

O Emprego do Strain do Átrio Esquerdo na Análise da Função Diastólica do VE: Pronto para o Uso?

Left Atrial Strain in the Analysis of LV Diastolic Function: Ready to Use?

Antonio Amador Calvilho Júnior,^{1,2} Jorge Eduardo Assef,¹ João Moron Saes Braga,³ Andrea de Andrade Vilela,^{1,4} Antonio Tito Paladino Filho,^{1,5} Gustavo Nishida¹

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Conjunto Hospitalar de Sorocaba,² Sorocaba, SP – Brasil

Faculdade de Medicina de Marília,³ Marília, SP – Brasil

Grupo Fleury,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Vila Nova Star,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A dilatação do átrio esquerdo (AE) é um indicador comum da disfunção diastólica, e sua análise por meio do cálculo de seu volume reflete os efeitos cumulativos das pressões de enchimento do VE. Entretanto, o aumento do volume do AE não é exclusivo da disfunção diastólica, sendo observado também em outras condições clínicas. Assim, a avaliação do strain do AE permite um estudo funcional dessa câmara, complementando a análise morfológica pelo volume.

O strain do AE medido pela técnica de speckle tracking traz informações sobre as funções reservatório, conduto e contrátil do átrio esquerdo e está relacionado à função do VE. Além disso, as alterações no strain do AE precedem as alterações volumétricas em quase uma década e correlacionam-se inversamente com o grau de fibrose do AE — isso tem importante relação com a disfunção diastólica e sua graduação. Apesar de ser insuficiente para explicar sua totalidade, a fibrose do AE pode justificar parcialmente as alterações funcionais desta câmara cardíaca e favorece o uso dessa variável como complemento aos atuais protocolos de análise da função diastólica.

Embora ainda sejam necessários mais estudos para estabelecer outras aplicabilidades clínicas, o strain do AE possui grande destaque na análise da função diastólica e já pode ser considerado pronto para uso e com grande potencial para melhorar a avaliação da função cardíaca.

Introdução

O estudo da deformação miocárdica pode ser considerado definitivamente implementado na rotina ecocardiográfica da atualidade. Embora existam aqueles que considerem

esse tema como algo recente, ou em fase de pesquisa e pré-implementação, isso não é verdade. Os primeiros trabalhos sobre deformação miocárdica são tão antigos quanto o uso de imagens bidimensionais em ecocardiografia, e a vasta maioria desses trabalhos aborda a deformação do miocárdio ventricular esquerdo. Dos primeiros estudos experimentais com cristais de sonomicrometria inseridos diretamente no miocárdio de cães, passando pelo uso do Doppler em ecocardiografia, chegou-se à maturidade com o desenvolvimento do *speckle tracking*, método amplamente validado para uso em ecocardiografia e ressonância nuclear magnética.¹⁻³

A multiplicidade de variáveis do speckle tracking na avaliação de diferentes estruturas cardíacas

O *speckle tracking* é a ferramenta padrão para estudo da deformação miocárdica pela ecocardiografia e, quando aplicado ao ventrículo esquerdo (VE), resulta em um número grande de informações, que vão além da mera quantificação da deformação absoluta. Por esse motivo, a padronização dessas medidas é fundamental.

Utiliza-se a expressão inglesa “strain” como sinônimo de deformação miocárdica, e isso faz com que se reduza o método a essa medida, o que é certamente incompleto, pois, além de o *speckle tracking* permitir também a mensuração de variáveis rotacionais, possibilita até estimar o trabalho miocárdico. Apesar de a terminologia ser padronizada internacionalmente, as confusões ainda são frequentes. No Brasil, por exemplo, a expressão “strain bidimensional” é utilizada para se referir ao *speckle tracking*, e isso conflita com a padronização internacional.⁴

O strain longitudinal do VE é a medida mais conceituada para uso na ecocardiografia com *speckle tracking* (EST). Exemplos de sua aplicação são: determinação de doença miocárdica subclínica em ventrículos aparentemente normais, diagnóstico precoce da cardiotoxicidade por quimioterápicos, diferenciação entre as principais causas de aumento da espessura miocárdica, segmentação de risco em diferentes patologias cardíacas, e em uma série de outras condições clínicas que afetam o miocárdio.⁵⁻⁸

As deformações circunferenciais e radiais do VE também podem ser medidas pelo mesmo método; além disso, também pode-se obter a velocidade com que essas deformações ocorrem, o chamado *strain rate*. Variáveis rotacionais medidas na base, segmentos médios e segmentos apicais também podem complementar a avaliação, bem como o *twist*, que é a diferença

Palavras-chave

Ecocardiografia; Miocárdio; Disfunção Ventricular Esquerda.

Correspondência: Antonio Amador Calvilho Júnior •

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500. CEP: 04012-909. Vila Mariana São Paulo, SP – Brasil

E-mail: dr.calvilho@gmail.com

Artigo recebido em 15/10/2022; revisado em 21/10/2022; aceito em 02/11/2022.

Editor responsável pela revisão: Daniela do Carmo Rassi

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.2022357>

entre as rotações basais e apicais do VE.⁴ Essas formas de avaliação possuem papel complementar ao *strain* longitudinal do VE e não implicam na sua substituição.

O ventrículo direito também pode ser estudado quanto à deformação; nesse caso, o *strain* longitudinal da sua parede livre é a medida mais validada e recomendada.⁹⁻¹² O mesmo se aplica ao *strain* longitudinal do átrio esquerdo (AE), que é uma promissora abordagem de estudo funcional e foco desta revisão, sendo suas peculiaridades descritas posteriormente, com foco no estudo da função diastólica (FD) do VE.

A quantificação da mecânica cardíaca e seus estudos na diastologia

Existe um considerável número de publicações sobre a complementação da análise da FD pelas técnicas de quantificação da mecânica muscular cardíaca, e a ampla maioria dessas publicações está relacionada ao estudo do VE com foco na determinação das suas pressões de enchimento.¹³⁻¹⁶ Apesar de muitos resultados favoráveis, a implementação efetiva de tais técnicas para esse fim não ocorreu, o que pode ser explicado, entre outros motivos, pela complexidade dessas análises em relação às clássicas medidas de FD do VE pelo Doppler.¹⁷

Entretanto, apesar de a avaliação das pressões de enchimento do VE pela EST não fazer parte das recomendações de avaliação da FD de 2016, o seu uso para determinação de doença miocárdica o faz, particularmente o *strain* global longitudinal do VE, que pode ser utilizado como determinante de doença miocárdica e assim auxiliar na análise inicial da FD.¹⁸

Qual o papel do AE na avaliação da função diastólica do VE?

Diferentemente das outras técnicas de avaliação da FD, que mostram o estado hemodinâmico do coração no momento da realização do exame, a avaliação do AE por meio do cálculo de seu volume reflete os efeitos cumulativos das pressões de enchimento do VE.

A utilização das dimensões do AE na prática clínica antecede até mesmo as primeiras diretrizes para avaliação da FD da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE), publicadas em 2009.¹⁹ Numerosos estudos demonstraram que o aumento do volume do AE está intimamente relacionado não somente ao diagnóstico, mas também ao prognóstico dos portadores de disfunção diastólica (DD).²⁰⁻²⁸ Entretanto, é importante ressaltar que a dilatação do AE não é exclusiva da DD, podendo ser também observada em casos de valvopatia mitral, arritmias de longa duração, anemia e prática intensa e prolongada de exercícios físicos. Todavia, a dilatação do AE em pacientes com hipertensão arterial é considerada por certos autores como diagnóstica de DD, mesmo que ocorra sem associação com outras características ecocardiográficas de DD.²⁹

Por outro ângulo, a constatação de AE com dimensões normais não exclui a presença de DD, pois elevações recentes ou intermitentes das pressões de enchimento do VE podem não ser suficientes para ocasionar a dilatação do AE, o que certamente abre espaço para avaliação não somente morfológica, mas também funcional dessa cavidade, mais especificamente a mensuração de seu *strain*.

Análise funcional do AE pelo speckle tracking e sua potencial aplicação na diastologia

Conhecimentos morfofuncionais

Relação entre a função do AE e a função do VE

O *strain* do AE medido pela EST traz informações sobre as funções reservatório, conduto e contrátil dessa câmara (Figura 1). A utilidade dessas medidas está fundamentada na íntima relação entre funções do AE e do VE. Por exemplo, as performances das funções reservatório e conduto são determinadas, além de pela complacência atrial,

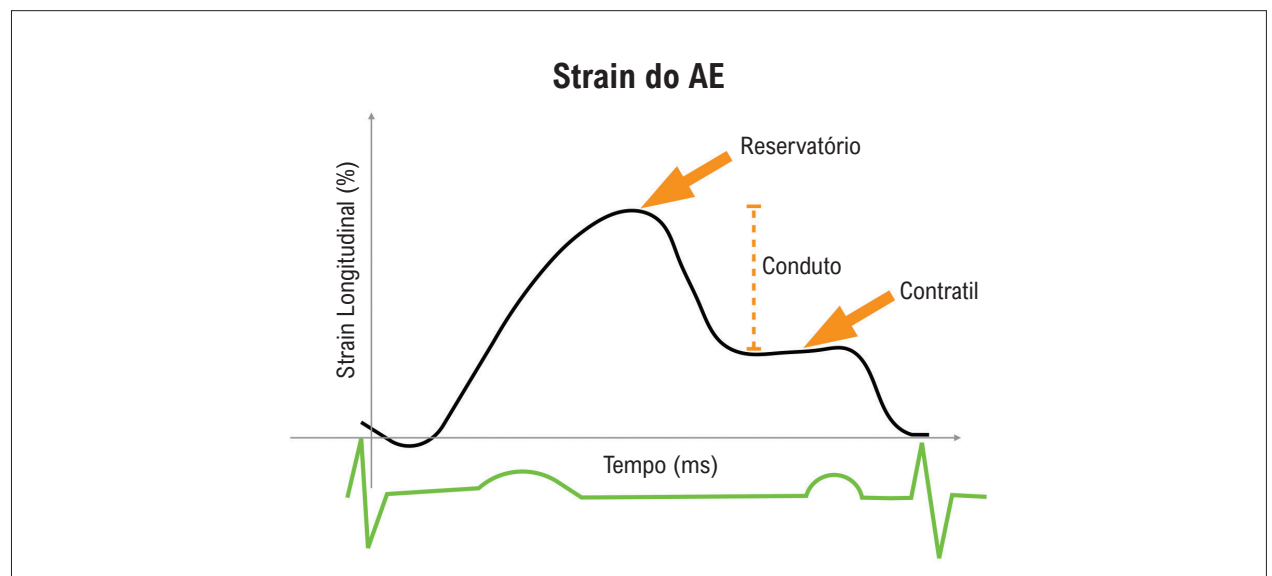


Figura 1 – Fases da função atrial esquerda evidenciadas pelo estudo da deformação longitudinal. AE: átrio esquerdo.

Artigo de Revisão

pelo relaxamento ventricular e pelo gradiente pressórico transmitral.³⁰ As condições que prejudicam qualquer aspecto da função atrial, especialmente as alterações mecânicas que levam a anormalidades das relações pressão-volume, podem afetar a performance cardíaca global, levando a sintomas e desfechos desfavoráveis.³¹

Causas da disfunção do AE

Os efeitos hemodinâmicos de ventrículos doentes parecem ser insuficientes para explicar todas as alterações que levam a disfunção do AE, pois, em alguns pacientes, esta ocorre mesmo na ausência de alterações morfológicas e/ou funcionais significativas do VE.³² Isso é corroborado por estudos com populações previamente saudáveis, nas quais a função do AE e seu remodelamento foram independentemente associados e precederam a manifestação clínica de insuficiência cardíaca.³³ Um outro aspecto que favorece os estudos funcionais do AE decorre do fato de que, apesar de o *strain* do AE não ser totalmente independente de carga, a deformação miocárdica tende a ser menos afetada pela carga do que seria a medida volume do AE.³⁴ Além disso, as alterações no *strain* do AE precedem as alterações volumétricas em quase uma década.³⁵

Acredita-se que a disfunção do AE resulte, pelo menos em parte, da fibrose do seu miocárdio. Esse processo tem sido associado a diversos fatores biológicos, praticamente os mesmos que impactam o miocárdio ventricular.³³ O *strain* do AE correlaciona-se inversamente com o grau de fibrose do AE (Figura 2).^{36,37} Essa associação não seria isoladamente suficiente para favorecer o uso dessa variável como complemento aos atuais protocolos de análise da FD. Entretanto, demonstrou-se que a função do AE é um determinante do momento de descompensação da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), um dos motivos para a discussão sobre o potencial uso do *strain* do AE como marcador de elevação das pressões de enchimento do VE.³⁸ Portanto, apesar de a fibrose do AE justificar parcialmente as alterações funcionais, é insuficiente para explicar sua totalidade, sendo esse um dos tópicos que fundamentam os estudos de sua aplicação em diastologia.

Aplicação da análise funcional do AE direcionada ao estudo da DD do VE

Para aplicar o estudo das deformações do AE na diastologia do VE, deve-se primeiro considerar o propósito desejado, que pode ser:

1. Otimizar o diagnóstico de DD de uma forma geral;
2. Determinar a presença ou ausência da elevação das pressões de enchimento.

Há um número significativo de estudos que comprovaram a utilidade da mensuração do *strain* do AE para o diagnóstico de DD, ao demonstrar a redução do *strain* de reservatório do AE em situações clínicas como hipertensão, diabetes e doença renal crônica, mesmo quando o volume e/ou a fração de esvaziamento do AE ainda estão normais.³⁹⁻⁴¹ Achados similares em estudo com pacientes hipertensos, diabéticos e coronariopatas, todos com FEVE preservada, evidenciaram um incremento próximo de 10% no diagnóstico da DD com a incorporação do estudo do *strain* do AE ao algoritmo de detecção de DD utilizado na diretriz da ASE com a Associação Europeia de Imagem Cardiovascular (*European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI*) de 2016 (Figura 3).⁴²

Além do diagnóstico, a graduação da DD também é uma aplicação possível para o *strain* do AE, o que se deve ao fato de ambas as funções reservatório e conduto decrescerem conforme o aumento do grau da DD.⁴³ Análises de curva ROC demonstraram alta acurácia do *strain* reservatório para graduar a DD quando comparado com o volume indexado do AE.⁴⁴

Apesar dessa redução gradual e progressiva das funções reservatório e conduto, deve-se observar que, no caso da função contrátil, demonstrou-se um comportamento diferente nas primeiras fases, sendo que esse componente aumenta no grau 1 de DD antes de reduzir, o que ocorre a partir do grau 2.⁴⁴ Outra observação de interesse é que, nos casos de alteração no relaxamento do VE, ocorre aumento da contribuição relativa da função contrátil do AE ao seu enchimento, enquanto a função conduto decresce. Quando as pressões de enchimento do VE aumentam significativamente, os limites da pré-carga do AE são atingidos, o qual se comportará predominantemente como conduto.⁴⁵

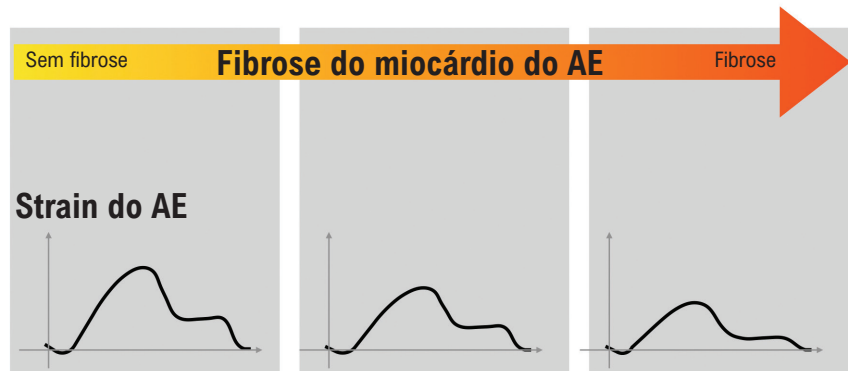


Figura 2 – Strain do AE e fibrose do miocárdio atrial. AE: átrio esquerdo.

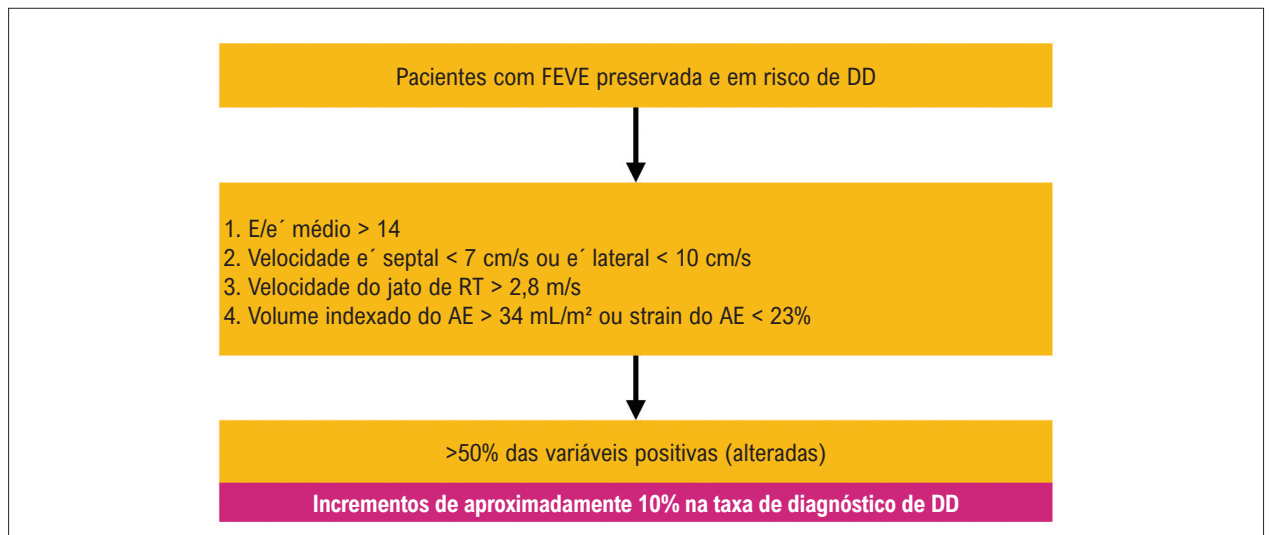


Figura 3 – Incremento no diagnóstico de DD com inclusão do strain do AE ao algoritmo. Adaptado de Morris et al. (referência 42). AE: átrio esquerdo; E: velocidade da onda E do fluxo transmitral ao Doppler pulsado; e': velocidade protodiastólica do anel mitral ao Doppler tecidual; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RT: regurgitação tricúspide; DD: disfunção diastólica.

Tais características não necessariamente seriam úteis na efetivação do uso do *strain* do AE em diastologia; porém, seu conhecimento pode ajudar a evitar interpretações equivocadas pela simplificação dos efeitos da FD do VE na função do AE.

Padronização e medidas do *strain* atrial pelo *speckle tracking*

Apesar de a mensuração do *strain* bidimensional do AE pela EST ser relativamente simples e direta, diferenças metodológicas inicialmente contribuíram para uma certa variação nos valores de normalidade. Isso foi otimizado com a recente sistematização e padronização proposta por diversas sociedades internacionais e pela indústria, que definiu a direção longitudinal, aquela tangencial à borda endocárdica atrial visualizada em janela apical, como a única recomendada. O mesmo documento desaconselha o estudo segmentar; portanto, deve-se observar somente o valor global obtido no plano de corte analisado.⁴⁶

A combinação de medidas obtidas pelos cortes de 4 e 2 câmaras para cálculo do *strain* global longitudinal do AE pode ser feita, e foi até recomendada em consenso anterior (Figura 4).⁴⁷ Entretanto, é aceitável o estudo por meio de um único corte, no caso o da janela apical 4 câmaras, pela sua praticidade. Resultados de uma recente metanálise que incluiu 30 estudos, totalizando 2038 indivíduos saudáveis, descreveram os valores de referência de normalidade atualmente aceitos para o *strain* atrial durante as fases reservatório, conduto e contração.⁴⁸

Portanto, a recomendação permite que a análise seja feita em janela apical de 4 câmaras, evitando encurtamento da cavidade, e com uma largura da região de interesse de cerca de 3 mm.⁴⁶

Valores de normalidade do *strain* atrial esquerdo

Conforme visto na Figura 1, a deformação do AE pode ser avaliada por meio de 2 picos: a deformação máxima (também

chamada de *strain* reservatório) e a deformação de contração atrial (também chamada de *strain* contrátil), além da diferença entre esses picos, que é uma terceira medida conhecida como *strain* de conduto. Os valores de normalidade aceitos atualmente derivam da mesma metanálise de 2017 citada anteriormente, e são os seguintes:⁴⁸

- *Strain* reservatório 39% (intervalo de confiança de 95%: 38% a 41%)
- *Strain* de conduto 23% (intervalo de confiança de 95%: 21% a 25%)
- *Strain* contrátil 17% (intervalo de confiança de 95%: 16% a 19%)

Como utilizar os valores alterados do *strain* do AE em diastologia?

Seria conveniente, em se tratando do diagnóstico e da classificação da DD, que a alteração do *strain* do AE sucedesse a elevação das pressões de enchimento do VE, sendo consequência direta desta última. Porém, como exposto anteriormente, o que ocorre de fato é uma redução progressiva do *strain* do AE conforme o grau de DD; portanto, a interpretação da anormalidade deverá ser cautelosa e contextualizada no interesse da investigação.

Aplicação do *strain* do AE para determinação de prognóstico cardiovascular

As anormalidades da deformação do AE podem ser estudadas com objetivo de determinação de risco cardiovascular. Nesses casos, as alterações da deformação demonstraram correlação independente com eventos cardiovasculares.^{49,50} Os valores de corte encontrados nessas situações não necessariamente serviriam para determinação e categorização da DD.

Artigo de Revisão

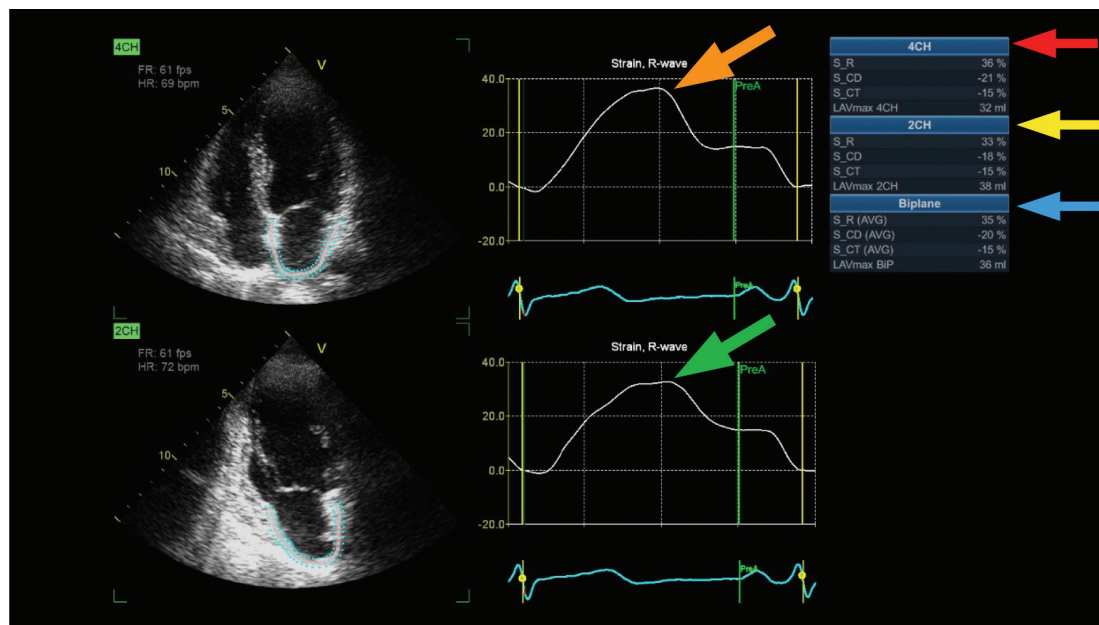


Figura 4 - Medidas de strain do átrio esquerdo pelo speckle tracking. As setas laranja e verde apontam os picos do strain reservatório para os cortes ecocardiográficos de 4 e 2 câmaras respectivamente. As setas vermelha e amarela destacam os resultados automáticos da medida reservatório, conduzido e contrátil dos cortes de 4 e 2 câmaras, respectivamente, e a seta azul destaca os resultados globais (média) dos 2 cortes.

Aplicação do strain do AE para classificação da DD

Uma outra forma de utilização das medidas de deformação do AE é para o auxílio na classificação do grau de DD. Em suma, essa forma também implicará em determinação prognóstica, pois conforme já bem estabelecido, o risco de eventos cardiovasculares é diretamente correlacionado com o grau de DD.^{51,52}

Numerosos estudos foram realizados com o objetivo de correlacionar a redução da deformação miocárdica do AE com as elevações das pressões de enchimento do VE, em especial a pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) e a pressão capilar pulmonar média. Um destes estudos, realizado em 2009 por Kurt *et al.*, avaliou aquilo que fora denominado rigidez atrial esquerda, calculada pela razão da relação E/e' (médio) com o strain sistólico do AE (atualmente mais referido como strain de reservatório do AE). Estes pesquisadores demonstraram que a rigidez do AE apresentou boa correlação com a medida invasiva da PSAP.⁵³ Estudos posteriores passaram a enfatizar o strain de reservatório de maneira isolada.

Em 2019, Singh *et al.* demonstraram que o strain de pico do AE menor que 20% apresentou boa acurácia na identificação de pressão pré-A do VE maior que 15 mmHg, melhorando de maneira significativa a classificação da DD feita pelas diretrizes atuais (2016), principalmente em indivíduos com FEVE preservada.⁵⁴ Resultados similares foram publicados no ano de 2021 por Inoue *et al.*, neste estudo o strain reservatório do AE < 18% e o strain contrátil do AE < 8% determinaram elevação da pressão de enchimento do VE melhor que o volume do AE e outros

parâmetros Doppler convencionais.⁵⁵

Em 2020, já teria sido proposto por Jae Oh *et al.* em um editorial, publicado no *Journal of American College of Cardiology - cardiovascular imaging*, uma nova abordagem diagnóstica da DD. Dentre as propostas, destacou-se o uso do strain reservatório do AE para diferenciação dos casos indeterminados.⁵⁶ Em 2021, seguindo exatamente esta linha, o strain do AE foi incorporado a um consenso europeu, no caso referente ao uso de multimodalidade de imagem em ICPEP.⁵⁷ Essa incorporação levou em consideração o algoritmo de análise da FD de 2016 e os resultados do estudo de Inoue *et al.* (Figura 5).⁵⁵

Quando não utilizar o strain do AE para classificação da DD

Em algumas situações, a medida do strain do AE não deve ser considerada, como na limitação das imagens ecocardiográficas e prejuízo na análise de dois ou mais segmentos da parede do AE.

De maneira similar, pacientes em ritmo de FA não devem ter o strain de reservatório do AE analisado para fins de estimativa das pressões de enchimento do VE.⁵⁵ Isso também é válido para os pacientes que apresentaram episódio(s) de FA por mais de 48 horas nos 90 dias anteriores à realização do exame. Tal fato se deve à possibilidade da presença de "atordoamento miocárdico do AE", situação em que o valor do strain de reservatório apresentará valores mais baixos. Portanto, essa medida não deve ser utilizada para o diagnóstico de ICPEP quando da possibilidade de atordoamento atrial.

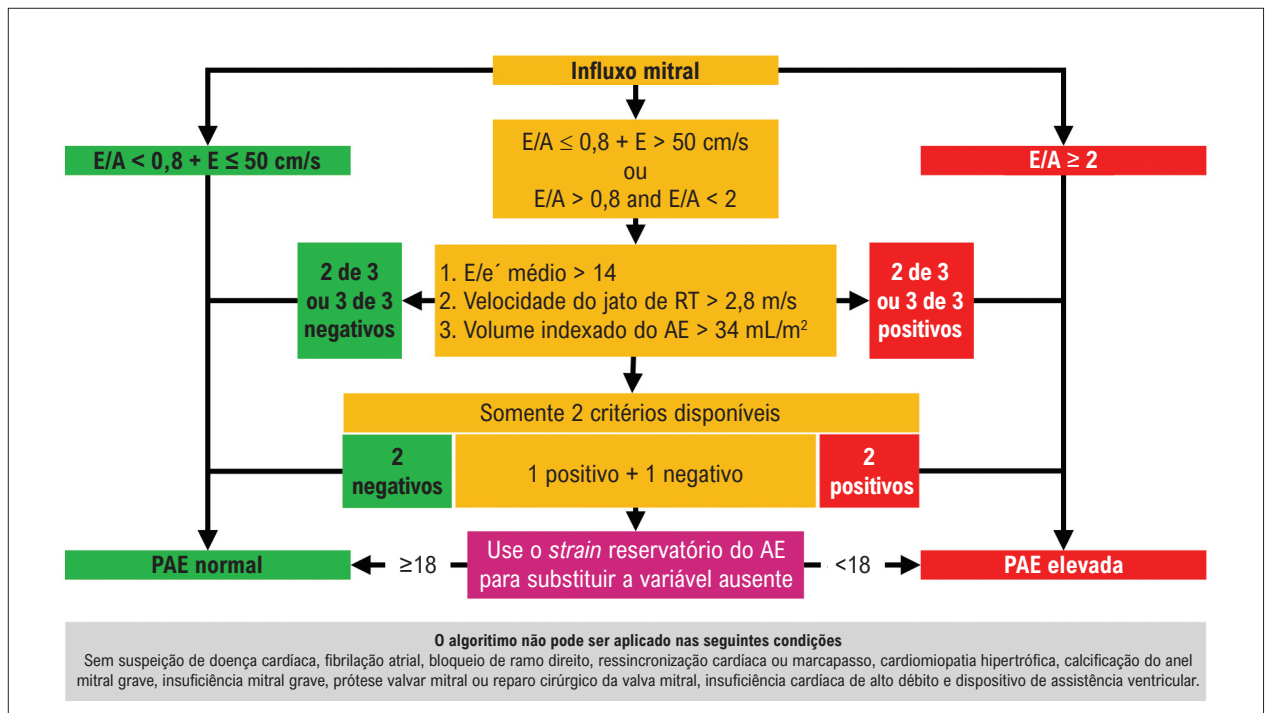


Figura 5 – Algoritmo proposto para graduação da DD com uso do strain reservatório do AE. Adaptado de Smiseth et al. (referência 57). A: velocidade da onda A do fluxo transmitral ao Doppler pulsado; AE: átrio esquerdo; E: velocidade da onda E do fluxo transmitral ao Doppler pulsado; e': velocidade protodiastólica do anel mitral ao Doppler tecidual; PAE: pressão do átrio esquerdo; RT: regurgitação tricúspide.

Considerações finais

A importância da avaliação da função atrial esquerda é inquestionável em diversas situações clínicas e populações específicas de pacientes. Considerando os estudos apresentados e o estado atual do desenvolvimento das tecnologias envolvidas, é da opinião dos autores que sim, o *strain* do AE está pronto para uso, em razão da demonstração de que o *strain* atrial esquerdo, sobretudo em seu componente reservatório, diminui progressivamente de acordo com a piora da DD do VE, também podendo ser útil na reclassificação de casos “indeterminados”. Obviamente, ainda existem muitas questões a serem respondidas relativas às alterações da função do AE, em especial no contexto da diastologia. Contudo, trata-se de ferramenta potencial para emprego imediato como um parâmetro diagnóstico complementar.

Considera-se acertada a escolha da EACVI pela recomendação de utilização da medida do *strain* reservatório do AE de forma adicional nos casos em que as pressões de enchimento seriam classificadas como indeterminadas pelo algoritmo das diretrizes de 2016 para avaliação da FD.⁵⁷

É importante ressaltar que a utilização do *strain* do AE não se restringe à diastologia, conforme descrito anteriormente. Alterações na deformação do AE estão associadas a implicações prognósticas em cenários diversos, como por exemplo na predição de evento cardioembólico.⁵⁸ Além disso, o AE tem sido foco de discussões e investigações que reforcem seu papel em uma ampla variedade de situações

cardiovasculares, inclusive com novos conceitos, como é o caso da definição de insuficiência atrial.⁵⁹

Portanto, há um grande potencial do uso da deformação miocárdica do AE no contexto da análise da FD do VE para otimização da acurácia de algoritmos empregados na prática clínica.

Contribuição dos Autores

Redação do manuscrito: Calvilho Júnior AA, Assef JE e Braga JMS; concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vilela AA, Paladino Filho AT e Nishida G.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Artigo de Revisão

Referências

1. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of Passive Elastic Stiffness for Isolated Heart Muscle and the Intact Heart. *Circ Res*. 1973;33(2):233-43. doi: 10.1161/01.res.33.2.233.
2. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial Strain by Doppler Echocardiography: Validation of a New Method To Quantify Regional Myocardial Function. *Circulation*. 2000;102(10):1158-64. doi: 10.1161/01.cir.102.10.1158.
3. Stendahl JC, Parajuli N, Lu A, Boutagy NE, Guerrero N, Alkhalil I, et al. Regional Myocardial Strain Analysis Via 2D Speckle Tracking Echocardiography: Validation With Sonomicrometry and Correlation with Regional Blood Flow in the Presence of Graded Coronary Stenoses and Dobutamine Stress. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020;18(1):2. doi: 10.1186/s12947-019-0183-x.
4. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current And Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):277-313. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.015.
5. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-56. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.012.
6. Halliday BP, Senior R, Pennell DJ. Assessing Left Ventricular Systolic Function: From Ejection Fraction to Strain Analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(7):789-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa587.
7. Almeida ALC, Gjesdal O, Mewton N, Choi EY, Teixeira-Tura G, Yoneyama K et al. Speckle-Tracking pela Ecocardiografia Bidimensional – Aplicações Clínicas. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2013;26(1):38-49.
8. Oliveira AAA, Oliveira TA, Oliveira LA, Meneses GC, Bezerra GF, Martins AMC, et al. Association Between Angiotensin-2 and Functional Cardiac Remodeling in Hemodialysis Patients with Normal Left Ventricular Ejection. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(4):502-12. doi: 10.1111/jch.14465.
9. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Hu B, Kusunose K, Troughton RW, et al. Right Ventricular Global Longitudinal Strain Provides Prognostic Value Incremental to Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(7):726-32. doi: 10.1016/j.echo.2014.02.007.
10. Morris DA, Krisper M, Nakatani S, Köhncke C, Otsuji Y, Belyavskiy E, et al. Normal Range and Usefulness of Right Ventricular Systolic Strain to Detect Subtle Right Ventricular Systolic Abnormalities in Patients With Heart Failure: A Multicentre Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(2):212-23. doi: 10.1093/ehjci/ehw011.
11. D'Andrea A, Stanzola A, D'Alto M, Di Palma E, Martino M, Scarafile R, et al. Right Ventricular Strain: An Independent Predictor of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Cardiol*. 2016;222:908-910. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.288.
12. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional Right Ventricular Strain Pattern in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Echocardiography*. 2012;29(4):464-70. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01617.x.
13. Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global Diastolic Strain Rate For the Assessment of Left Ventricular Relaxation and Filling Pressures. *Circulation*. 2007;115(11):1376-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.662882.
14. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Usefulness of New Diastolic Strain and Strain Rate Indexes for the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure. *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1504-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.01.037. Epub 2008 Mar 21.
15. Nguyen JS, Lakkis NM, Bobek J, Goswami R, Dokainish H. Systolic and Diastolic Myocardial Mechanics In Patients With Cardiac Disease and Preserved Ejection Fraction: Impact of Left Ventricular Filling Pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(12):1273-80. doi: 10.1016/j.echo.2010.09.008.
16. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved Left Ventricular Twist and Circumferential Deformation, but Depressed Longitudinal and Radial Deformation in Patients with Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1283-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehn141.
17. Calvilho AA Jr, Assef JE, Le Bihan D, Barretto RBM, Paladino ATF, Abizaid AAC, et al. E/E' Ratio Is Superior to Speckle Tracking For Detecting Elevated Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients with Coronary Artery Disease and Preserved Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2019;36(7):1263-72. doi: 10.1111/echo.14407.
18. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations For The Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
19. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function By Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.
20. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of Cardiovascular Outcomes with Left Atrial Size: Is Volume Superior To Area Or Diameter? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):1018-23. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.077.
21. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left Atrial Volume as an Index of Left Atrial Size: A Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1036-43. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02981-9.
22. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left Atrial Volume: Important Risk Marker of Incident Atrial Fibrillation in 1655 Older Men and Women. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):467-75. doi: 10.4065/76.5.467.
23. Fatema K, Barnes ME, Bailey KR, Abhayaratna WP, Cha S, Seward JB, et al. Minimum Vs. Maximum Left Atrial Volume for Prediction of First Atrial Fibrillation or Flutter in an Elderly Cohort: A Prospective Study. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):282-6. doi: 10.1093/ejehocardi/jen235.
24. Abhayaratna WP, Fatema K, Barnes ME, Seward JB, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Left Atrial Reservoir Function As A Potent Marker for First Atrial Fibrillation or Flutter in Persons > Or = 65 Years Of Age. *Am J Cardiol*. 2008;101(11):1626-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.01.051.
25. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left Atrial Volume: A Powerful Predictor of Survival after Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003;107(17):2207-12. doi: 10.1161/01.CIR.0000066318.21784.43.
26. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-Term Prognostic Significance of Left Atrial Volume in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):327-34. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.062.
27. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left Atrial Size and The Risk of Stroke and Death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835-41. doi: 10.1161/01.cir.92.4.835.
28. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of Left Atrial Volume in Predicting First Congestive Heart Failure in Patients > Or = 65 Years Of Age with Well-Preserved Left Ventricular Systolic Function. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):832-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.05.031.
29. Nagueh SF. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):228-44. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038.
30. Bowman AW, Kovács SJ. Left Atrial Conduit Volume is Generated by Deviation from the Constant-Volume State of the Left Heart: A Combined MRI-Echocardiographic Study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(6):H2416-24. doi: 10.1152/ajpheart.00969.2003.

31. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left Atrial Remodeling and Function in Advanced Heart Failure with Preserved Or Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8(2):295-303. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667.
32. Habibi M, Chahal H, Opdahl A, Gjesdal O, Helle-Valle TM, Heckbert SR, et al. Association of CMR-Measured LA Function with Heart Failure Development: Results From the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(6):570-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.01.016.
33. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(1):65-77. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.003.
34. Genovese D, Singh A, Volpato V, Kruse E, Weinert L, Yamat M, et al. Load Dependency of Left Atrial Strain in Normal Subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(11):1221-8. doi: 10.1016/j.echo.2018.07.016.
35. Boyd AC, Richards DA, Marwick T, Thomas L. Atrial Strain Rate is A Sensitive Measure of Alterations in Atrial Phasic Function in Healthy Ageing. *Heart.* 2011;97(18):1513-9. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300134.
36. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left Atrial Strain And Strain Rate in Patients with Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Relationship to Left Atrial Structural Remodeling Detected By Delayed-Enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):231-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.865683.
37. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA.* 2014;311(5):498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3.
38. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, Falces C, Duchateau N, Perez-Villa F, et al. Left Atrial Dysfunction Relates To Symptom Onset in Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):62-7. doi: 10.1093/ehjci/jeu165.
39. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal Values and Clinical Relevance of Left Atrial Myocardial Function Analysed by Speckle-Tracking Echocardiography: Multicentre Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(4):364-72. doi: 10.1093/ehjci/jeu219.
40. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M, et al. Early Detection of Left Atrial Strain Abnormalities by Speckle-Tracking in Hypertensive and Diabetic Patients with Normal Left Atrial Size. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(8):898-908. doi: 10.1016/j.echo.2011.04.014.
41. Kadappu KK, Abhayaratna K, Boyd A, French JK, Xuan W, Abhayaratna W, et al. Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: The Value of Left Atrial Function and Volume. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):359-67. doi: 10.1016/j.echo.2015.11.019.
42. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(10):1405-15. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029.
43. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(7):735-43. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.014.
44. Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rücke M, Hättasch R, Wägelöhner T, et al. Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography-Derived Results from the BEFRI Trial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(8):750-8. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.013.
45. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1961-77. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.059.
46. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of Left Atrial, Right Ventricular, and Right Atrial Deformation Imaging Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography: A Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):591-600. doi: 10.1093/ehjci/jeu042.
47. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afialo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
48. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):59-70.e8. doi: 10.1016/j.echo.2016.09.007.
49. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(3):10.1161/CIRCIMAGING.115.003754e003754. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754.
50. Santos AB, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9(4):e002763. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002763.
51. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality Rate in Patients with Diastolic Dysfunction and Normal Systolic Function. *Arch Intern Med.* 2011;171(12):1082-7. doi: 10.1001/archinternmed.2011.244.
52. Kitzman DW, Little WC. Left Ventricle Diastolic Dysfunction and Prognosis. *Circulation.* 2012;125(6):743-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086843.
53. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):10-5. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.813071.
54. Singh A, Medvedofsky D, Mediratta A, Balaney B, Kruse E, Cizek B, et al. Peak Left Atrial Strain as a Single Measure for the Non-Invasive Assessment of Left Ventricular Filling Pressures. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(1):23-32. doi: 10.1007/s10554-018-1425-y.
55. Inoue K, Khan FH, Remme EW, Ohte N, García-Izquierdo E, Chetrit M, et al. Determinants of Left Atrial Reservoir and Pump Strain and Use of Atrial Strain For Evaluation of Left Ventricular Filling Pressure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;23(1):61-70. doi: 10.1093/ehjci/jeaa415.
56. Oh JK, Miranda WR, Bird JC, Kane GC, Nagueh SF. The 2016 Diastolic Function Guideline: Is it Already Time to Revisit or Revise Them? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1 Pt 2):327-335. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.12.004.
57. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E, et al. Multimodality Imaging in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: An Expert Consensus Document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(2):e34-e61. doi: 10.1093/ehjci/jeab154.
58. Bhat A, Chen HHL, Khanna S, Mahajan V, Gupta A, Burdusel C, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Left Atrial Function in Identification of Cardioembolism and Prediction of Outcomes in Patients with Cryptogenic Stroke. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35(10):1064-76. doi: 10.1016/j.echo.2022.05.018.
59. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Luna AB, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):222-232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.013.

