFEP



**Figure 1** Burden of heart failure. The actual annual incidence of heart failure reported in the USA (squares and dotted line) exceeded the projected annual incidence (triangles and solid

# Epidemiologia ICFEP

- Prevalência da IC crescente nos últimos anos
- Prevalência relativa crescente da ICFEP ( 38-54% de 1987-2001)
- Sobrevida permanece semelhante  
( na ICDVE a sobrevida tem vindo a melhorar)

# Epidemiologia ICFEP

## Características dos dts com ICFEP

- Mais frequentemente do sexo feminino, mais idosos
- HTA, obesidade
- Maior prevalência de FA
- Menor prevalência de dç coronária
- Alta prevalência de comorbilidades

# Prognóstico ICFEP

## ICDVE vs ICFEP (Avaliação às 12 s. após internamento por IC)

- Readmissões por IC: 22% vs. 21% (p-ns)
- CI NYHA III e IV: 25% vs. 24% (p-ns)
- Mortalidade: 12% vs. 10% ( p<0.05)

# Prognóstico ICFEP

## ICDVE vs ICFEP (Avaliação longo prazo)

- Estudos epidemiológicos - mortalidade semelhante
- Meta-análise 2009 RCT- mortalidade na ICFEP 50% da ICDFVE

# Goals of HF treatment

## ■ Prevention

- of HF occurrence
- of HF progression

## ■ ↓ morbidity (Hospital admissions)

## ■ ↓ mortality

# Results of treatment

## DHF vs SHF

	DHF	SHF
<b><u>Prevention</u></b> of HF progression <i>(remodeling)</i>	ARBs, ACEIs, CCBs <i>(LVH)</i>	NH blockade Devices
↓ <b><u>morbidity</u></b> <i>(hospital admissions)</i>		
↓ <b><u>mortality</u></b>		



# Terapêutica - IECA

## **PEP-CHF** (*Perindopril for Elderly People With Chronic Heart Failure*)

- 850 dts, ECO sug. de disfunção diastólica, hospitalização CV prévia
- perindopril ou placebo, follow-up 2 A
- idade média - 76 anos, 55% mulheres

# Terapêutica - IECA

## **PEP-CHF** (*Perindopril for Elderly People With Chronic Heart Failure*)

- **Melhoria da classe funcional**
- **Sem redução internamentos**
- **Sem redução da mortalidade**

# Terapêutica - IECA

***PEP-CHF*** análise à posteriori, no final do 1º ano

- diminuição dos internamentos por insuficiência cardíaca
- melhoria da classe funcional

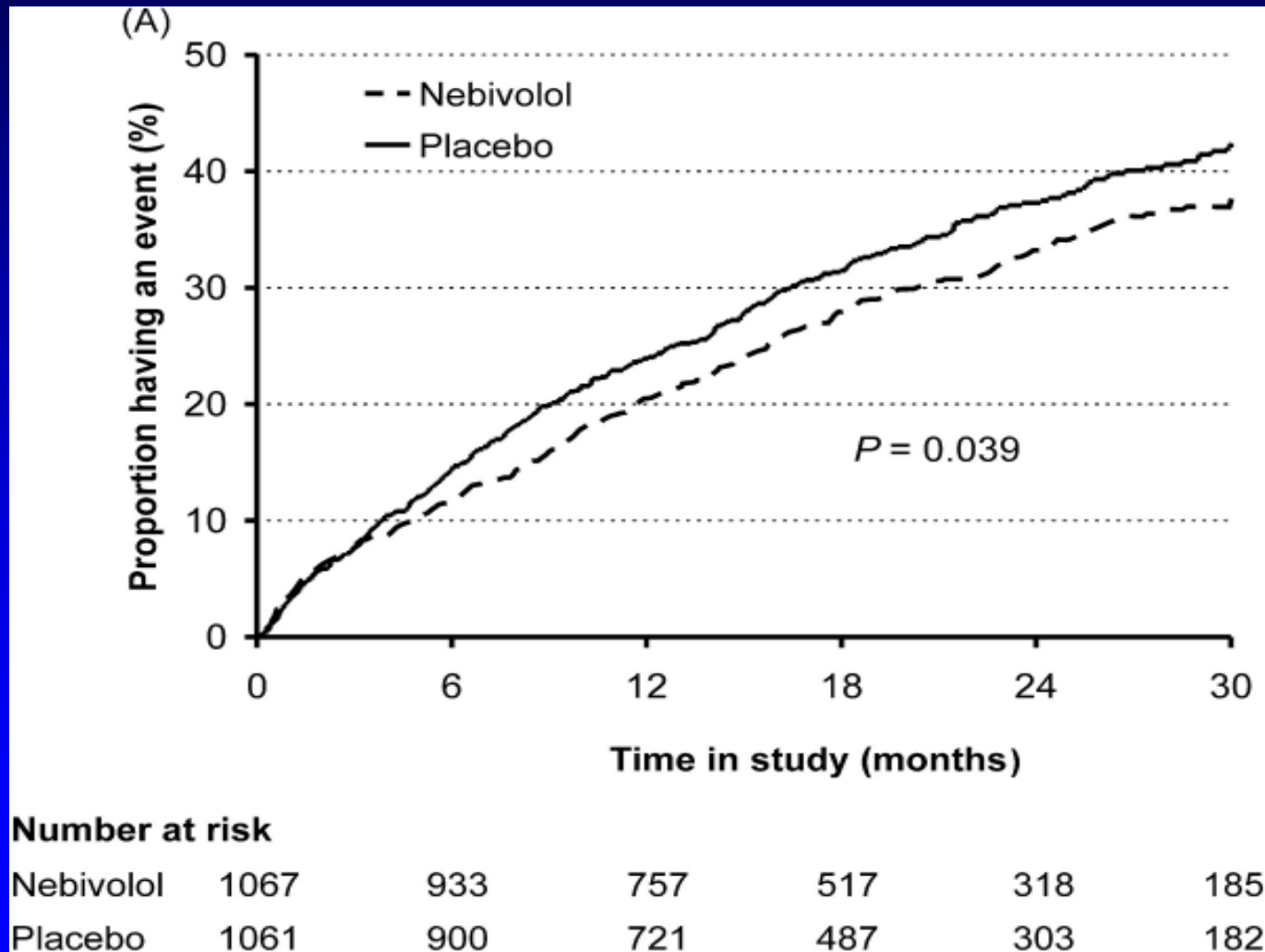
# Terapêutica - BB

## **SENIORS** (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure*)

- 2128 pts, ant. de IC ou FE < 35%
- Nebivolol ou placebo, follow-up 21 meses
- idade média - 76 anos
- 37% mulheres

# Terapêutica - BB

**SENIORS**



# Terapêutica - BB

## *SENIORS*

- death or CV admission nebivolol -31.1%  
placebo group - 35.3% ( P=0.039)
- HR pts with LVEF < 35% vs LVEF >35% (P=0.42 – ns)

# Terapêutica - ARA

***CHARM- preserved*** (Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial )

- 3023 pts, LVEF > 40%,
- NYHA class II-IV, ou hospitalização IC prévia
- Candesartan ou placebo, follow-up 3 anos
- 40% mulheres

# Terapêutica - ARA

## *CHARM- preserved*

- CV death or admission for CHF ( p-ns )
- Cardiovascular death ( p-ns )
- Admission for CHF - candesartan vs placebo  
( p=0.017)



# Terapêutica - ARA

**I-PRESERVE** (*Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study*)

- 4128 dts, >60 anos, FE  $\geq$ 45%, IC CI II-III-IV
- Irbesartan ou placebo
- seguimento de 49 meses,
- 60% sexo feminino

# Terapêutica - ARA

## *I-PRESERVE*

- Sem redução do endpoint primário – Mortalidade e internamento CV
- Sem redução dos endpoints secundários – Morte ou internamento por IC, mortalidade global, qualidade de vida

# Results of treatment

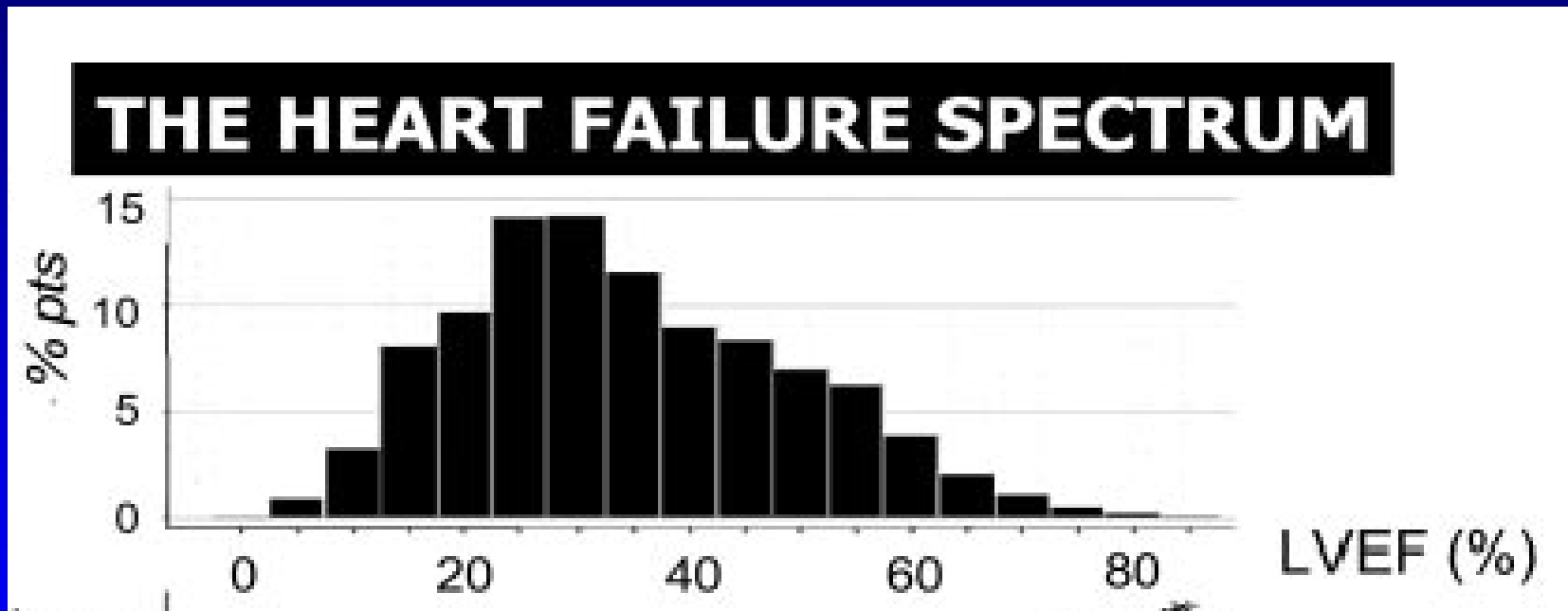
## DHF vs SHF

	DHF	SHF
<b><u>Prevention</u></b> of HF progression <i>(remodeling)</i>	ARBs, ACEIs, CCBs <i>(LVH)</i>	NH blockade Devices
↓ <b><u>morbidity</u></b> <i>(hospital admissions)</i>	ACEIs, ARBs, BBs <i>PEP-CHF, CHARM-preserve, SENIORS</i>	NH blockade Devices
↓ <b><u>mortality</u></b>	<b>NO</b>	NH blockade Devices

**Porquê ?**

# Analyses of HF over the whole range of LVEF

No support for the existence of 2 diseases



# **Systolic *and* Diastolic HF**

## **Origins and limitations of a concept**

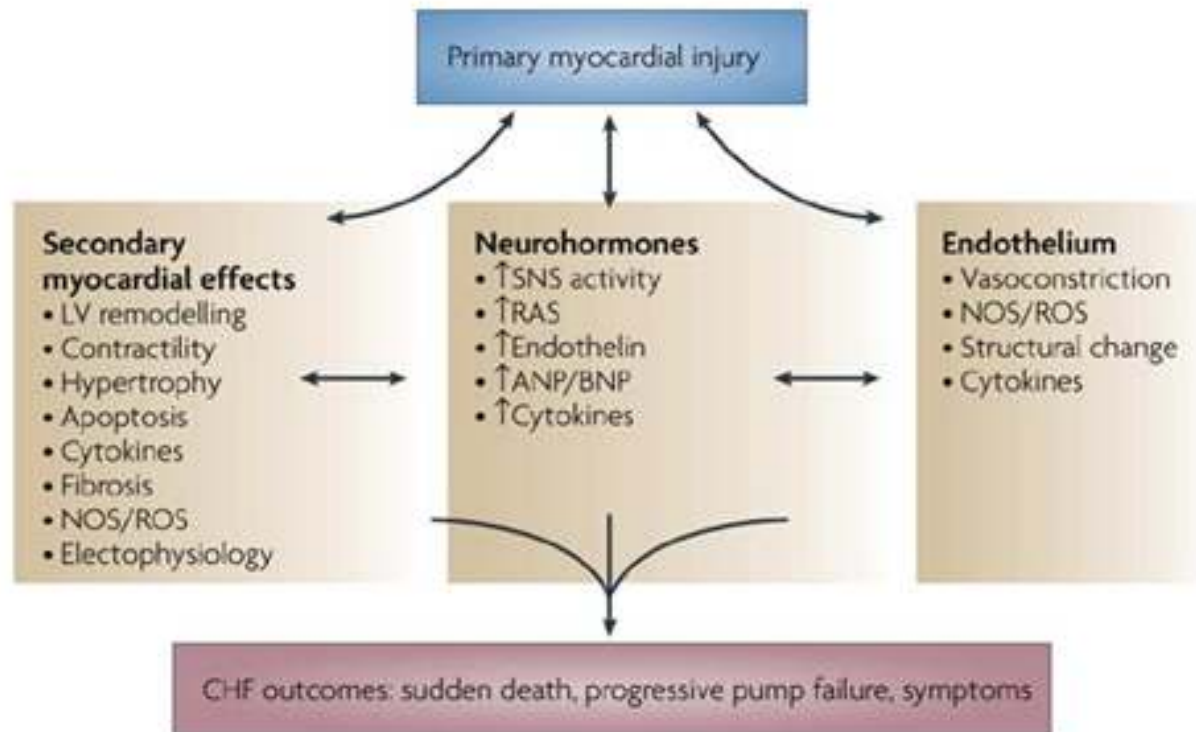
**However, the distribution of LVEF in HF is unimodal.**

**Any cutoff for LVEF to subdivide HF into 2  
hypothetically distinct entities is thus arbitrary.**

# **Systolic *and* Diastolic HF**

## **Origins and limitations of a concept**

**“ the rationale to subdivide patients into 2 groups, according to a cutoff value of LVEF, was based on a prior evidence that mortality increased linearly for LVEF < 45%”**



Nature Reviews | Drug Discovery

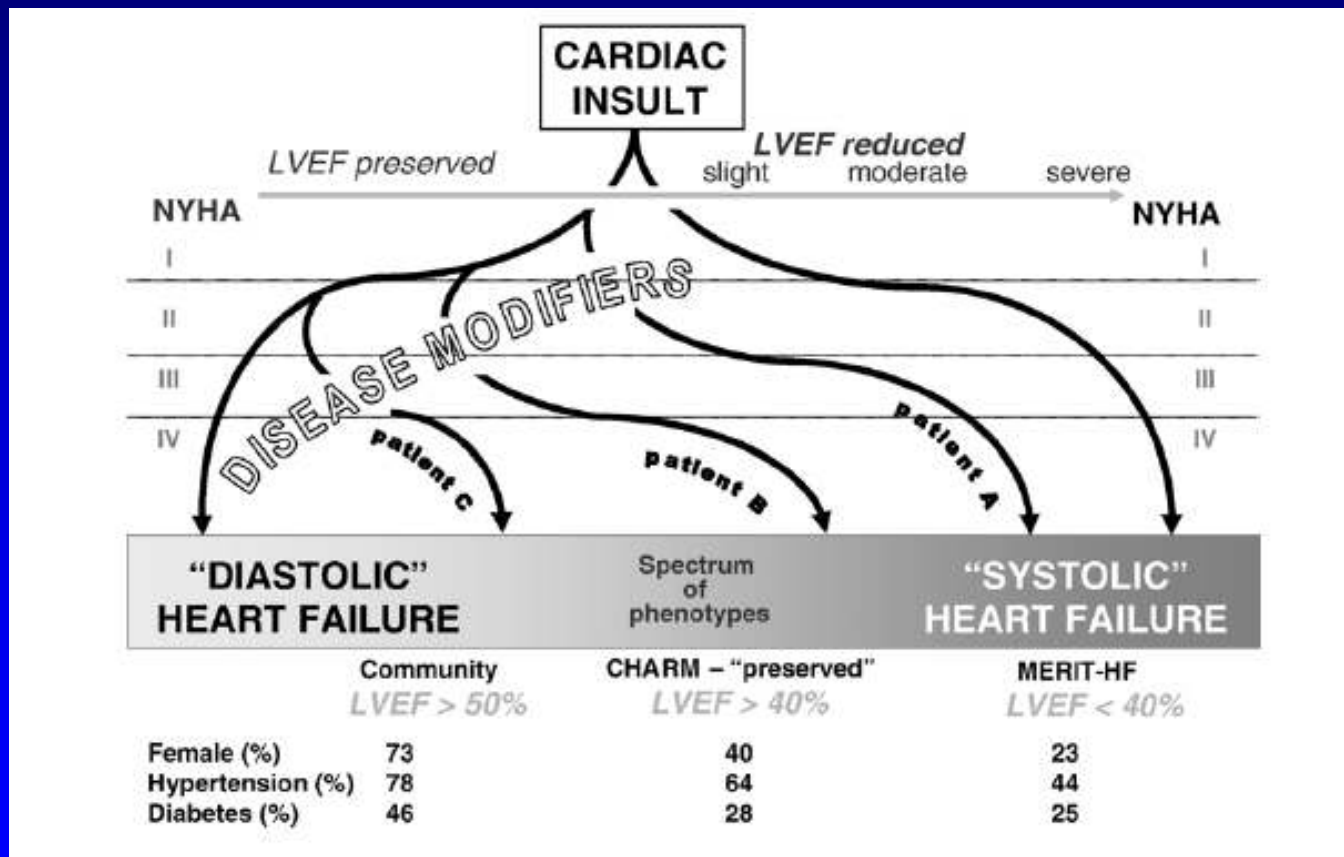
Kaye and Krum *Nature Reviews Drug Discovery* 6, 127–139 (February 2007) | doi:10.1038/nrd2219



# The Phenotype paradigm of CHF

CHF a disease - Risk Factors the modifiers - DHF and SHF the phenotypes

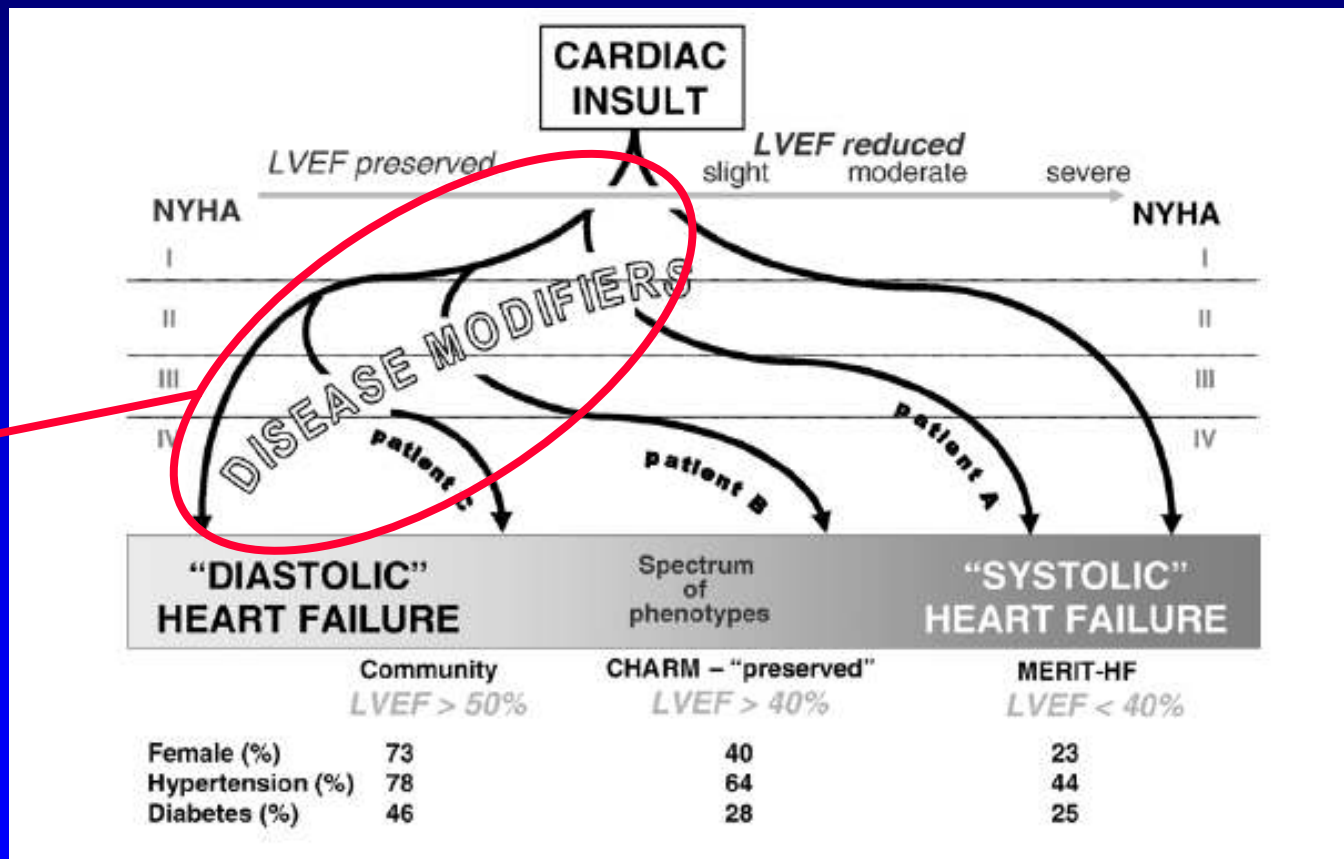
Keulenaer GW and Brutsaert DL



# The Phenotype paradigm of CHF

CHF a disease - Risk Factors the modifiers - DHF and SHF the phenotypes

Keulenaer GW and Brutsaert DL



Gender, age  
HTN  
DM, obesity,  
dyslipidemia,  
etc

# ICDVE e ICFEP

## Alterações moleculares e celulares

Maior diâmetro dos miócitos da ICFEP

Maior densidade de miofibrilhas

Excesso de colagénio ( síntese  $\uparrow$ , degradação  $\downarrow$ ) e  $>$  ratio col.I/III

Aumento do nº de células inflamatórias (TGF- $\beta$ )

Transdiferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos

# ICFEP- mecanismos

- **Disfunção diastólica**

# Disfunção diastólica

## Determinantes do relaxamento VE:

### Cardiomiócitos

- **Captação do cálcio intracelular para o reticulo sarcoplasmático**  
( dependente da sarcoplasma/reticulo endoplasmatico cálcio ATPase tipo 2 e da sua proteina reguladora o fosfolambam)
- **Miofibrilhas- NO – mediador a jusante, cGMP, reduz a sensibilidade ao cálcio, facilitando o desacoplamento**
- **Alt. Isoforma, oxidação ou fosforilação da titina**

# Disfunção diastólica

## Determinantes da distensibilidade do VE:

- **Matriz extracelular – Colagénio total, col. tipo I/tipo III, grau de cross-linking. ( por aumento da produção e ↓ degradação da ECM por downregulation das MMPs e upregulation das TIMPs)**

# ICFEP- mecanismos

- **Disfunção diastólica**
- **Disfunção sistólica em repouso e exacerbada com o esforço**

# Disfunção sistólica

Regional systolic properties such as

- midwall fractional shortening and
- long axis shortening extent and rate

are abnormal in some patients (less than 50 %) with DHF



# Disfunção sistólica

The prevalence of systolic and diastolic dyssynchrony in patients with DHF was assessed in two observational series. However, whether or not dyssynchrony is an important contributor to the pathophysiology of DHF remains uncertain

# ICFEP- mecanismos

- **Disfunção diastólica**
- **Disfunção sistólica em repouso e exacerbada com o esforço**
- **Alteração do acoplamento ventrículo-vascular**
- **Alteração da vasodilatação induzida pelo exercício**
- **Incompetência cronotrópica**

# Acoplamento ventriculo-arterial e disfunção vascular

- **Redução da distensibilidade aórtica associada a diminuição da capacidade de esforço**
- **Rigidez ventriculo-arterial leva a aumento da labilidade tensional**
- **Vasodilatação sistêmica atenuada com o exercício, diminuindo o aporte de sangue aos músculos esqueléticos**

# Incompetência cronotrópica e disfunção da reserva cardiovascular

**Exercício – aumento de débito à custa de aumentos integrados de retorno venoso, contractilidade, FC e vasodilatação periférica.**

**↓ Reserva diastólica- aumentos de preload acarretam significativos aumentos de pressão de enchimento**

**↓ Reserva sistólica- incapacidade de melhorar a FVE durante o exercício**

**↓ Reserva cronotrópica- reduzida quando comparada com indivíduos saudáveis do mesmo escalão etário**

# ICFEP e ICDVE

## Comum

- **Apresentação clínica**
  - **Prevalência semelhante**
  - **Alguns mecanismos fisiopatológicos**

## Diferentes

- **Alt. Moleculares e celulares**
- **Diversos mecanismos envolvidos na ICFEP**
- **Resposta à terapêutica**

# Diagnóstico de ICFEP

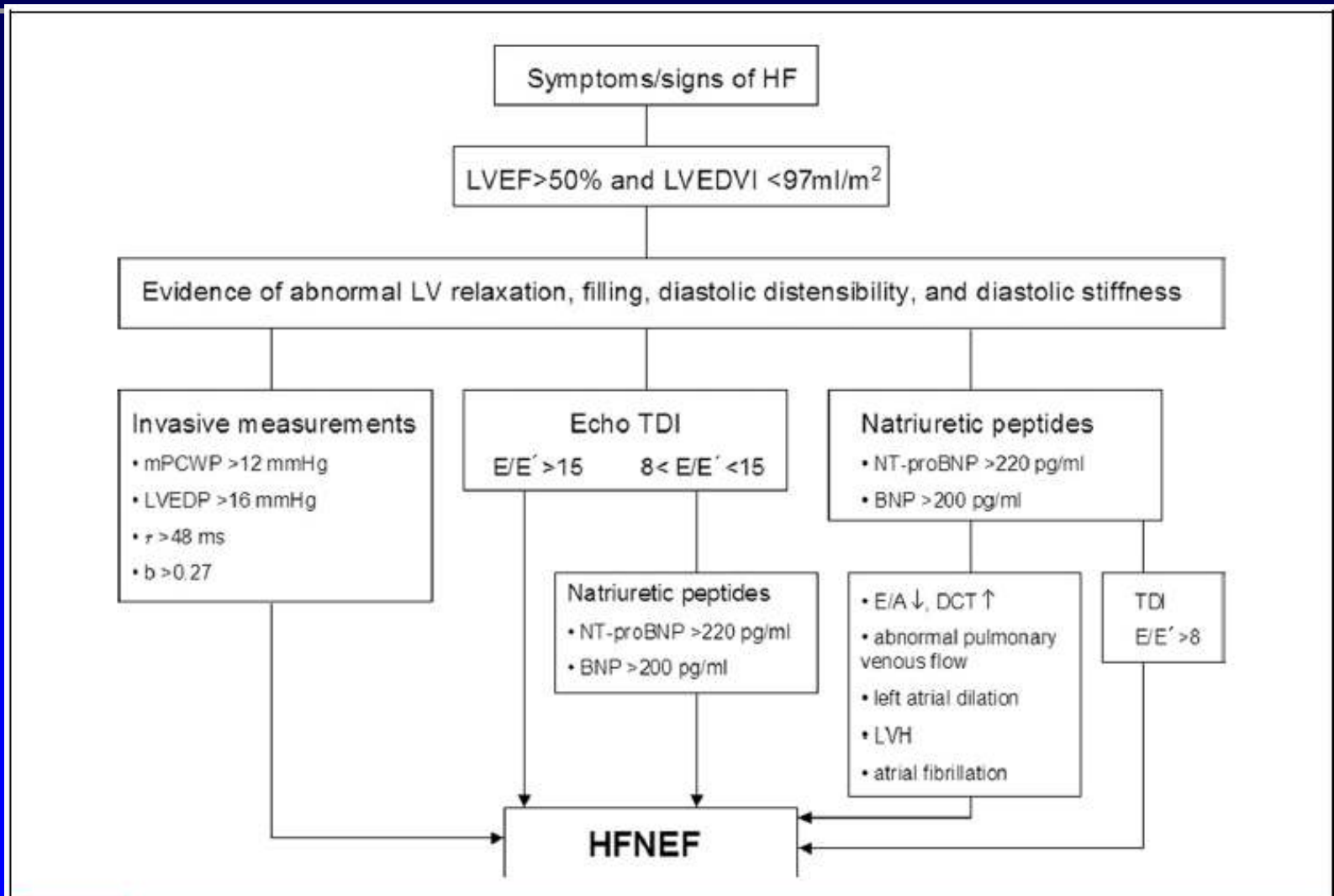


Figure 3

Principles of the Algorithm Proposed for the Diagnosis of HFNEF by the Working Group of the European Society of Cardiology

# Terapêutica - IECA

## **PEP-CHF** (*Perindopril for Elderly People With Chronic Heart Failure*)

- idade média - 76 anos
- Disfunção diastólica por Doppler ( não tecidular)

# Terapêutica - ARA

***CHARM- preserved*** (Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial )

- Sub-estudo de ECO- evidência de disfunção diastólica em 67% dos doentes



# Terapêutica - ARA

## ***I-PRESERVE*** (Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study)

- Dispneia de outras etiologias - 41% dos doentes BMI  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>
- Ausência de IC- percentil 25 do NT-proBNP -139-131 pg/ml  
( irbesartan vs. placebo)
- Alta percentagem de descontinuação do fármaco -33%
- N° elevado de doentes a fazer outros ant. SRAA

# Mortalidade

## Causas de morte na ICFEP

- Mayo Clinic report - 2008- aprox. 50% devida a causas não cardíacas e tendência a aumentar na ultima década
- CRT- 60-70% de mortalidade cardiovascular

**ICDFVE - maior % de mort. cardiovascular vs. ICFEP**

# Tratamento da ICFEP

- Que perspectivas?

# Terapêutica da ICFEP- HVE, fibrose, diástole

**Table 3**

Substances Evaluated for the Treatment of Patients With HFNEF in Completed but Unpublished or Ongoing Clinical Studies (According to NIH Clinical Trials Registry\*)

Substance	Drug Class	Postulated Targets
Valsartan	Angiotensin-receptor blocker	RAAS, blood pressure, LVH, LV relaxation
Aliskiren	Selective renin inhibitor	RAAS, blood pressure, LVH, LV relaxation
Spironolactone	Aldosterone antagonist	Collagen turnover, LV relaxation and stiffness
Eplerenone	Aldosterone antagonist	Collagen turnover, LV relaxation and stiffness, endothelial dysfunction
Sitaxsentan	Endothelin receptor A antagonist	Blood pressure, LVH
Alagebrium	Advanced glycation end products cross-links breaker	Advanced glycation end products, LV relaxation and stiffness
Atorvastatin	Statin	Collagen turnover, LV relaxation and stiffness, vascular function
Sildenafil	Phosphodiesterase-5 inhibitor	LVH, LV stiffness, vascular stiffness
Exenatide	Glucagon-like peptide-1 receptor antagonist	Aortic stiffness, LV stiffness
Ranolazine	Inhibitor of the slowly inactivating component of the cardiac Sodium current (late $I_{Na}$ channel)	Intracellular calcium, LV relaxation
Ivabradine	Inhibitor of the "funny" channel ( $I_f$ channel)	Heart rate, duration of diastole

\*National Institutes of Health (NIH) Clinical Trials Registry (78).

RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system; other abbreviations as in Table 1.

List Results

[Refine Search](#)

[Results by Topic](#)

[Results on Map](#)

[Search Details](#)

Found 21 studies with search of: heart failure | preserved ejection fraction

[Hide studies that are not seeking new volunteers.](#)

Rank	Status	Study
1	Recruiting	<a href="#">Classification of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction</a> Conditions: Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; Diastolic Heart Failure Intervention:
2	Recruiting	<a href="#">Perhexiline Therapy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Syndrome</a> Condition: Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Interventions: Drug: Perhexiline; Drug: Placebo
3	Completed	<a href="#">Ventricular-Vascular Coupling in Heart Failure</a> Condition: Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Interventions: Procedure: arterial tonometry; Procedure: echocardiography
4	Not yet recruiting	<a href="#">The Impact of Exercise Training on Functional Capacity in Heart Failure</a> Condition: Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Intervention: Behavioral Exercise training
5	Recruiting	<a href="#">Energetic Abnormalities in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction</a> Condition: Heart Failure, Diastolic Intervention:
6	Recruiting	<a href="#">Prospective Study of Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction</a> Conditions: Congestive Heart Failure; Left Ventricular Ejection Fraction; Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Intervention:
7	Not yet recruiting	<a href="#">Karolinska-Rennes (KaRen) Prospective Study of Exercise Stress Echocardiography in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction</a> Condition: Heart Failure Intervention:
8	Recruiting	<a href="#">Physiological Effects of Grape Seed Extract in Diastolic Heart Failure</a> Conditions: Diastolic Heart Failure; Hypertensive Heart Disease; Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; Hypertension; Oxidative Stress Intervention: Drug: grape seed extract (MegaNatural BP, Polyphenolics, Inc.)
9	Completed	<a href="#">Assessment of Cardiac Functional Reserve in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HF-PEF)</a> Condition: Heart Failure Intervention:

# Disfunção diastólica

## Determinantes do relaxamento VE:

- **Cardiomiócitos- Captação do cálcio intracelular para o retículo sarcoplasmático ( dependente da sarcoplasma/reticulo endoplasmatico cálcio ATPase tipo 2 que está reduzida, e da sua proteína reguladora o fosfolambam)**
  - transf. gene**
  - inj. de adenovirus com fosfolambam modificado**

# Terapêutica - Antag. Recep. da aldosterona

**TOPCAT (NHBLI)** *(Trial of aldosterone antagonist therapy in adults with preserved ejection fraction congestive HF)*

- IC com FVEP, 4500 dts
- Randomizados para espironolactona ou placebo
- Endpoint- red. de mortalidade, internamento por IC
- Aguardam-se resultados para 2013

# Terapêutica

## Guidelines

- **Diuréticos – controlar a retenção de água e sódio, e aliviar dispneia e edemas**
- **Tratamento adequado da HTA**
- **Tratamento adequado da isquemia do miocárdio**
- **Controle da FC nos doentes com fibrilhação auricular**





## Heart failure with preserved ejection fraction—a growing epidemic or ‘The Emperor’s New Clothes?’

Burkert Pieske\*

Department of Cardiology, Medical University Graz, Auenbruggerplatz 15, 8010 Graz, Austria

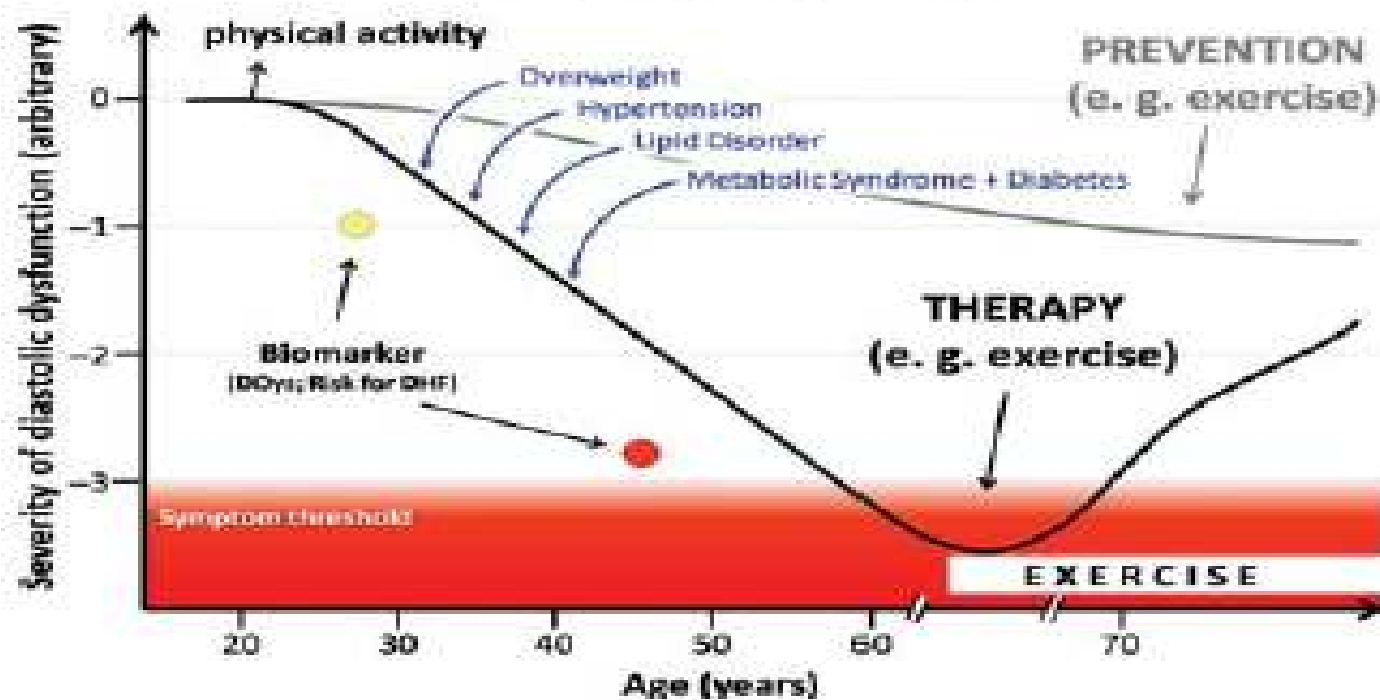
“Almost all of the aspects of this syndrome remain in dispute”

“HFNEF, the smallest common denominator indicating that we do not understand the pathophysiology of the disease”

“Important algorithms but chronotropic incompetence and pulmonary hypertension still not incorporated”

“stress tests appear logical, and are reportedly abnormal”

## Evolution, Prevention and Therapy of Diastolic Heart Failure



**Figure 1** Physical inactivity, overweight and dependent risk factors may underlie accelerated, unhealthy cardiovascular ageing that starts in childhood and potentially results in HFPEF. Physical activity may therefore evolve as a major preventive (and potentially therapeutic) modality.

# Conclusões

- **Classificação da ICFEP**
- **Crítérios de diagnóstico fundamentais**
- **Ainda há expectativas para fármacos actuando no SRAA**
- **Poderão surgir terapêuticas orientadas para outras alterações presentes nestes doentes**

# ICFEVEP

## Diversos mecanismos “não-diastólicos”

- expansão de volume
- capacitância venosa alterada
- índices de stiffness ventricular e vascular aumentados
- Incompetência cronotrópica

# Terapêutica

## Guidelines

**“nenhum tratamento mostrou até à data, de forma convincente, reduzir a morbilidade e mortalidade dos doentes com IC FVEP”**

# Terapêutica

## Guidelines

### HTA em dts com ICFVEP

- Tratamento agressivo da HTA ( frequentemente necessitando de vários fármacos)
- IECA e ARA deverão ser considerados os fármacos de 1ª linha

# ICFVEP - Gaps in evidence

- Qual o papel dos pept. natriuréticos no diagnóstico da ICFVEP?
- Quais os fármacos que reduzem a morbidade e mortalidade na ICFVEP?
- A reconversão a ritmo sinusal na ICFVEP diminui a morbidade e mortalidade?
- Os programas de IC diminuem a morbidade e mortalidade da ICFEVP?

# Resumo

## ICFVEP

- Dispneia, edemas
- HTA, DM
- Dç coronária
- Fibrilhação auricular

## Tratamento ?



# Resumo

## ICFVEP

- Dispneia, edemas
- HTA, DM
- Dç coronária
- Fibrilhação auricular

## Tratamento ?

- Diuréticos
- IECA, ARA
- BB
- Digoxina

# Resumo

## ICFVEP

- Dispneia, edemas
- HTA, DM
- Dç coronária
- Fibrilhação auricular

## Tratamento ?

- Espironolactona ?

# Alagebrium: Effects in Reversing Cardiac Pathology

↓ arterial stiffness

↓ left ventricular stiffness

↑ end diastolic volume

↑ diastolic compliance

↑ stroke volume

↑ fractional shortening

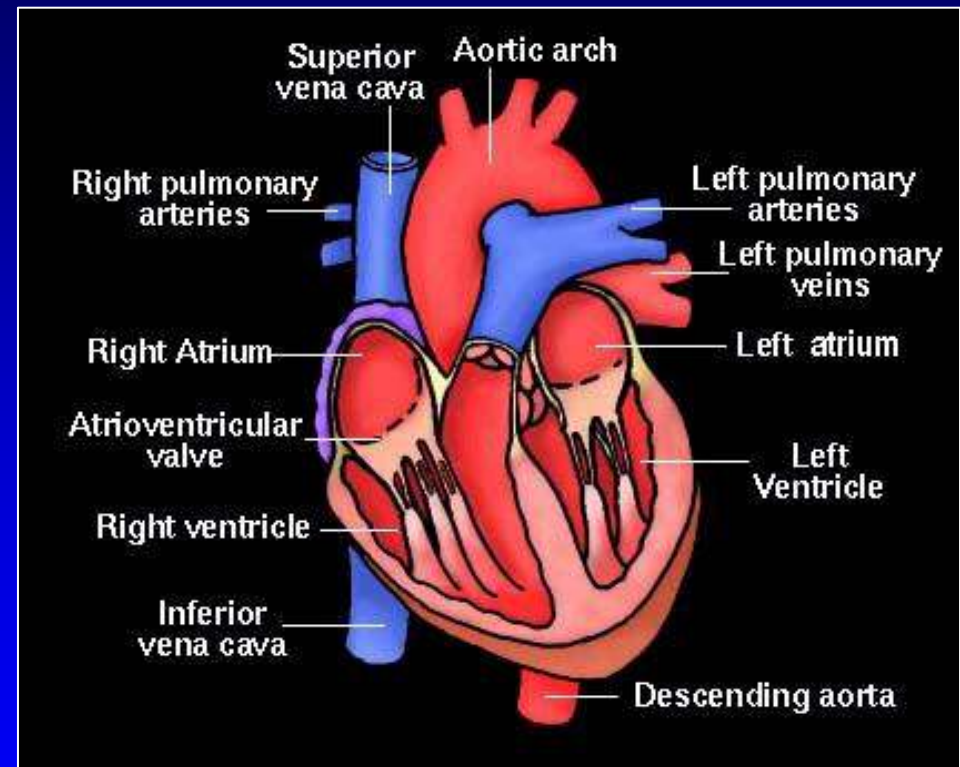
↓ pulse wave velocity

Prevents increase in cardiac

A.G.E.s, BNP, CTGF, collagen III

Restoration of collagen solubility

Optimized ventriculo-vascular coupling



# Prognóstico ICFVEP

- **Dados do NHANES – quando ajustado para idade e outros factores - melhor prognóstico do que ICDVE**
- **Em estudos recentes mostrou ser semelhante ao da ICDVE**

# Epidemiologia

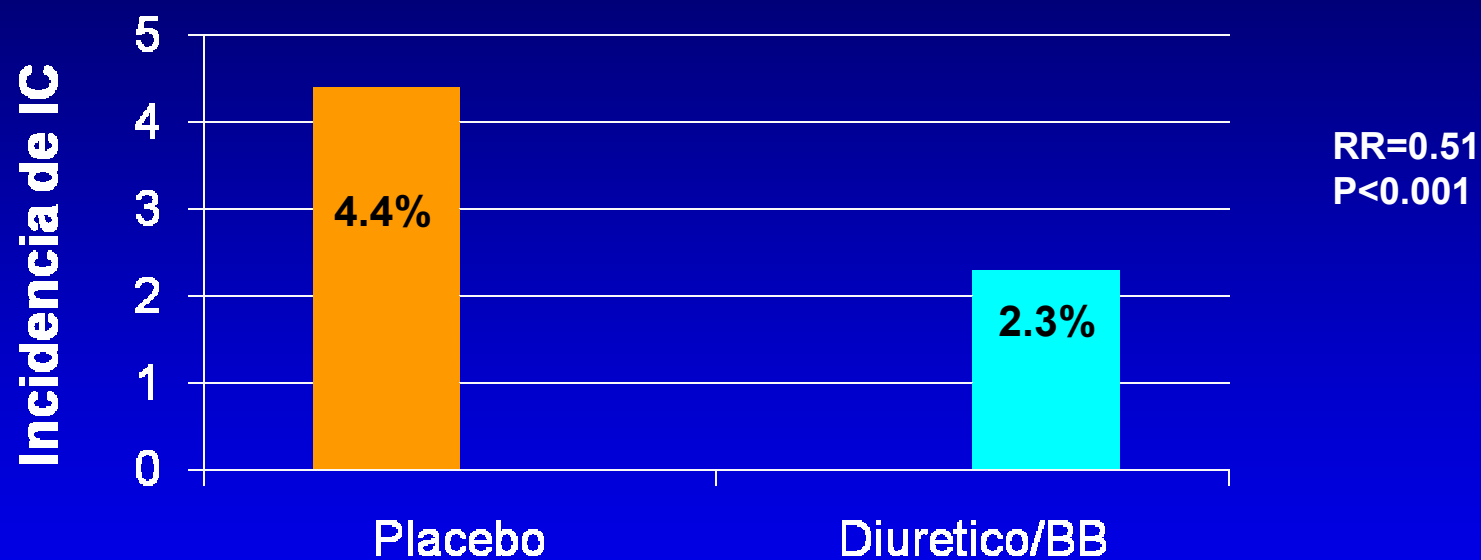
- **Prevalência relativa crescente ( 38-54% de 1987-2001)**
- **Concomitante aumento na prevalência de HTA, DM, FA**
- **Melhoria da sobrevida dos dts com ICDFVE mas não nos dts com ICFEVEP**

# Terapêutica

## Estudos

- 1. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina**
- 2. Bloqueadores beta**
- 3. Antagonista dos receptores da angiotensina**
- 4. Antagonistas da aldosterona**

# Prevenção da IC no SHEP



Prevenção de IC também demonstrada no HOPE e ALLHAT

# Disfunção sistólica

**Systolic function in DHF** — By definition, the left ventricular ejection fraction (LVEF) is normal or nearly normal in patients with DHF. However, subtle abnormalities, particularly in regional systolic function, are detected in some patients. A full assessment of the global contractile behavior of the ventricle goes beyond the LVEF and includes the combined use of indices that reflect LV systolic performance (eg, stroke work) and contractility (eg, peak (+)  $dP/dt$ , end-systolic elastance, and endocardial stress-shortening relationships). Patients with DHF have no significant change in any of these global measures compared to age and gender matched normal controls [7]. In contrast, regional systolic properties such as midwall fractional shortening and long axis shortening extent and rate are abnormal in some patients (less than 50 percent) with DHF.



The prevalence of systolic and diastolic dyssynchrony in patients with DHF was assessed in two observational series [[43,44](#)]. Using TDI, systolic and diastolic dyssynchrony were noted in 33 to 39 percent and 36 to 58 percent of DHF patients, respectively. This prevalence was similar to that observed in patients with systolic HF. However, whether or not dyssynchrony is an important contributor to the pathophysiology of DHF remains uncertain

# ICFEP

Essencialmente redução das reservas funcionais

- Diastólica
- Sistólica
- Cronotrópica
- Vascular

# Diagnóstico ICFEP

**Necessário satisfazer 3 condições**

- **Sinais ou sintomas de IC**
- **Fracção de ejeção > 50%, LVEDI < 97 ml/m<sup>2</sup>**
- **Evidência de disfunção diastólica ( Doppler, Cat; PN)**

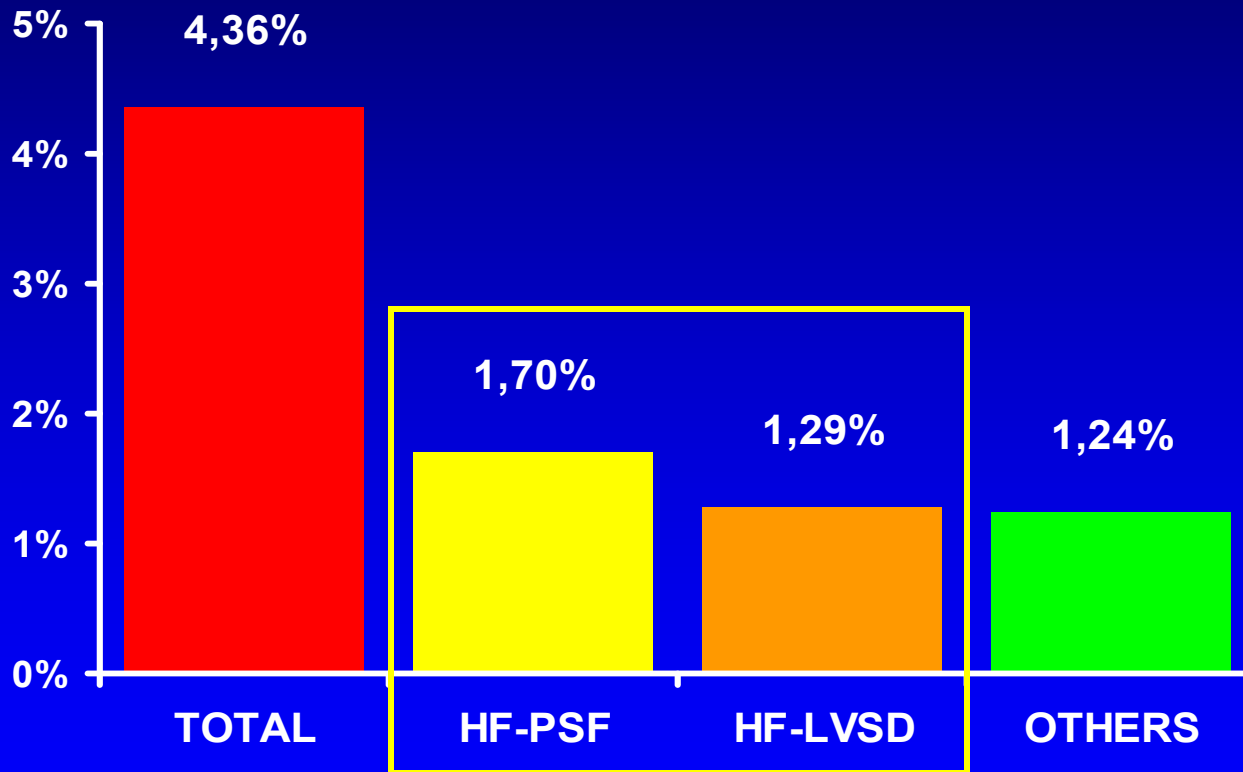
# Epidemiologia ICFEP

- **Aproximadamente 50% dos doentes com IC**
- **Portugal - 260 000 dts com IC**
  - 130 000 dts com ICFEP

# Prevalence

About half of HF patients have DHF

Hogg K, Swedberg K, McMurray JJ, JACC 2004



# Goals of HF treatment

- **Prevention**

- of HF occurrence
- of HF progression

? In HTN Trials

- ↓ morbidity (Hospital admissions)

ARB (CHARM)

BB ? (SENIORS ?)

- ↓ mortality

Statins (1)?

# Systolic *and* Diastolic HF

## Origins and limitations of a concept

“Chronic HF occurs at any level of LVEF.”

Mostly driven by clinical trial design, HF has nevertheless been dichotomized according to LVEF as HF with preserved ejection fraction or HF with reduced ejection fraction”

# The Heart Failure spectrum

