

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Dissertação de Mestrado

Avaliação ecocardiográfica da cardiotoxicidade por adriamicina:  
valor preditivo do índice Tei

Aluno: Alexandre Baldi

Co-orientador: Prof. Luis Eduardo Rohde

Orientadora: Profa. Nadine Clausell

Porto Alegre, maio de 2004

## Agradecimentos

Agradeço a todas as pessoas que, de alguma forma, ajudaram na concretização deste projeto: aos funcionários do Serviço de Métodos Não Invasivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, aos acadêmicos da Faculdade de Medicina da UFRGS, aos profissionais do Serviço de Insuficiência Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (particularmente à enfermeira Eneida Rabelo), à professora (e minha querida tia) Mary Clarisse Bozzetti e, de uma maneira absolutamente especial, a meus orientadores, professores Nadine e Rohde, pela sua atenção, presteza e carinho inestimáveis.

## Sumário

<b>1. Marco Teórico.....</b>	<b>4</b>
Cardiotoxicidade por adriamicina.....	4
Ventriculografia radioisotópica na avaliação da cardiotoxicidade por adramicina.....	5
Ecocardiograma na avaliação da cardiotoxicidade por adriamicina.....	6
Racional do estudo.....	9
<b>2. Artigo original em português .....</b>	<b>13</b>
<b>3. Artigo original em inglês .....</b>	<b>42</b>
<b>Anexo I – Ficha de coleta de dados.....</b>	<b>68</b>
<b>Anexo II – Termo de consentimento .....</b>	<b>70</b>

## Marco Teórico

### Cardiotoxicidade por adriamicina

A doxorubicina (adriamicina) é um agente quimioterápico altamente eficaz no tratamento de selecionados tipos de neoplasias malignas. Porém, a cardiotoxicidade, que pode manifestar-se clinicamente durante ou, até mesmo, em meses ou anos após o tratamento, é uma potencial e grave complicação atribuível ao uso da droga. O risco de toxicidade parece ser dose-dependente, e aumenta se determinados fatores de risco estiverem presentes, tais como idade > 70 anos, uso combinado de quimioterápicos, radioterapia mediastinal ou história de hipertensão ou cardiopatia.<sup>1-3</sup> Uma dose cumulativa empírica de até 450 a 550mg/m<sup>2</sup> é sugerida como uma estratégia para minimizar este risco<sup>2;4-6</sup>, embora doses menores possam, eventualmente, também ser desencadeantes de toxicidade, principalmente se há presença de algum fator de risco associado.<sup>6</sup> Acima desta dose, a incidência é de cerca de 4 a 5% para uma dose cumulativa entre 500 a 550mg/m<sup>2</sup>, 18% para uma dose entre 551 e 600 mg/m<sup>2</sup> e de 36% para uma dose  $\geq 661$ mg/m<sup>2</sup>.<sup>2</sup>

O exato mecanismo causal ainda permanece incerto, porém a maioria das evidências indicam o envolvimento de radicais livres e mediadores inflamatórios. A estrutura química da adriamicina é propensa à formação de radicais livres, e o estresse oxidativo resultante levaria ao dano celular miocárdio, promovendo a perda de miofibrilas e a vacuolização de células miocárdicas, alterações estas típicas da cardiopatia induzida por esta droga.<sup>2;3</sup> Inúmeros métodos diagnósticos vêm sendo analisados a fim de detectar o surgimento de dano miocárdico inicial, buscando prevenir de forma mais efetiva a ocorrência de uma disfunção ventricular esquerda

significativa que possa promover um quadro de insuficiência cardíaca manifesta, esta habitualmente incapacitante e de prognóstico sombrio.<sup>2;3;7</sup> No entanto, avaliações funcionais tais como a ventriculografia radioisotópica ou o ecocardiograma não preenchem critérios absolutos para o diagnóstico desta cardiotoxicidade, pois alterações histológicas seriam de fato a base para o dano funcional. Neste sentido, análise histológica do miocárdio através da biópsia endomiocárdica seria o método-ouro para definir esta complicação. No entanto, devido às limitações para sua aplicabilidade clínica, poucos são os estudos que compararam em grande número de pacientes resultados histológicos com os diversos métodos funcionais disponíveis.<sup>8;9</sup>

### **Ventriculografia radioisotópica na avaliação da cardiotoxicidade por adriamicina**

A ventriculografia radioisotópica apresenta papel bem definido no diagnóstico de disfunção ventricular esquerda secundária à cardiotoxicidade pela adriamicina, através da medida da fração de ejeção. Schwartz e colegas realizaram, em 1984, um estudo que tornou-se um consenso para a utilização deste método, estabelecendo um protocolo para monitorização da função ventricular em pacientes em uso de adriamicina, orientando a suspensão da terapia e apontando as contra-indicações ao início da mesma, conforme esquema abaixo.<sup>10</sup>

1. Fração de ejeção(pré tratamento) > 50%

a) repetir fração de ejeção após 300-350 mg/m<sup>2</sup>;

- b) repetir fração de ejeção após 400 mg/m<sup>2</sup> em pacientes com doença cardíaca conhecida, irradiação torácica ou terapia com ciclofosfamida, ou após 450 mg/m<sup>2</sup> em pacientes sem estes fatores de risco;
- c) repetir fração de ejeção após cada dose subsequente da droga;
- d) suspender o tratamento se houver uma redução da fração de ejeção  $\geq$  10% para um valor  $<$  50%.

## 2. Fração de ejeção (pré-tratamento) $<$ 50%

- a) não administrar a droga se fração de ejeção  $\leq$  30%;
- b) se fração de ejeção entre 30-50% repetir fração de ejeção antes de cada dose administrada;
- c) suspender o tratamento se houver uma redução da fração de ejeção  $\geq$  10% e/ou para um valor  $<$  30%.

## **Ecocardiograma na avaliação da cardiotoxicidade por adriamicina**

Mais recentemente, a ecocardiografia uni e bidimensional com Doppler colorido vem sendo estudada na avaliação de disfunção ventricular esquerda secundária à cardiotoxicidade pela adriamicina, permitindo avaliação de parâmetros de função sistólica ou, alternativamente, de parâmetros de função diastólica.<sup>6:11-14</sup> Sua aplicabilidade neste contexto, entretanto, ainda permanece relativamente incerta. Estudo recente de Nousiainen e colaboradores, por exemplo, mostrou apenas uma moderada concordância entre a medida da função sistólica ventricular esquerda determinada pela ecocardiografia e pela ventriculografia radioisotópica, concluindo que o consenso estipulado para a aplicação da ventriculografia

radioisotópica não pode ser igualmente aplicado à ecocardiografia.<sup>15</sup> Controvérsias permanecem ainda com relação à avaliação exclusiva de dados diastólicos, pois estudos têm apresentado resultados conflitantes envolvendo índices tais como o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) no contexto específico da cardiotoxicidade por adriamicina.<sup>11;12</sup> Mais recentemente, um novo índice, denominado índice Tei, obtido através do Doppler combinando-se a utilização de parâmetros sistólicos (tempo de contração isovolumétrico (TCIV) e tempo de ejeção (TE)) e parâmetros diastólicos (TRIV), foi proposto por Chuwa Tei e colaboradores, calculado através da fórmula  $(TCIV+TRIV)/TE$ .<sup>16;17</sup> Este índice é relatado como sendo um método de simples obtenção, de boa reprodutibilidade e independente de variações na frequência cardíaca e na pressão arterial.<sup>18;19</sup> Os valores normais ainda não estão claramente definidos, porém, valores acima de 0,47 têm sido associados à identificação de insuficiência cardíaca congestiva.<sup>18</sup> Em estudos envolvendo pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, o índice Tei não só mostrou-se um sensível indicador do grau de disfunção ventricular esquerda, mas também como um poderoso e independente preditor de mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva sintomática e disfunção sistólica ventricular esquerda severa secundárias a diferentes etiologias.<sup>18-20</sup> Em pacientes em tratamento com adriamicina, estudos de Ishii e colaboradores e Marin e colaboradores sugerem uma associação consistente entre este índice e a ocorrência de disfunção ventricular esquerda, havendo significativa correlação entre o mesmo e os parâmetros de função sistólica (fração de ejeção e fração de encurtamento) e diâmetros ventriculares. Estes estudos também sugerem o índice Tei como preditor do surgimento de disfunção sistólica medida pela fração de ejeção antes mesmo de

uma evidente redução da fração de ejeção, possibilitando, portanto, uma detecção precoce de disfunção ventricular esquerda.<sup>16;17</sup> Não há na literatura, entretanto, um consenso que determine o momento, a frequência e o período de tempo necessários em que o exame deve ser realizado, e quais os valores do índice Tei indicativos de disfunção ventricular esquerda a serem considerados para determinar-se manutenção ou a suspensão da terapia. Portanto, apesar da possibilidade deste índice fornecer informações mais precoces sobre a ocorrência de disfunção ventricular secundária à adriamicina, este aspecto ainda permanece não suficientemente investigado, especialmente se comparado à utilização rotineira da ventriculografia radioisotópica.

Em suma, apesar do uso de rotina da ventriculografia e dos estudos com ecocardiografia, praticamente não existem estudos que tenham realizado, de uma maneira consistente, uma avaliação comparativa entre o índice Tei e a fração de ejeção avaliada pela ventriculografia radioisotópica para detecção da ocorrência de disfunção ventricular esquerda secundária à cardiotoxicidade pela adriamicina.



## Racional do estudo

O presente estudo busca avaliar a utilidade da ecocardiografia, comparativamente ao método considerado padrão-ouro (ventriculografia radioisotópica), como método diagnóstico para a identificação precoce e confiável de cardiotoxicidade por adriamicina. Neste sentido, a utilização de índices como o índice Tei, que combina avaliação dos desempenhos sistólico e diastólico, poderia ser uma ferramenta útil para identificação precoce de dano funcional miocárdico. Isto seria de grande valia, pois além de tornar-se um método alternativo, a ecocardiografia possui algumas vantagens sobre a ventriculografia, tais como a de ser um método não invasivo, possibilitar um acesso mais rápido e fácil aos dados (a maioria dos centros de saúde possuem maior disponibilidade e acesso à ecocardiografia em relação à ventriculografia), possuir uma boa reprodutibilidade, além de, igualmente importante, possuir um menor custo.

## Referências

1. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr. Von Hoff AL, Rozenzweig M *et al.* Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7.
2. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900-5.
3. Keefe DL, Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol.* 2001;28:2-7.
4. Stone R, Bridges K, Libby P. Hematological-Oncological Disorders and Cardiovascular Disease. In Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. *Braunwald's Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, pp 2223-43. 2001.
5. Rhoden W, Hasleton P, Brooks N. Anthracyclines and the heart. *Br Heart J* 1993;70:499-502.
6. Hausdorf G, Morf G, Beron G, Erttmann R, Winkler K, Landbeck G *et al.* Long term doxorubicin cardiotoxicity in childhood: non-invasive evaluation of the contractile state and diastolic filling. *BR Heart J* 1988;60:309-15.
7. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 1996;53:461-70.
8. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1978;88:168-75.

9. Billingham ME, Bristow MR, Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Symp* 1984;3:71-6.
10. Schwartz RG, McKenzie WB. Cardiac heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *Am J Med* 1987;82:1109-18.
11. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:62-9.
12. Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Aichhorn G, Grillenberger A, Wiesinger G *et al.* Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: diastolic versus systolic parameters. *Eur. J Pediatr.* 1995;154:201-4.
13. Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V. The late consequences of anthracycline treatment on left ventricular function after treatment for childhood cancer. *Eur J Pediatr* 2003;162:690-6.
14. Cittadini A, Fazio S, D'Ascia C, Basso A, Bazzicalupo L, Picardi G *et al.* Subclinical cardiotoxicity by doxorubicin: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1991;12:1000-5.
15. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A *et al.* Comparison of echocardiography and radionuclide ventriculography in the follow-up of left ventricular systolic function in adult lymphoma patients during doxorubicin therapy. *J Intern Med* 2001;249:297-303.

16. Marin D, Katz MA, Bruch C, et al. Early detection of anthracyclines-induced cardiomyopathy by means of a new echocardiography Doppler-index. (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1999;430A-1A.
17. Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K *et al.* Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:1279-81,A9.
18. Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J *et al.* Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1888-95.
19. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ *et al.* New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
20. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:864-8.

**Avaliação do índice Tei em adultos submetidos à quimioterapia com adriamicina: limitado valor preditivo para disfunção sistólica futura**

Alexandre Baldi, Luis Eduardo Rohde, Cristiane Weber, Guilherme Geib, Nicolle Mazzotti, Marlon Fiorentini, Murilo Roggia, Rodrigo Pereira, Nadine Clausell

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e  
Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

**Endereço para correspondência**

Nadine Clausell

Serviço de Cardiologia

Rua Ramiro Barcelos, 2350 sala 2060

Porto Alegre – Brasil – CEP 90035-003

Fone: 55 51 2101-8344 Fax 55 51 2101-8657

e-mail: [clausell@portoweb.com.br](mailto:clausell@portoweb.com.br)

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar, em estudo prospectivo, se o índice Tei, método derivado da ecocardiografia que permite uma avaliação da função global do ventrículo esquerdo através da utilização de parâmetros de função sistólica e diastólica, é preditor de ocorrência de disfunção sistólica detectada por ventriculografia radioisotópica em pacientes submetidos à quimioterapia por adriamicina.

**Métodos:** Foram incluídos pacientes portadores de neoplasia elegíveis para o uso de adriamicina e sem cardiopatia conhecida. A fração de ejeção ventricular esquerda foi obtida por ventriculografia em um momento basal (previamente ao início da quimioterapia) e em um momento final, ao término do tratamento. A ecocardiografia bidimensional com Doppler para avaliar fração de ejeção e o índice Tei foi realizada no momento basal, em um ciclo intermediário e ao final do tratamento.

**Resultados:** Cinquenta e cinco pacientes com média de idade de  $49 \pm 12$  anos, predominantemente do sexo feminino (91%) com neoplasia mamária (80%) foram incluídos. Foram realizados  $6,0 \pm 0,8$  ciclos, com uma dose média de adriamicina de  $304 \pm 47 \text{mg/m}^2$ . Globalmente, houve uma redução da fração de ejeção medida pela ventriculografia radioisotópica de  $61 \pm 6\%$  (medida basal) para  $56 \pm 7\%$  (medida final) ( $p < 0,001$ ), porém disfunção sistólica evidente (fração de ejeção  $< 50\%$ ) ocorreu apenas em 8 pacientes (14%). Uma tendência a valores mais elevados do índice Tei foi observada da medida basal para a final ( $0,42 \pm 0,11$  medida basal,  $0,42 \pm 0,10$  medida intermediária,  $0,45 \pm 0,12$  medida final,  $p = 0,11$ ). Além disso, o índice Tei não discriminou pacientes que apresentaram fração de ejeção final  $>$  ou  $<$  que 50% ( $0,42 \pm 0,10$  versus  $0,45 \pm 0,09$ , respectivamente,  $p = 0,45$ ). Finalmente, valores

basais de índice Tei não foram preditivos de risco de futura ocorrência de disfunção sistólica ao final da quimioterapia (valor de corte basal  $> 0,39$  a  $0,41$  – sensibilidade = 75%, especificidade = 55%, valor preditivo positivo = 22%, valor preditivo negativo = 93%, correspondendo a 51% dos pacientes).

**Conclusões:** O índice Tei não parece ser uma ferramenta útil para a detecção precoce ou como preditor de risco de disfunção sistólica em pacientes adultos submetidos à quimioterapia com adriamicina.

**Palavras-chave:** adriamicina, função cardíaca, ecocardiografia.

## Introdução

A cardiotoxicidade induzida pelo uso de adriamicina permanece uma entidade com importante relevância clínica, visto que este agente quimioterápico é amplamente utilizado no tratamento de inúmeros tumores sólidos e linfomas. Embora de surgimento caracteristicamente dose-dependente, relatos mais recentes sugerem que mesmo doses mais baixas podem ter um impacto negativo na função cardíaca.<sup>1</sup>

A ventriculografia radioisotópica é o método diagnóstico mais amplamente recomendado no seguimento de pacientes submetidos à adriamicina, guiando modificações no protocolo quimioterápico de acordo com os valores de fração de ejeção observados durante o tratamento.<sup>2</sup> De fato, Schwartz e colaboradores, em estudo retrospectivo, propuseram um protocolo de acordo com sua experiência prévia no seguimento destes pacientes utilizando ventriculografia radioisotópica, reconhecido atualmente como modelo para tal finalidade.<sup>3</sup> Recentemente, a ecocardiografia bidimensional tem sido utilizada na análise da cardiotoxicidade por adriamicina. A maioria dos estudos, porém, inclui apenas crianças, gerando incertezas sobre a aplicabilidade de seus resultados em adultos.<sup>4-6</sup> Além disso, estudo de Nousiainen e colaboradores demonstrou haver apenas uma moderada correlação entre os dados obtidos por ventriculografia radioisotópica e por ecocardiografia, sugerindo que os parâmetros obtidos entre os dois métodos não podem ser aplicados de forma semelhante em adultos.<sup>7</sup> Contudo, reduções na fração de ejeção refletem apenas alterações na função sistólica ventricular esquerda. Sabe-se que alterações na função diastólica geralmente precedem a



ocorrência de disfunção sistólica em inúmeros tipos de cardiopatia.<sup>8-10</sup> A detecção precoce de tais alterações pode auxiliar na prevenção de dano cardíaco adicional.

Enquanto o valor da medida da fração de ejeção ventricular esquerda medida por ecocardiografia permanece indeterminado na detecção de cardiotoxicidade por adriamicina, um índice relativamente novo derivado da ecocardiografia tem sido apontado como um método sensível, reproduzível e de simples obtenção na detecção de alterações precoces tanto de parâmetros de função diastólica como sistólica ventricular esquerda.<sup>11</sup> De fato, o índice Tei caracteriza-se por sua fácil obtenção e por não sofrer influência de outras variáveis, tais como a frequência cardíaca, a pressão arterial e a geometria ventricular esquerda.<sup>11;12;13</sup> Estudos em pacientes com miocardiopatia dilatada demonstraram que o índice Tei apresenta boa associação com a fração de ejeção ventricular esquerda, sendo preditor independente de prognóstico nestes pacientes.<sup>12;13</sup> Este índice tem sido avaliado em pacientes submetidos à adriamicina, especialmente em crianças. Estudo de Ishii e colaboradores sugere que este pode ser útil na detecção de cardiotoxicidade nesta faixa etária, especialmente quando doses elevadas de adriamicina ( $> 350 \text{ mg/m}^2$ ) são utilizadas.<sup>5;14</sup> Já em adultos submetidos à adriamicina, dados preliminares demonstraram função sistólica preservada e concomitante alteração nos valores do índice Tei ( $> 0,48$ ).<sup>15</sup>

Enquanto a ventriculografia radioisotópica é considerada método padrão-ouro para o diagnóstico de cardiotoxicidade por adriamicina, a redução da fração de ejeção identificada por este método pode refletir presença de dano cardíaco já em fase adiantada. Por outro lado, a avaliação da função cardíaca global (parâmetros sistólicos e diastólicos) com o uso do índice Tei ainda necessita de estudos

prospectivos para avaliar se tais alterações precedem o surgimento da disfunção sistólica evidenciada pela queda da fração de ejeção através da ventriculografia ou ecocardiografia em pacientes submetidos à adriamicina. Neste sentido, este estudo foi elaborado para avaliar, de forma prospectiva, o comportamento destas variáveis no contexto dos protocolos clínicos utilizados para o tratamento com adriamicina e determinar se os valores do índice Tei são capazes de atuar como preditores precoces de ocorrência de disfunção sistólica tardia, possibilitando uma modificação no protocolo terapêutico que possa evitar a progressão ou, até mesmo, prevenir a ocorrência de dano cardíaco.

## Métodos

**Pacientes.** Foram estudados, prospectivamente, pacientes portadores de neoplasia e elegíveis para o tratamento com adriamicina oriundos do Serviço de Oncologia e Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2002. O manejo clínico, inclusive a forma de aplicação do esquema quimioterápico, foi definido a critério do médico assistente. O protocolo do estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Recursos Humanos do hospital e termo de consentimento informado foi obtido de todos os pacientes previamente à inclusão no estudo. Este estudo encontra-se em conformação com os princípios especificados na Declaração de Helsinki.

### **Avaliação da função ventricular esquerda por ventriculografia radioisotópica.**

Estimativa da fração de ejeção foi realizada por ventriculografia radioisotópica (Starcam, General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) previamente ao início da quimioterapia (medida basal) e imediatamente após a conclusão do último ciclo da quimioterapia (medida final).<sup>3</sup>

### **Avaliação da função ventricular esquerda por ecocardiografia bidimensional.**

Os pacientes foram submetidos a um total de três exames ecocardiográficos durante o protocolo do estudo: uma medida basal (concomitantemente à ventriculografia radioisotópica), uma medida intermediária (após dose cumulativa de adriamicina de 150 mg/m<sup>2</sup>) e uma medida final (após o término do último ciclo de quimioterapia, concomitantemente à ventriculografia). A função cardíaca foi avaliada através do

cálculo da fração de ejeção (método Teicholz) e do índice Tei. Este foi obtido através do cálculo da medida do intervalo “a” e do intervalo “b”. O intervalo “a” corresponde ao final da onda de enchimento atrial (onda “a”) até o início do enchimento rápido ventricular (onda “e”), avaliado com volume de amostra do Doppler pulsado colocado entre as extremidades dos folhetos da válvula mitral. O intervalo “b” corresponde ao intervalo entre o início e o final do fluxo de ejeção aórtico, avaliado com o volume de amostra do Doppler pulsado colocado logo abaixo ao ânulo aórtico.<sup>13</sup> O índice Tei foi calculado como  $(a-b/b)$ . Considerando que o intervalo “a” engloba o tempo de contração isovolumétrica, o tempo de relaxamento isovolumétrico e o tempo de ejeção, o índice Tei representa o tempo de contração isovolumétrica + tempo de relaxamento isovolumétrico / Tempo de ejeção. Os dados ecocardiográficos foram obtidos pelo mesmo investigador (A.B.), desconhecedor dos valores de fração de ejeção obtidos pela ventriculografia, utilizando o aparelho comercial disponível em nossa instituição com uso de transdutor de 2,5MHz (ATL 5000, Bothel, WA, USA).

**Análise estatística.** Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de média  $\pm$  desvio padrão e variáveis categóricas através de frequências e porcentagens. Diferenças univariadas entre as variáveis clínicas estratificadas pelos valores de fração de ejeção obtidos por ventriculografia radioisotópica foram analisados utilizando-se o teste qui-quadrado e o teste exato de Fischer para as variáveis categóricas e o teste *t* ou teste de Wilcoxon para as variáveis contínuas. O teste de coeficiente de Pearson foi utilizado para analisar as associações entre a fração de ejeção medida por ventriculografia radioisotópica e por ecocardiografia. Análise de variância foi utilizada para analisar as diferenças temporais nos valores

do índice Tei. A acurácia diagnóstica dos diferentes parâmetros (fração de ejeção medida por ventriculografia radioisotópica e índice Tei) foi avaliada através do cálculo da sensibilidade, especificidade e dos valores preditivos positivo e negativo. Um valor  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se SAS para Windows, versão 6.2.

## Resultados

**Características dos pacientes.** Cinquenta e cinco pacientes predominantemente jovens (média de idade  $49 \pm 12$  anos) e do sexo feminino (91%), portadores de neoplasia mamária (80%) e elegíveis para o uso de adriamicina foram prospectivamente estudados durante a utilização do regime quimioterápico. A média de ciclos realizada foi de  $6,0 \pm 0,8$  ciclos e a dose cumulativa média de adriamicina administrada foi de  $304 \pm 47\text{mg/m}^2$ . Tratamento radioterápico ou cirúrgico foi realizado em 38 (61%) e 41 (75%) pacientes, respectivamente. A estratégia quimioterápica utilizada nestes pacientes encontra-se ilustrada na Tabela 1. Nenhum outro agente quimioterápico foi utilizado durante o seguimento.

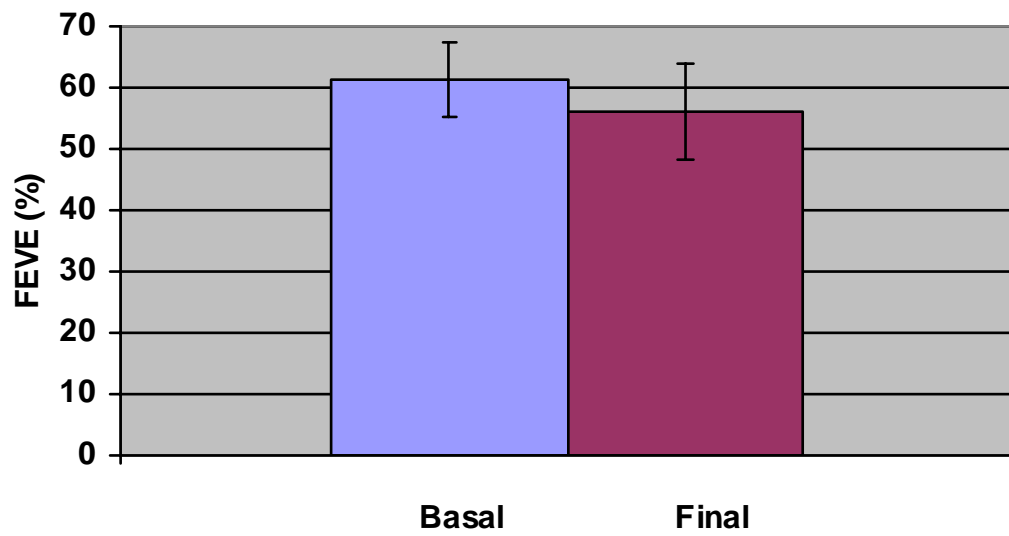
**Tabela 1.** Características clínicas estratificadas por fração de ejeção de ventrículo esquerdo final.

	Todos os pacientes (n = 55)	FEVE final ≥ 50% (n = 47)	FEVE final < 50% (n = 8)	Valor p
Idade (anos)	49 ± 12	48 ± 12	54 ± 10	0,24
Sexo feminino, n (%)	50 (91)	42 (89)	8 (100)	1,0
FEVE inicial (%)	61 ± 6	61 ± 5	57 ± 8	0,10
Índice Tei inicial	0,42±0,11	0,42±0,11	0,45±0,09	0,45
Tipo de câncer, n (%)				
Câncer de mama	44 (80)	36 (77)	8 (100)	0,67
Linfoma	10 (18)	10 (21)	0 (0)	
Outros	1 (2)	1 (2)	0 (0)	
Estratégia quimioterápica*, n (%)				
FAC	45 (82)	37 (79)	8 (100)	0,56
CHOP	8 (14)	8 (17)	0 (0)	
ABVD	2 (4)	2 (4)	0 (0)	
Duração do tratamento (dias)	127 ± 30	127 ± 30	129 ± 33	0,84
Dose de adriamicina (mg/m <sup>2</sup> )	304 ± 47	306 ± 49	288 ± 35	0,30

Resultados expressos em média ± desvio padrão da média. Valores de p referem-se à comparação entre as colunas 3 e 4. FEVE – fração de ejeção de ventrículo esquerdo; \* FAC- Fluoracil, Adriamicina, Ciclofosfamida; CHOP – Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona; ABDV – Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Decarbazina.

**Função ventricular esquerda.** No total, 41 (75%) pacientes apresentaram alguma redução da fração de ejeção medida por ventriculografia radioisotópica. A fração de ejeção teve uma redução de  $61 \pm 6\%$  (medida basal) para  $56 \pm 7\%$  (medida final)  $p < 0,001$ ). (Figura 1). Uma redução da fração de ejeção  $> 10\%$  foi observada em 12 (22%) pacientes, porém disfunção sistólica evidente (redução da fração de ejeção para  $< 50\%$ ) foi identificada em apenas 8 (14%) pacientes. A comparação das medidas da fração de ejeção por ventriculografia e por ecocardiografia (medidas basal e final) demonstrou apenas uma leve associação entre os dois métodos ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,001$ ). O índice Tei foi obtido em uma medida basal, em uma medida intermediária (após o 3º ciclo de quimioterapia) e em uma medida final (após o término do protocolo quimioterápico). Observou-se uma tendência não estatisticamente significativa para uma elevação nos valores finais do índice Tei ( $0,42 \pm 0,11$  medida basal;  $0,42 \pm 0,10$  medida intermediária;  $0,45 \pm 0,12$  medida final,  $p = 0,11$ ).



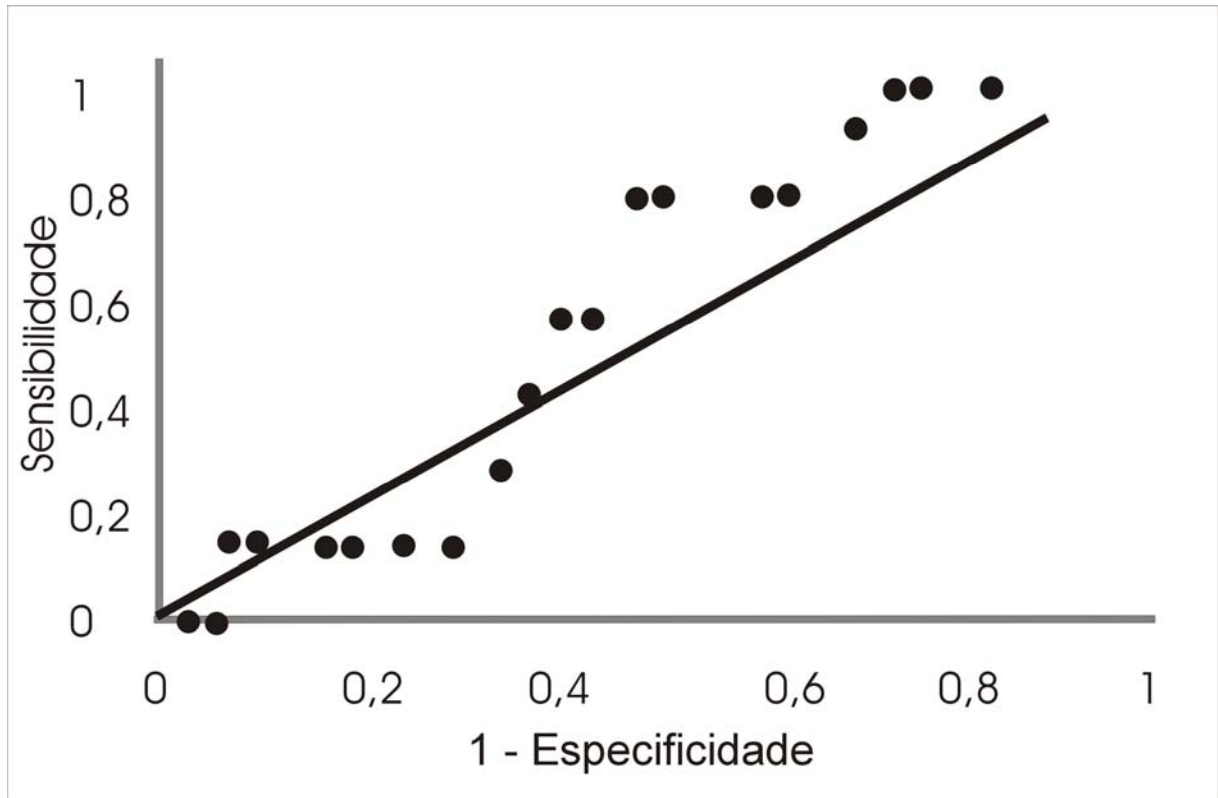


**Figura 1.** Redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) aferida por ventriculografia radioisotópica da medida basal para a final.

**Preditores clínicos de disfunção ventricular esquerda.** Com o objetivo de identificar potenciais preditores de disfunção ventricular esquerda, os pacientes foram estratificados em dois grupos distintos: aqueles com função sistólica final preservada (fração de ejeção  $\geq 50\%$ ) e aqueles com evidencia de disfunção ventricular (fração de ejeção  $< 50\%$ ) medida por ventriculografia. Nenhuma característica clínica basal identificou o grupo de pacientes que progrediram para disfunção ventricular (Tabela 1). O tipo de neoplasia, o regime quimioterápico, a dose de adriamicina administrada ou a duração do tratamento foram muito semelhantes entre os dois grupos, independentemente da fração de ejeção final encontrada.

Os valores finais do índice Tei não apresentaram diferença significativa entre os pacientes com ou sem disfunção ventricular. A figura 2 demonstra a curva ROC utilizando diferentes valores de corte basais do índice Tei (estatística "c" = 0,60) evidenciando a limitada acurácia deste parâmetro como preditor de futura disfunção ventricular nestes pacientes. Os melhores valores discriminativos de índice Tei foram aqueles entre  $> 0,39$  a  $0,41$  (sensibilidade = 75%, especificidade = 55%, valor preditivo positivo = 22%, valor preditivo negativo = 93%), representando 51% dos pacientes (figura 2). Dados ecocardiográficos coletados em um ponto intermediário do ciclo (após dose cumulativa total de adriamicina =  $150\text{mg}/\text{m}^2$ ) não adicionou qualquer informação prognóstica aos dados obtidos na medida basal (em ponto de corte do índice Tei  $> 0,41$ , sensibilidade = 63%, especificidade = 53%, valor preditivo positivo = 22%, valor preditivo negativo = 88%, estatística "c" = 0,57). De forma similar, utilizando-se uma redução da fração de ejeção  $> 10\%$  em relação à medida basal como parâmetro de cardiotoxicidade por adriamicina (ao invés de um valor

absoluto da fração de ejeção < 50%), não houve uma melhora na acurácia do índice Tei (estatística “c” = 0,49). Além disto, elevações nos valores do índice Tei durante o seguimento destes pacientes, alegadamente um marcador de disfunção cardíaca global, também não caracterizou aqueles pacientes sob risco de cardiotoxicidade futura (Tabela 2).



**Figura 2.** Curva ROC para valores de índice Tei inicial para prever disfunção ventricular esquerda após uso de adriamicina em pacientes adultos com câncer.

**Tabela 2.** Acurácia prognostica do índice Tei para detecção de disfunção de ventrículo esquerdo (FEVE < 50%) após terapia com adriamicina.

	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo
<b>Índice Tei inicial</b>				
Índice Tei – 38	75	53	21	93
Índice Tei – 39	75	55	22	93
Índice Tei – 42	50	64	19	88
<b>Índice Tei intermediário</b>				
Índice Tei – 39	63	49	19	88
Índice Tei – 40	63	53	20	88
Índice Tei – 42	38	67	18	85
<b>Variação Índice Tei</b>				
$\Delta$ Índice Tei – 0,05	37	77	23	87
$\Delta$ Índice Tei – 0,00	50	68	22	88

Observou-se uma tendência não estatisticamente significativa para um valor de fração de ejeção basal menor entre aqueles que desenvolveram disfunção ventricular tardia ( $57 \pm 8\%$  versus  $61 \pm 5\%$ , respectivamente,  $p = 0,10$ ). O melhor valor discriminatório como marcador deste risco futuro foi a presença de uma fração de ejeção basal medida por ventriculografia  $< 60\%$  (sensibilidade =  $63\%$ , especificidade =  $59\%$ , valor preditivo positivo =  $21\%$ , valor preditivo negativo =  $90\%$ ).

## Discussão

A realização rotineira de ventriculografia radioisotópica é o método de escolha no seguimento de pacientes submetidos a protocolos quimioterápicos utilizando adriamicina, com o objetivo de detectar o surgimento de disfunção ventricular esquerda, possibilitando modificações no uso da droga durante o tratamento. O momento de detecção de tal comprometimento cardíaco pode ser crucial na prevenção de dano cardíaco adicional com conseqüente surgimento de insuficiência cardíaca manifesta. Este estudo teve como objetivo avaliar o valor preditivo do índice Tei, um método derivado da ecocardiografia que permite uma avaliação global da função ventricular em um grupo de pacientes recebendo tratamento quimioterápico com adriamicina, na detecção precoce de ocorrência de disfunção ventricular esquerda, comparando-se seu comportamento em relação ao método tradicional para o diagnóstico desta entidade, a fração de ejeção medida por ventriculografia radioisotópica. Nossos achados demonstraram que o índice Tei não foi útil como preditor de disfunção ventricular futura significativa. De forma distinta, a presença de fração de ejeção basal medida por ventrículo radioisotópica  $< 60\%$  foi o parâmetro que esteve mais associado a um desenvolvimento tardio de disfunção ventricular.

O estudo que motivou a utilização da ventriculografia radioisotópica como método padrão-ouro para o seguimento de pacientes submetidos à adriamicina foi aquele realizado por Schwartz e colaboradores envolvendo 1487 pacientes. Neste estudo, foi realizada uma análise retrospectiva de pacientes considerados de alto-risco para cardiotoxicidade por adriamicina, identificados por: 1) uma redução da fração de ejeção  $\geq 10\%$  em relação à fração de ejeção basal para um valor absoluto

final da fração de ejeção < 50%, 2) doses cumulativas elevadas de adriamicina (> 450 mg/m<sup>2</sup>) e 3) valor anormal da fração de ejeção basal (<50%). O seguimento clínico destes pacientes foi realizado comparando-se aqueles que tiveram monitoramento da função ventricular pelo protocolo recomendado pelos pesquisadores e ajuste do tratamento quimioterápico concomitante e aqueles que não foram seguidos por estas recomendações. Apesar da implementação do protocolo e do seguimento das recomendações propostas terem promovido uma redução na incidência de disfunção ventricular, estas medidas não preveniram completamente a ocorrência de insuficiência cardíaca no futuro.<sup>3</sup> Portanto, no momento em que há a detecção de disfunção ventricular pela ventriculografia radioisotópica, é provável que a mesma possa espelhar a presença de um estágio já irreversível de dano cardíaco.

Em nosso estudo, detectamos uma redução da fração de ejeção (> 10% em relação à fração de ejeção basal ou redução da fração de ejeção para um valor < 50% ao final do tratamento quimioterápico) em 22% e 14% dos pacientes, respectivamente. Estes achados são comparáveis a relatos de estudos prévios e esperados neste grupo de pacientes relativamente jovem e de baixo risco submetidos a doses cumulativas médias (em torno de 300mg/m<sup>2</sup>), não marcadamente elevadas, de adriamicina.<sup>3;10</sup> Tivesse sido nosso período de seguimento – 6 meses em média – mais extenso, talvez pudessemos detectar uma maior incidência de disfunção ventricular sistólica nos pacientes estudados. Nosso objetivo principal, porém, era de detectar disfunção ventricular precoce, preferencialmente durante a vigência do tratamento quimioterápico, a fim de proporcionar a aplicação de medidas preventivas e talvez modificações de doses. No



nosso estudo, assim como naqueles de outros investigadores que utilizaram a ventriculografia radioisotópica, uma avaliação crítica em relação à natureza do método é pertinente. Considerando que, apesar da aderência às recomendações de mudança de protocolo terapêutico serem implementadas uma vez que a presença de disfunção ventricular é diagnosticada, a evolução para insuficiência cardíaca possa ainda ocorrer, pode-se sugerir que este método é limitado para o diagnóstico precoce de dano miocárdico.<sup>3</sup> Assim, é possível que as alterações detectadas à ventriculografia sejam aparentes apenas em estágios já avançados de dano cardíaco.

Avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda por meio de ecocardiografia tem sido proposta como um método alternativo, de fácil acessibilidade e baixo custo na detecção de cardiotoxicidade por adriamicina.<sup>16</sup> Mais especificamente, Nousiainen e colaboradores compararam a fração de ejeção medida através de ecocardiografia uni e bidimensional àquela medida por ventriculografia radioisotópica em adultos submetidos à adriamicina. Estes autores demonstraram que os dados obtidos por ecocardiografia são relativamente pouco sensíveis para detecção de disfunção ventricular significativa comparativamente aos dados obtidos por ventriculografia, concluindo que o protocolo de monitoramento da função ventricular em pacientes submetidos à adriamicina proposto para a ventriculografia radioisotópica não pode ser aplicado de forma semelhante para os dados obtidos por ecocardiografia.<sup>10</sup>

Nosso estudo, de forma semelhante aos achados obtidos por Nousiainen e colaboradores,<sup>10</sup> não demonstrou associação forte entre os valores de fração de ejeção obtidos por ventriculografia radioisotópica e por ecocardiografia

unidimensional. Embora a fração de ejeção medida pela ventriculografia radioisotópica no grupo de pacientes como um todo tenha diminuído de forma significativa comparando-se a medida final em relação à medida basal, os dados obtidos por ecocardiografia não discriminaram aqueles pacientes que preencheram critérios de redução significativa da fração de ejeção obtida por ventriculografia. No entanto, no presente estudo, não avaliamos o perfil preditivo da fração de ejeção obtida por ecocardiografia comparativamente aos dados da ventriculografia radioisotópica. Nossos achados, reforçando a idéia de que existe uma fraca associação entre os dados obtidos pelos dois métodos, pode ser interpretado de duas maneiras distintas: 1) que o ecocardiograma unidimensional possua sensibilidade limitada na detecção de redução da fração de ejeção ventricular esquerda durante o tratamento com adriamicina ou, alternativamente, que 2) a ventriculografia radioisotópica possua sensibilidade excessiva (talvez inapropriada), na detecção de disfunção sistólica ventricular esquerda nesta circunstância. Estas situações aparentemente antagônicas podem, por sua vez, refletir peculiaridades metodológicas entre os dois métodos, o que pode levar a uma análise equivocada da função ventricular em situações de utilização de adriamicina.<sup>17</sup> Contudo, visto que tanto a ventriculografia radioisotópica como o método Teicholz utilizado na ecocardiografia refletem apenas a presença de disfunção sistólica, métodos que avaliam parâmetros de função diastólica podem ser úteis, permitindo, talvez, um diagnóstico mais precoce que possa evitar a ocorrência de dano cardíaco potencialmente irreversível.

Alterações na função diastólica freqüentemente precedem a ocorrência de disfunção sistólica em uma variedade de situações clínicas.<sup>4-6</sup> Estudos utilizando

ecocardiografia avaliaram vários parâmetros diastólicos durante tratamento envolvendo adriamicina.<sup>7;18;19</sup> Uma consideração que pode ser levantada analisando-se estes estudos é de que os parâmetros de função diastólica podem apresentar alta sensibilidade e baixa especificidade para o diagnóstico de cardiotoxicidade, expondo o risco de redução ou mesmo interrupção inapropriada da quimioterapia. Portanto, estudos maiores, mais longos e com maior poder estatístico são necessários para dirimir estas questões envolvendo índices diastólicos puros neste contexto.

O índice Tei é tido como um parâmetro de avaliação global da função ventricular esquerda, envolvendo a análise conjunta de propriedades de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo.<sup>20</sup> Estudos prévios demonstraram haver uma associação entre este índice e outros métodos que avaliam a função ventricular em diferentes cardiopatias.<sup>11;12;16</sup> Especificamente no contexto de uso de adriamicina, estudos de Ishii e colaboradores e dados preliminares de Marin e colaboradores, analisando, respectivamente, crianças e adultos submetidos à quimioterapia com adriamicina, demonstraram uma elevação precoce e significativa nos valores do índice Tei, antes mesmo de evidência de redução na fração de ejeção avaliada por ecocardiografia, sugerindo que este índice pode ser preditivo de futura ocorrência de disfunção cardíaca.<sup>14;15</sup> Em crianças, Ishii e colaboradores demonstraram que, enquanto os valores de fração de ejeção encontravam-se dentro dos limites normais em doses mais elevadas de adriamicina (> 400mg/m<sup>2</sup>) na maioria dos pacientes, os valores do índice Tei apresentavam-se claramente anormais, acima de 0,44 em todos os pacientes. Em doses menores do que 350 mg/m<sup>2</sup>, porém, os valores do índice Tei ainda encontravam-se dentro dos valores

normais.<sup>14</sup> Em adultos, Marin e colaboradores demonstraram resultados semelhantes, em que a maioria dos pacientes com função sistólica preservada (fração de ejeção > 50%) apresentavam índice Tei anormal (> 0,48). Adicionalmente, aqueles pacientes que possuíam valores significativamente elevados do índice Tei (> 0,63) apresentaram insuficiência cardíaca manifesta tardia, em um período de seguimento entre 2 e 10 meses.<sup>15</sup>

Contrariamente a esses achados, nosso estudo não demonstrou elevação significativa nos valores do índice Tei ao longo do período de seguimento; apenas uma tendência para uma elevação não significativa nas medidas finais. Também avaliamos se os valores basais do índice Tei poderiam apresentar-se como preditivos de ocorrência futura de disfunção sistólica aferida pelo método considerado padrão-ouro (ventriculografia radioisotópica) conforme os critérios indicativos de disfunção sistólica, ou seja, redução  $\geq 10\%$  da fração de ejeção em relação à medida basal ou redução para um valor < 50%. Em nenhuma circunstância o índice Tei teve valor preditivo de disfunção sistólica futura. Considerando os dados de Ishii e colaboradores, é possível sugerir que doses maiores de adriamicina (> 350 - 400 mg/m<sup>2</sup>) sejam necessárias para que alterações significativas nos valores do índice Tei sejam observadas.<sup>14</sup> Neste sentido, a dose cumulativa média de adriamicina utilizada em nossos pacientes foi relativamente baixa (304 mg/m<sup>2</sup>). Isto pode ter contribuído para a limitada utilidade do índice Tei no presente estudo. Finalmente, de forma similar aos achados de outros estudos<sup>3</sup>, valores menores de fração de ejeção basais (< 60%) medida por ventriculografia radioisotópica apresentaram o melhor desempenho discriminatório para determinar a ocorrência de disfunção sistólica futura.

### *Limitações do estudo*

Nosso estudo realizou seguimento dos pacientes apenas durante a aplicação do tratamento quimioterápico. A observação de disfunção cardíaca em um número maior de pacientes poderia ter sido evidente se tivesse havido um período de seguimento mais prolongado. Contudo, o nosso objetivo prioritário foi o de detectar alterações precoces de cardiotoxicidade durante o regime quimioterápico. Outro fator a ser considerado foi a não realização de análise de variabilidade intra e inter-observador das medidas obtidas, que pode chegar até 15% em estudos envolvendo medidas obtidas por ecocardiografia. Por fim, provavelmente a maior limitação de nosso estudo, está relacionada à própria questão/questionamento de qual o método seria o mais apropriado para a detecção de cardiotoxicidade por adriamicina, ao qual outros métodos alternativos deveriam ser comparados. Com a finalidade de responder a esta questão fundamental, são necessários estudos prospectivos de larga escala que comparem de forma simultânea os dados obtidos por ventriculografia radioisotópica, ecocardiografia ou outros métodos alternativos, a fim de encontrar-se a melhor forma de detectar a presença de cardiotoxicidade e prevenir a ocorrência de insuficiência cardíaca manifesta. Esta questão permanece em aberto.

### *Conclusões*

Nossos achados demonstram que o índice Tei em adultos submetidos à adriamicina não parece ser um parâmetro útil na detecção de disfunção ventricular precoce, embora apresente um aparente potencial de, através de uma avaliação

global da função cardíaca envolvendo parâmetros sistólicos e diastólicos, possuir maior acurácia diagnóstica em relação a parâmetros avaliadores de função sistólica de forma isolada, como a ventriculografia radioisotópica. Podemos especular que, com a administração de doses mais elevadas de adriamicina, comparativamente àquelas utilizadas em nosso estudo, o índice Tei poderia proporcionar um maior poder de detecção de ocorrência de cardiotoxicidade.

## Referências

1. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-15.
2. Stone R, Bridges K, Libby P. Hematological-Oncological disorders and Cardiovascular Disease. In Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. *Braunwald's Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, pp 2223-43. 2001.
3. Schwartz RG, McKenzie WB. Cardiac heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *Am J Med* 1987;82:1109-18.
4. Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Aichhorn G, Grillenberger A, Wiesinger G *et al.* Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: diastolic versus systolic parameters. *Eur. J Pediatr.* 1995;154:201-4.
5. Galli MA, Conter V, Zanetto F, Jankovic M, Ferrari L, Baio G *et al.* Cardiotoxicity in children treated with anthracyclines: the role of M-mode echocardiography. *Haematologica* 1987;72:347-50.
6. Hausdorf G, Morf G, Beron G, Erttmann R, Winkler K, Landbeck G *et al.* Long term doxorubicin cardiotoxicity in childhood: non-invasive evaluation of the contractile state and diastolic filling. *BR Heart J* 1988;60:309-15.
7. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A *et al.* Comparison of echocardiography and radionuclide ventriculography in the follow-up of left ventricular systolic function in adult lymphoma patients during doxorubicin therapy. *J Intern Med* 2001;249:297-303.

8. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC *et al.* Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: assessment with radionuclide angiography. *Circulation* 1981;64:315-23.
9. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, , Lipson LC *et al.* Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;64:787-96.
10. Soufer R, Wohlgelernter D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, Berger HJ, *et al.* Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:1032-6.
11. Tei C, New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995;26:135-6.
12. Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J *et al.* Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1888-95.
13. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:864-8.
14. Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K *et al.* Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:1279-81,A9.
15. Marin D, Katz MA, Bruch C, *et al.* Early detection of anthracyclines-induced cardiomyopathy by means of a new echocardiography Doppler-index. (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1999;4300A-1A.
16. Keefe DL, Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol.* 2001;28:2-7.



17. Dey HM, Kassamali H, Radionuclide evaluation of doxorubicin cardiotoxicity: the need for cautious interpretation. *Clin Nucl Med* 1988;13:565-8.
18. Cittadini A, Fazio S, D'Ascia C, Basso A, Bazzicalupo L, Picardi G *et al.* Subclinical cardiotoxicity by doxorubicin: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1991;12:1000-5.
19. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:62-9.
20. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ *et al.* New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
21. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:658-64.

**Tei index in adult patients submitted to adriamycin chemotherapy: failure to predict systolic dysfunction**

Alexandre Baldi, Luis E. Rohde, Cristiane Weber, Guilherme Geib, Nicolle Gollo  
Mazzotti, Marlon Fiorentini, Murilo Roggia, Rodrigo Pereira Nadine Clausell

Division of Cardiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre  
and Post-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences,

Federal University of Rio Grande do Sul

Porto Alegre, Brazil

***Address for correspondence:***

Dr. Nadine Clausell

Division of Cardiology

Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 room 2060

Porto Alegre – RS – Brazil – CEP 90035-003

Phone – 55 51 2101 8344; FAX 55 51 2101 8657

e-mail: [clausell@portoweb.com.br](mailto:clausell@portoweb.com.br)

## Abstract

**Aims:** To prospectively assess, in adult patients scheduled to receive adriamycin, whether the Tei index, a global echocardiography/Doppler derived index that assess both systolic and diastolic parameters, was predictive of future systolic dysfunction detected by radionuclide ventriculography.

**Methods:** Patient scheduled to receive adriamycin because of cancer without known cardiac disease were included. Left ventricular ejection fraction was obtained by radionuclide ventriculography at baseline (prior to first chemotherapy) and at the end of treatment. Echocardiogram was performed at baseline, at an intermediary cycle and at the end of chemotherapy to measure the Tei index.

**Results:** Fifty five patient were included with  $49 \pm 12$  years, mostly female (91%) with breast cancer (80%). A mean of  $6,0 \pm 0,8$  cycles were performed, with adriamycin total dose of  $304 \pm 47\text{mg/m}^2$ . In the whole group there was a reduction of left ventricular ejection fraction from  $61 \pm 6\%$  (baseline) to  $56 \pm 7\%$  (final) ( $p < 0,001$ ). However, clear systolic dysfunction (ejection fraction  $< 50\%$ ) occurred only in 8 patient (14%). A trend toward higher values of Tei index was observed from baseline to final ( $0,42 \pm 0,11$  baseline,  $0,42 \pm 0,10$  intermediate,  $0,45 \pm 0,12$  final,  $p = 0,11$ ). Also, Tei index did not discriminate patient with final ejection fraction  $<$  or  $> 50\%$  ( $0,42 \pm 0,10$  versus  $0,45 \pm 0,09$ ,  $p = 0,45$ , respectively). Finally, baseline Tei index were not predictive of risk of future systolic dysfunction at the end of the chemotherapy (baseline cut-off  $> 0,39$  to  $0,41$  - sensitivity = 75%, specificity = 55%, positive predictive value = 22%, negative predictive value = 93%, accounting for 51% of the patients).

**Conclusions:** The index Tei does not appear to be a useful tool for early detection or to predict risk of cardiotoxicity secondary to adriamycin use.

**Key words:** adriamycin, cardiac function, echocardiography.

## Introduction

Adriamycin-induced cardiotoxicity remains a clinically relevant problem, since this agent is widely used to treat a large number of solid tumors and lymphomas. While it is considered that cardiotoxicity is mainly dose-dependent, recent data suggest that even lower dosage can impact negatively on cardiac function.<sup>1</sup>

Radionuclide ventriculography is the widely recommended method to follow patients under adriamycin use and guides changes in treatment protocols according to left ventricular ejection fraction results.<sup>2</sup> In fact, Schwartz and colleagues proposed a set of guidelines based on data obtained using radionuclide ventriculography, that are widely accepted regarding adriamycin use.<sup>3</sup> More recently, the use of two-dimensional echocardiography has been studied to assess adriamycin-induced cardiotoxicity. Most of the studies however included children, leaving uncertain its utility in adults in this particular setting.<sup>4-6</sup> Moreover, a study of Nousiainen and collaborators showed only a moderate correlation between data obtained by echocardiography and radionuclide ventriculography, suggesting that parameters from both methods cannot be used indistinctively in adults.<sup>7</sup> However, changes in left ventricular ejection fraction only reflect systolic function. It is well known that diastolic changes often precede systolic impairment in several cardiac disorders.<sup>8-10</sup> Earlier detection of such cardiac dysfunction could help to prevent further functional damage.

While the value of left ventricular ejection assessment derived by echocardiography remains uncertain to detect adriamycin-induced cardiotoxicity, a relatively new echocardiography-derived index has been proposed as a sensitive, simple and reproducible tool to detect early changes in diastolic as well as systolic

function.<sup>11</sup> In fact, the Tei index is easily obtained and is apparently independent of heart rate and blood pressure. Dilated cardiomyopathy studies that the Tei index correlates well with left ventricular ejection fraction and is an independent predictor of worse outcome due to heart failure.<sup>12-13</sup> It appears that changes in Tei values correlates with increased cardiac chambers diameters. This index has been studied during adriamycin use, especially in children. In fact, Ishii and colleagues have shown that this index may be useful to detect cardiotoxicity in children, especially under higher doses ( $> 350 \text{ mg/m}^2$ ).<sup>14;15</sup> Preliminary data on adults under adriamycin treatment showed a temporal association of systolic dysfunction and abnormal Tei index.<sup>14;15</sup>

While radionuclide ventriculography is accepted as the gold standard method to detect adriamycin-induced cardiotoxicity, altered ejection fraction values at this level may already reflect advanced myocardial injury. On the other hand, assessment of changes in global cardiac function (both systolic and diastolic variables) using the Tei index also remain to be prospectively studied with regards to later development of systolic dysfunction derived from both echocardiography and ventriculography, in adults using adriamycin. This study sought to prospectively investigate the overall performance of these indices in the setting of adriamycin protocols and to determine whether Tei index values are capable to predict later systolic compromise that would warrant earlier changes in the use of adriamycin in order to reduce the development of clinically significant cardiotoxicity.

## Methods

**Patients:** We prospectively evaluated consecutive outpatients eligible for adriamycin treatment for underlying cancer disease from of the Oncology and Mastology Division of the Hospital de Clinicas of Porto Alegre, from January 2000 to December 2002. Clinical management, including chemotherapy strategy, was defined at discretion of the assistant physician. The study protocol was reviewed and approved by the Human Research Ethics Committee from our institution and informed written consent was obtained from all patients prior to the enrollment. This investigation conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

### **Radionuclide Ventriculography Assessment of Left Ventricular Function.**

Estimation of left ventricular ejection fraction was performed by radionuclide ventriculography (Starcam, General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) prior to initiation of any chemotherapy agent (baseline assessment) and immediately after all cycles were finished (final assessment).<sup>3</sup>

### **Two-dimensional Echocardiography Assessment of Left Ventricular function.**

Patients were submitted to three echocardiograms during the study protocol: at baseline (simultaneous to radionuclide ventriculography), at an intermediate time-point (after completion of 150 mg/m<sup>2</sup> of adriamycin dose) and at the final assessment (after the last chemotherapy cycle). Cardiac function was assessed by measuring the left ventricular ejection fraction (Teicholz method) and by determining the Tei index. Tei index was obtained by measuring interval "a" and the interval "b." Interval "a"

involves the end of atrial filling wave ("a" wave) to the onset of early ventricular filling ("e" wave), assessed with the pulsed wave Doppler sample placed at the tip of the mitral valve leaflets. Interval "b" is the interval between the onset and the end of aortic ejection flow, assessed with the pulsed wave Doppler placed just below the aortic annulus.<sup>13</sup> The Tei index was obtained as  $(a-b)/b$ . Because interval "a" is comprised by isovolumetric relaxation time, isovolumetric contraction time and ejection time, Tei index represents the sum of: isovolumetric relaxation time + isovolumetric contraction time / ejection time. M-mode and two-dimensional Doppler echocardiography was performed by an experienced cardiologist (A.B.), unaware of radionuclide ventriculography data, using a commercially available ultrasound machine equipped with a 2,5MHz transducer (ATL 5000, Bothel, WA, USA).

**Statistical analysis.** Continuous variables with normal distribution were expressed as mean  $\pm$  standard deviation and categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Univariate differences between clinical variables stratified by radionuclide left ventricular ejection fraction levels were analyzed using the chi-square test and Fischer's exact test for the categorical variables and a *t* test or Wilcoxon test for continuous variables. Pearson coefficient test was used to study association between left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography and by echocardiogram. Analysis of variance was used to evaluate the temporal differences in Tei index. Prognostic accuracy of different parameters (radionuclide left ventricular ejection fraction and Tei index-related) was evaluated by calculating sensitivity, specificity and positive and negative predictive values. A two-



sided p value less than 0,05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS for Windows, version 6.2.

## Results

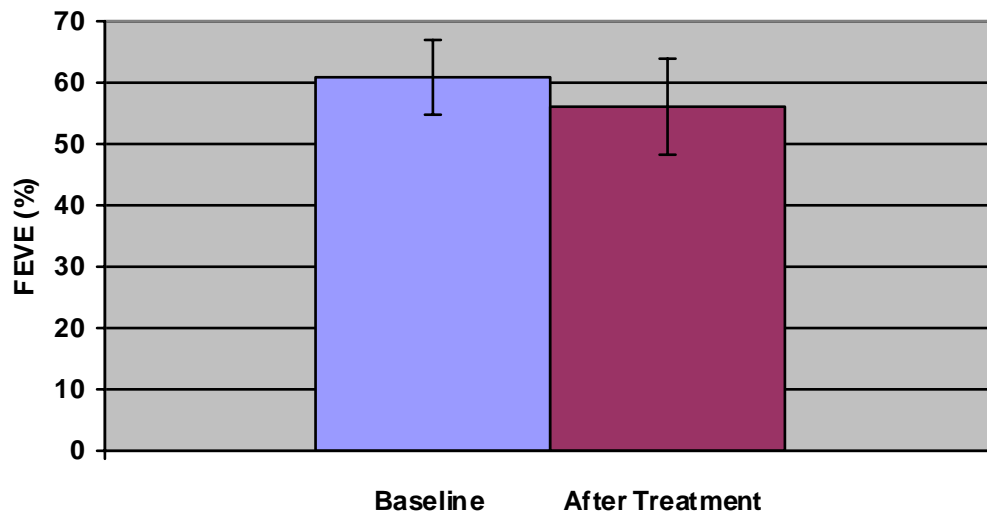
**Patients Characteristics.** Fifty-five predominantly young ( $49 \pm 12$  years) female (91%) patients who were eligible to adriamycin treatment were prospectively evaluated during chemotherapy. Patients underwent  $6.0 \pm 0.8$  cycles and received  $304 \pm 47\text{mg/m}^2$  of adriamycin mostly for breast cancer (80%). Concurrent radiotherapy and surgery occurred in 38 (61%) and 41 (75%) patients, respectively. Chemotherapy strategies used for these patients are described in Table 1. No other known cardiotoxic agent was used during follow-up.

**Table 1.** Clinical characteristics stratified by final left ventricular ejection fraction.

	All patients (n = 55)	Final LVEF ≥ 50% (n = 47)	Final LVEF < 50% (n = 8)	P value
Age (years)	49 ± 12	48 ± 12	54 ± 10	0,24
Female gender, n (%)	50 (91)	42 (89)	8 (100)	1,0
Baseline LVEF (%)	61 ± 6	61 ± 5	57 ± 8	0,10
Baseline Tei index	0,42±0,11	0,42±0,11	0,45±0,09	0,45
Type of cancer, n (%)				
Breast cancer	44 (80)	36 (77)	8 (100)	0,67
Lymphoma	10 (18)	10 (21)	0 (0)	
Others	1 (2)	1 (2)	0 (0)	
Chemotherapy strategy*, n (%)				
FAC	45 (82)	37 (79)	8 (100)	0,56
CHOP	8 (14)	8 (17)	0 (0)	
ABVD	2 (4)	2 (4)	0 (0)	
Treatment length (days)	127 ± 30	127 ± 30	129 ± 33	0,84
Adriamycin dose (mg/m <sup>2</sup> )	304 ± 47	306 ± 49	288 ± 35	0,30

Data expressed as mean ± SD, unless otherwise noted. P value refers to comparisons between columns 3 ad 4. LVEF – left ventricular ejection fraction; SD – standard deviation; \* FAC - Fluoracil, Adriamycin, Cyclophosphamide; CHOP – Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristin, Prednisone; ABDV – Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Decarbazine.

**Left Ventricular function.** Overall, 41 (75%) patients had some decrease in LV systolic function as assessed by radionuclide ventriculography. Left ventricular ejection fraction decreased from  $61 \pm 6\%$  at baseline to  $56 \pm 7\%$  after treatment ( $p < 0,001$ ). (Figure 1). Decreased of more than 10% on left ventricular ejection fraction was observed in 12 (22%) patients, but in only 8 (14%) overt left ventricular dysfunction (final left ventricular ejection fraction  $< 50\%$ ) was identified. Left ventricular ejection fraction as obtained by the two methods, including both baseline and final values, showed a mild degree of association ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,001$ ). Tei index was measured at baseline, at an intermediate time point (approximately after 3 chemotherapy cycles) and after the final proposed cycle. We observed a non-significant trend toward a higher final Tei index ( $0,42 \pm 0,11$  at baseline;  $0,42 \pm 0,10$  at intermediate measure and  $0,45 \pm 0,12$  at final assessment,  $p = 0,11$ ).

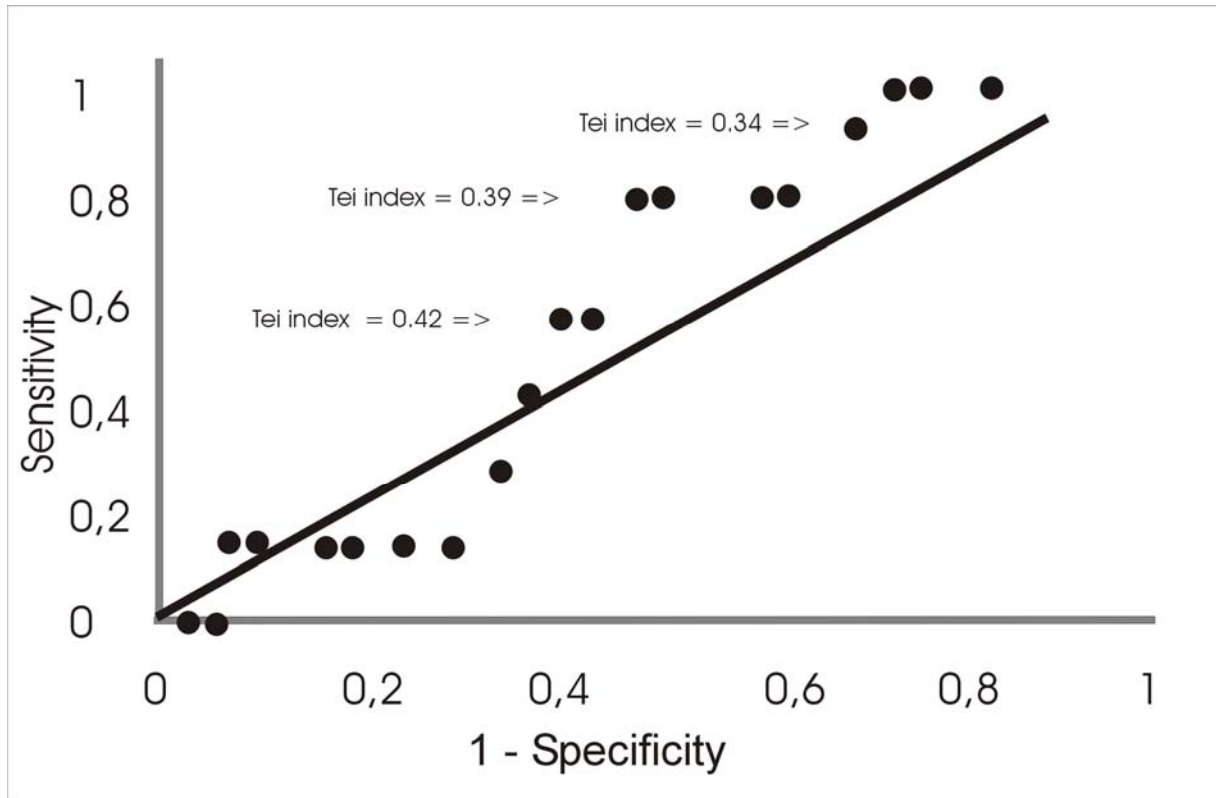


**Figure 1** – Change in left ventricular ejection fraction (LVEF) assessed by radionuclide ventriculography from baseline to final evaluation at the end of chemotherapy cycles.

**Clinical Predictors of Left Ventricular Dysfunction.** In order to identify potential predictors of left ventricular dysfunction, patients were stratified *as a priori* defined into two groups: normal final left ventricular function (left ventricular ejection fraction  $\geq$  50%) and reduced final left ventricular dysfunction (left ventricular ejection fraction  $<$  50%) as assessed by radionuclide ventriculography. No baseline clinical characteristic identified the group of patients that evolved to left ventricular dysfunction (Table 1). Type of cancer, chemotherapeutic strategy, adriamycin dose and treatment length were remarkably similar irrespective of final left ventricular ejection fraction.

Tei index was similar between these two groups of patients ( $p=0,45$ ). Figure 2 depicts the ROC curve using different cut-off values of baseline Tei index ("c" statistic= 0,60) and demonstrates the limited accuracy of this marker to identify future left ventricular dysfunction in our adults patients. The best discriminative values were Tei indices higher than 0.39 to 0.41 (sensitivity of 75%, specificity of 55%, predictive positive value of 22% and predictive negative value of 93%) (Table 2), representing 51% of our sample. Echocardiographic data collected during chemotherapy at an intermediate time point did not add prognostic information from baseline data (for a cut-off Tei index  $>$  0,41, sensitivity of 63%, specificity of 53%, predictive positive value of 22% and predictive negative value of 88%, "c" statistic = 0,57). Similarly, using a decrease of 10% of left ventricular ejection fraction as the parameter of adriamycin-induced cardiotoxicity, (instead of final left ventricular ejection fraction  $<$  50%) did not increase the prognostic accuracy of Tei index ("c" statistic = 0,49). Furthermore, increases of Tei index during follow-up, an alleged marker of global left

ventricular dysfunction, also did not characterize the group of patients at risk for adriamycin-induced cardiotoxicity (Table 2).



**Figure 2** – ROC curve for baseline Tei index values to predict left ventricular dysfunction after adriamycin use in adult cancer patients.



**Table 2.** Prognostic accuracy of Tei index to detect left ventricular dysfunction (LVEF < 50%) after adriamycin therapy.

	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
<b>Baseline Tei index</b>				
Tei index – 38	75	53	21	93
Tei index – 39	75	55	22	93
Tei index – 42	50	64	19	88
<b>Intermediate Tei index</b>				
Tei index – 39	63	49	19	88
Tei index – 40	63	53	20	88
Tei index – 42	38	67	18	85
<b>Variation of Tei index</b>				
$\Delta$ Tei index – 0,05	37	77	23	87
$\Delta$ Tei index – 0,0	50	68	22	88

We observed a non-significant trend toward lower baseline left ventricular ejection fraction in patients that developed left ventricular dysfunction when compared to those who maintained a normal final left ventricular ejection fraction ( $57 \pm 8\%$  versus  $61 \pm 5\%$ , respectively,  $p = 0,10$ ). The best discriminative value for this marker of future risk was a baseline left ventricular ejection fraction  $< 60\%$  (sensitivity = 63%, specificity = 59%, positive predictive value = 21%, and negative predictive value = 90%).

## Discussion

Routine radionuclide ventriculography is the method of choice to follow patients under adriamycin chemotherapy protocols in order to detect the development of left ventricular dysfunction and thus guide changes in drug use. Timely detection of such cardiac compromise can be crucial to prevent further overt heart failure. Our study sought to investigate the predictive value of the use of the echocardiography-derived Tei index, thought as a sensitive, global and early tool to detect left ventricular function impairment, in a cohort of adult patients receiving adriamycin comparing its performance to traditional radionuclide-derived ejection fraction. We showed that this index was not useful to predict future significant left ventricular dysfunction. Instead, lower baseline left ventricular ejection fraction by radionuclide ventriculography was associated with later development of left ventricular dysfunction.

The landmark study that led to the adoption of the radionuclide ventriculography as the gold-standard method to follow patients receiving adriamycin was that of Schwartz and co-workers who studied 1487 individuals. In their report, a retrospective cohort of high risk patients for the development of congestive heart failure, identified by: 1) decline of 10% or more baseline left ventricular ejection fraction to 50% or less, 2) high cumulative dose of adriamycin ( $> 450 \text{ mg/m}^2$ ) and 3) abnormal baseline left ventricular ejection fraction ( $< 50\%$ ) was followed. Clinical follow-up of patients was compared as to whether a proposed guideline (including sequential radionuclide assessments and dose-adjustments if appropriated) to prevent overt heart failure was implemented or not. Although when recommendations

were followed, a reduction in the incidence of heart failure was observed, the adoption of such guidelines did not prevent further progression to heart failure completely.<sup>3</sup> Thus, once detected by radionuclide ventriculography, it appears that cardiac dysfunction may already be at a somewhat irreversible stage.

In our study, we detected an overall reduction in left ventricular ejection fraction and a significant decrease ( $> 10\%$  or to  $< 50\%$  at final assessment - end of the chemotherapy) in 22% and 14%, respectively. These findings are comparable to prior reports and are expected for this relatively young age, low risk population<sup>3,7</sup>, with low to moderate mean dose of adriamycin, ranging around 300mg/m<sup>2</sup> in total. Had our average follow-up period lasted longer than 6 months, we could have demonstrated higher prevalence of left ventricular dysfunction. However, we were mostly interested to provide early detection, preferentially during therapy, of cardiac dysfunction in order to propose preventive measures or changes in drug dosage. Both in ours as well as in studies by others, utilizing radionuclide ventriculography, a criticism regarding the nature of the method is pertinent, such as its relative low diagnostic sensitivity as judged by a still prevalent incidence of overt heart failure once ventricular dysfunction is diagnosed, in spite of adherence of guidelines recommendations.<sup>3</sup> Thus, one may consider that changes detected by radionuclide ventriculography are only apparent at advanced stages of cardiac injury.

Echocardiographic-based studies assessing left ventricular ejection fraction has been proposed as an alternative, low-cost and easily available method to detect adriamycin cardiotoxicity.<sup>16</sup> More specifically, Nousiainen and co-workers compared echocardiogram-derived left ventricular ejection fraction, from both M-mode and two-dimensional echocardiogram to radionuclide ventriculography-derived ejection

fraction in adults patients receiving adriamycin therapy. These investigators showed that echocardiogram-derived data were relatively insensitive to detect significant reduction in left ventricular ejection fraction measured by radionuclide ventriculography. It is concluded that current protocols to guide adriamycin use cannot be applied to data obtained by echocardiography.<sup>7</sup>

Our study, similarly to data obtained by Nousiainen and co-workers<sup>10</sup>, did not show strong association between values of left ventricular ejection fraction obtained by radionuclide ventriculography and by M-mode echocardiography. In fact, although left ventricular ejection fraction assessed by radionuclide ventriculography from the whole group of patients decreased significantly comparing baseline to final values, echocardiogram-derived data did not discriminate patients who fulfilled criteria of significant reduction of left ventricular ejection fraction according to radionuclide ventriculography guidelines. However, in this report we did not study the predictive value of baseline left ventricular ejection fraction relative to changes observed by radionuclide ventriculography. Our data, reinforcing the notion that there poor association between these two methods, may be interpreted in two different ways: 1) that M-mode echocardiogram has limited sensitivity to detect reduction in left ventricular ejection fraction during adriamycin use or, alternatively, that 2) radionuclide ventriculography is too sensitive and overcalls, perhaps inappropriately, left ventricular systolic dysfunction in this setting. These apparently antagonistic views may in fact reflect methodological peculiarities of either approach and allow misleading assessment of cardiac function in the setting of adriamycin use.<sup>17</sup> However, since both radionuclide ventriculography and 2D echocardiogram left ventricular ejection fraction reflect systolic dysfunction in the one hand, and that

diastolic changes precede systolic events on the other hand, methods investigating diastolic parameters could be useful, perhaps allowing for timely diagnosis of potentially irreversible cardiac function.

Diastolic changes often precede systolic dysfunction in a variety of clinical situations.<sup>8-10</sup> In fact, echocardiographic-based reports studied different diastolic parameters during adriamycin use.<sup>4;18;19</sup> A major criticism that emerge from these studies is the high sensitivity and low specificity derived from pure diastolic indices, risking to induce inappropriate reduction or discontinuation of chemotherapy. Perhaps larger, longer and adequately powered studies are necessary to redeem these issues.

The Tei index has been considered as a global index of cardiac function, including both systolic and diastolic properties of the left ventricle.<sup>20</sup> Previous studies demonstrated that there is association between the Tei index and other methods assessing ventricular function in different cardiac disorders.<sup>11;12;21</sup> Specifically regarding adriamycin use, studies from Ishii and colleagues and preliminary data from Marin and colleagues, analyzing both children and adults under chemotherapy showed early and significant increase in Tei values, even prior to reduction of left ventricular ejection fraction assessed by 2D echocardiogram, suggesting that this index can be predictive of future cardiac dysfunction.<sup>14,15</sup> In children, Ishii and co-workers showed that while ejection fraction was within normal limits in higher doses of adriamycin (> 400mg/m<sup>2</sup>) in the majority of patients, Tei index was clearly abnormal, above 0,44 in all patients. However, in doses lower than 350 mg/m<sup>2</sup>, Tei index values remained within normal limits.<sup>14</sup> In adults, Marin and co-workers showed similar results, whereby in the majority of patients preserved ejection fraction (>

50%) was accompanied by pathological Tei index values ( $> 0,48$ ). Moreover, in those where the highest Tei index values were found ( $> 0,63$ ), overt congestive heart failure was later (2-10 months) observed.<sup>15</sup> Our data, on the contrary, did not show significant increase in Tei index values in the different time-points assessed; only a trend toward higher values was observed. We also studied whether baseline Tei index values could be predictive of future left ventricular dysfunction as assessed by the widely accepted method, that is, radionuclide ventriculography of less than 50% or alternatively  $> 10\%$  fall in ejection fraction from baseline to final. In neither approach the Tei index was valuable to predict future cardiac dysfunction. According to data by Ishii and co-workers, it is possible that Tei index values require higher doses of adriamycin ( $> 350 - 400 \text{ mg/m}^2$ ) to express significant changes.<sup>14</sup> In this regard, the mean dose used in our patients was relatively low ( $304 \text{ mg/m}^2$ ). This could have accounted for the limited utility of the Tei index. Finally, similarly to data from others<sup>3</sup>, in our study lower baseline left ventricular ejection fraction by radionuclide ventriculography provided the best discriminatory value for future systolic dysfunction.

### *Study Limitations*

Firstly, our study only followed patients up to the final chemotherapy cycle. Further cardiac dysfunction in larger number of patients could be apparent had the follow-up lasted longer. However, we were searching for early indications of cardiotoxicity, during chemotherapy. Secondly, we did not perform studies regarding intra-observer variability, which is known to be about 15% in follow-up studies involving echocardiographic-derived measures. Thirdly, perhaps the major limitation

of the study, is related to the disputed issue regarding the choice of the most appropriated method to detect adriamycin cardiotoxicity, to which all others alternative methods should be compared to. In order to answer this fundamental question, larger prospective studies comparing simultaneously radionuclide ventriculography, echocardiography or other methods, assessing both systolic and diastolic parameters, should be carried out searching for the definite, clinically important outcome of overt congestive heart failure. This issue remains open.

### *Conclusions*

Our data demonstrate that the Tei index in adults receiving adriamycin is not useful to detect early cardiac dysfunction, although a global, systolic and diastolic assessment method could potentially be more accurate than measurement of left ventricular ejection fraction alone assessed by radionuclide ventriculography. We speculate that, in the setting of higher cumulative doses of adriamycin, compared to that used in our study, Tei index could detect cardiac damage more accurately.



## References

1. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-15.
2. Stone R, Bridges K, Libby P. Hematological-Oncological Disorders and Cardiovascular Disease. In Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. *Braunwald's Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, pp 2223-43. 2001.
3. Schwartz RG, McKenzie WB. Cardiac heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *Am J Med* 1987;82:1109-18.
4. Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Aichhorn G, Grillenberger A, Wiesinger G *et al*. Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: diastolic versus systolic parameters. *Eur. J Pediatr*. 1995;154:201-4.
5. Galli MA, Conter V, Zanetto F, Jankovic M, Ferrari L, Baio G *et al*. Cardiotoxicity in children treated with anthracyclines: the role of M-mode echocardiography. *Haematologica* 1987;72:347-50.
6. Hausdorf G, Morf G, Beron G, Erttmann R, Winkler K, Landbeck G *et al*. Long term doxorubicin cardiotoxicity in childhood: non-invasive evaluation of the contractile state and diastolic filling. *BR Heart J* 1988;60:309-15.
7. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A *et al*. Comparison of echocardiography and radionuclide ventriculography in the follow-up of left ventricular systolic function in adult lymphoma patients during doxorubicin therapy. *J Intern Med* 2001;249:297-303.

8. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC *et al.* Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: assessment with radionuclide angiography. *Circulation* 1981;64:315-23.
9. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Lipson LC *et al.* Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;64:787-96.
10. Soufer R, Wohlgeleirter D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, Berger HJ, *et al.* Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:1032-6.
11. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995;26:135-6.
12. Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J *et al.* Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1888-95.
13. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:864-8.
14. Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K *et al.* Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:1279-81, A9.
15. Marin D, Katz MA, Bruch C, *et al.* Early detection of anthracyclines-induced cardiomyopathy by means of a new echocardiography Doppler-index. (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1999;430A-1A.
16. Keefe DL, Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol.* 2001;28:2-7.

17. Dey HM, Kassamali H. Radionuclide evaluation of doxorubicin cardiotoxicity: the need for cautious interpretation. *Clin Nucl Med* 1988;13:565-8.
18. Cittadini A, Fazio S, D'Ascia C, Basso A, Bazzicalupo L, Picardi G *et al.* Subclinical cardiotoxicity by doxorubicin: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1991;12:1000-5.
19. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:62-9.
20. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ *et al.* New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
21. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:658-64.

## Anexo I

### Ficha de acompanhamento clínico Projeto de avaliação da cardiotoxicidade da Adriamicina

#### 1. Dados Pessoais:

1.1 Nome:

1.2 Idade:                      prontuário:

1.3 Procedência:                      Telefone:

1.4 Número de identificação:

#### 2. Dados clínicos oncológicos

2.1 Patologia:                                      Estadiamento:

2.2 Data do diagnóstico:

2.3 Tratamento proposto:

2.4 Número de ciclos e intervalo:

2.5. Início do tratamento:                      Final do tratamento:

2.6. Número de ciclos realizados:

2.7. Intercorrências clínicas durante o tratamento:

#### 3. Dados clínicos pregressos

3.1 Patologias pregressas relevantes

3.2 Tempo de existência da(s) patologia(s)

3.3 Tratamento (s) realizado (s):



## Anexo II

### Termo de consentimento

**Projeto:** Avaliação ecocardiográfica da cardiotoxicidade por adriamicina: valor preditivo do índice Tei.

Estamos realizando um projeto de pesquisa no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e gostaríamos de contar com sua ajuda. O Sr(a). é portador de uma doença crônica que necessita tratamento com medicações aplicadas por via endovenosa, chamados de quimioterápicos, tidos como fundamentais para uma tentativa de melhor controle de sua doença. Entre elas, encontra-se uma medicação chamada adriamicina, que pode, em alguns casos, induzir à ocorrência de dano cardíaco, provocando seu enfraquecimento e o surgimento de uma síndrome denominada insuficiência cardíaca e que pode tornar-se letal. O Sr(a). será submetido a 6 a 8 ciclos (infusões endovenosas) destas medicações, com intervalo de 6 semanas entre cada ciclo. Durante o curso do seu tratamento, estamos propondo a realização de exames ecocardiográficos, os quais permitem uma visualização do coração, sendo realizados através da colocação de um transdutor na região do tórax. Estes exames serão realizados a fim de verificar se está ocorrendo ou não dano cardíaco.

Todas as informações obtidas neste estudo serão absolutamente confidenciais e para fins exclusivos de pesquisa. Caso o Sr(a). não queira participar ou desistir de participar do estudo, não haverá qualquer prejuízo ao seu tratamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Se desejar, o SR(a). ou qualquer médico a seu critério poderá ter acesso aos resultados dos exames realizados.

Obrigado pela atenção.

Eu, \_\_\_\_\_ aceito participar deste estudo tendo sido informado previamente de suas características e potenciais riscos.

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do professor responsável

Telefone para contato: 316-8344

Data: