

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina

Tropical

Fernanda de Azevedo Figueiredo

**VALOR DO *STRAIN* ATRIAL ESQUERDO NA PREDIÇÃO DE EVENTOS EM  
PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA**

Belo Horizonte

2022

Fernanda de Azevedo Figueiredo

**VALOR DO *STRAIN* ATRIAL ESQUERDO NA PREDIÇÃO DE EVENTOS EM  
PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA**

**Versão final**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como qualificação para a obtenção do título de Mestre.

Linha de Pesquisa: Cardiologia Tropical.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria do Carmo Pereira Nunes.

Belo Horizonte

2022

F475v Figueiredo, Fernanda de Azevedo.  
Valor do Strain Atrial Esquerdo na perda de eventos em pacientes com Estenose Mitral Reumática [recursos eletrônicos]. / Fernanda de Azevedo Figueiredo. - - Belo Horizonte: 2022.  
98f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Função do Átrio Esquerdo. 2. Estenose da Valva Mitral. 3. Fibrilação Atrial. 4. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WG 262

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**"VALOR DO STRAIN ATRIAL ESQUERDO NA PREDIÇÃO DE EVENTOS EM PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA"**

**FERNANDA DE AZEVEDO FIGUEIREDO**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 01 de dezembro de 2022, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

**PROF. JOSÉ LUIZ BARROS PENA**

FCMMG

**PROF. ANDRÉ ASSIS LOPES DO CARMO**

HC/UFMG

**PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES - Orientadora**

UFMG

Belo Horizonte, 01 de dezembro de 2022.

## RESUMO

**Introdução:** na estenose mitral reumática (EM), a alteração na função atrial esquerda pode representar uma doença atrial devido à sobrecarga de pressão imposta. O ecocardiograma bidimensional com mensuração do *strain* usando a técnica de *speckle-tracking* (2D-STE) permite a detecção precoce da disfunção do átrio esquerdo (AE), que pode melhorar a estratificação de risco dos pacientes com EM. O objetivo deste estudo foi explorar o papel da função atrial esquerda na predição de desfechos clínicos adversos na EM. **Métodos:** este estudo prospectivo incluiu pacientes com EM de um centro terciário de fevereiro de 2011 a junho de 2021. A função do AE foi avaliada pelo 2D-STE durante a fase de reservatório (o (LASr). O desfecho primário foi o desenvolvimento de fibrilação atrial (FA), e o secundário foi combinado por morte ou necessidade de cirurgia de troca valvar mitral. **Resultados:** foram incluídos 503 pacientes com EM, área valvar de  $1,1 \pm 0,4 \text{ cm}^2$ , idade de  $46,4 \pm 12,5$  anos, 421 (84%) do sexo feminino. À avaliação inicial, 166 pacientes (33%) estavam em FA. Os valores do LASr em ritmo sinusal, FA de início recente e FA persistente foram 15,7%, 11,4% e 7,2%, respectivamente. Durante o seguimento de 41 meses (intervalo interquartilico de 10 a 67 meses), 62 pacientes (19%) que estavam em ritmo sinusal desenvolveram FA. A análise multivariada usando árvore de decisão (*machine learning*) mostrou que  $\text{LASr} \leq 18,5\%$  foi capaz de predizer o desenvolvimento de FA. No grupo de pacientes com  $\text{LASr} \leq 18,5\%$ , 24,3% desenvolveram FA de início recente e, no grupo de pacientes com  $\text{LASr} > 18,5\%$ , apenas 4,5% desenvolveram FA (risco relativo = 5,4). Usando a mesma metodologia, porém considerando o tempo até o início da FA, pacientes com  $\text{LASr} \leq 17,9\%$  e volume do AE indexado (VAEi)  $> 70,6 \text{ mL/m}^2$  apresentaram maior risco de FA, enquanto pacientes com  $\text{LASr} > 17,9\%$  apresentaram menor risco de desenvolver essa arritmia, sem influência do volume atrial esquerdo. Em relação ao desfecho combinado morte e necessidade de troca valvar mitral, incluindo toda a população, 153 pacientes (34%) apresentaram o desfecho adverso combinado. No modelo multivariado usando árvore de decisão, considerando o tempo até o evento, a idade foi a primeira variável discriminatória, com ponto de corte de 49 anos. Nos pacientes com idade  $\leq 49$  anos, o LASr foi discriminatório em termos de tempo de sobrevida livre de eventos adversos, com valor de corte de 12,8%. Para pacientes com idade  $\leq 49$  anos e  $\text{LASr} \leq 12,8\%$ , a realização ou não de valvuloplastia mitral percutânea alterou significativamente o tempo de sobrevida livre do evento. Por outro lado, nos pacientes com idade  $> 49$  anos a gravidade da regurgitação tricúspide e a complacência atrioventricular tornaram-se variáveis discriminatórias para o tempo de sobrevida livre de eventos. **Conclusões:** em uma coorte de pacientes com EM incluindo amplo espectro de gravidade, LASr foi preditor independente do desenvolvimento de FA. LASr possui boa acurácia para estratificação de pacientes sob risco de eventos adversos em longo prazo.

**Palavras-chave:** *Strain* atrial esquerdo. Estenose mitral reumática. Fibrilação atrial. Desfecho cardiovascular combinado. Preditor de risco.

## ABSTRACT

**Background:** Impaired left atrial (LA) function in rheumatic mitral stenosis (MS) may represent primary atrial pathology with an imposed pressure overload. Two-dimensional speckle tracking echocardiography (2D-STE) enables detection of early LA dysfunction, which may improve risk stratification of patients with MS. This study aimed to explore the role of LA function in predicting clinical outcome in MS. **Methods:** This prospective study including patients with MS from a tertiary center from February 2011 to June 2021. LA function was assessed by 2D-STE during the reservoir phase (LASr). The primary outcome was the development of AF, and the secondary outcome was combined of death or need for valve replacement. **Results:** Five hundred and three patients with MS, valve area  $1.1 \pm 0.4 \text{ cm}^2$ , age  $46.4 \pm 12.5$  years, 421 (84%) females were included. At baseline, 166 patients (33%) were in AF. LASr values in sinus rhythm, new-onset AF, and persistent AF were 15.7%, 11.4%, and 7.2%, respectively. During the 41-month follow-up (interquartile range 10 to 67 months), 62 patients (19%) who were in sinus rhythm developed AF. Multivariate analysis using decision tree (machine learning) showed that  $\text{LASr} \leq 18.5\%$  was able to predict the development of AF alone. In patients with  $\text{LASr} \leq 18.5\%$ , new-onset AF occurred in 24.3% and in patients with  $\text{LASr} > 18.5\%$ , only 4.5% had AF (relative risk = 5.4). Using the same methodology but considering the time until the new-onset AF,  $\text{LASr} \leq 17.9\%$  with  $\text{LAV} > 70.6 \text{ ml/m}^2$  present a higher risk of AF, while  $\text{LASr} > 17.9\%$  present a lower risk, without influence of the LAV. Regarding the combined outcome of death and mitral valve replacement including the entire population, 153 patients (34%) had an adverse outcome. In the multivariate model using decision tree considering the time until event, age was the discriminatory variable with a cutoff of 49 years. For patients aged  $\leq 49$  years, LASr was discriminatory in terms of event free survival time, with a cutoff point of 12.8%. For patients with age  $\leq 49$  years and  $\text{LASr} \leq 12.8\%$  whether percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) was performed, significantly altered the adverse event-free survival time. However, for patients aged  $> 49$  years, the TR severity and Net atrioventricular compliance became discriminatory variables for event free survival time. **Conclusions:** In a cohort of patients with MS including a wide spectrum of severity, LASr improves prediction of new-onset AF beyond conventional echocardiographic variables. LASr provides greater accuracy for stratifying patients at risk for adverse outcomes.

**Keywords:** Left atrial reservoir strain. Rheumatic mitral stenosis. Atrial fibrillation. Risk Prediction.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### DA DISSERTAÇÃO

<b>Figura 1</b> - Prevalência da cardiopatia reumática em crianças de 5 a 14 anos de idade.....	19
<b>Figura 2</b> - <i>Streptococcus</i> $\beta$ -hemolítico do Grupo A (SBHGA).....	19
<b>Figura 3</b> - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, no corte paraesternal eixo longo, evidenciando valva mitral com cúspides espessados com restrição à sua abertura e aspecto em cúpula ( <i>doming</i> ) do folheto anterior....	21
<b>Figura 4</b> - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, no corte apical de 4 câmaras, evidenciando valva mitral estenótica com grande aumento do átrio esquerdo.....	22
<b>Figura 5</b> - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, no corte paraesternal eixo curto, evidenciando reduzido orifício valvar que pode ser medido pela planimetria direta.....	23
<b>Figura 6</b> - Variação do volume do AE durante o ciclo cardíaco em paciente sem cardiopatia.....	26
<b>Figura 7</b> - Perda do mecanismo de Frank Starling no AE.....	31
<b>Figura 8</b> - Marcadores acústicos na parede miocárdica do VE para realizar a medida do <i>strain</i> longitudinal do VE pela técnica de Speckle tracking (A e B).....	33
<b>Figura 9</b> - Nomenclatura do <i>strain</i> baseada na escolha do ponto de referência zero.....	34
<b>Figura 10</b> - Análise do <i>strain</i> atrial esquerdo usando o QRS como referência.....	35
<b>Figura 11</b> - Medições do <i>strain</i> do AE com de tempo de referência em ED (usando a onda R do ECG) para o <i>strain</i> de reservatório (LASr), <i>strain</i> de condução (LAScd) e <i>strain</i> de contração (LASct).....	35
<b>Figura 12</b> - Análise do <i>strain</i> atrial esquerdo usando a onda P como referência.....	36

<b>Figura 13</b> - Medições do <i>strain</i> do AE com de tempo de referência em Pre A (usando a onda P do ECG) para o <i>strain</i> de reservatório (LASr), <i>strain</i> de condução (LAScd) e <i>strain</i> de contração (LASct).....	36
<b>Figura 14</b> - Intervalos normais dos componentes do <i>strain</i> do AE.....	37
<b>Figura 15</b> - Curva de Kaplan Meyer.....	47
<b>Figura 16</b> - <i>Strain</i> atrial esquerdo derivado do <i>speckle tracking</i> bidimensional nas fases de reservatório, conduto e contratilidade com valores descritos na diástole final.....	60
<b>Figura 17</b> - Medidas dos componentes do <i>strain</i> atrial esquerdo.....	61

## DO ARTIGO

<b>Figure 1</b> - Left atrial two-dimensional speckle tracking echocardiography strain values in end-diastole.....	67
<b>Figure 2</b> - Measurement of left atrial strain components.....	68
<b>Figure 3</b> - Study flowchart.....	70
<b>Figure 4</b> - Survival conditional inference tree for AF event-free survival.....	76
<b>Figure 5</b> - Estimated survival curves for the final nodes provided by the conditional inference tree for the new-onset AF.....	77
<b>Figure 6</b> - Survival conditional inference tree for event-free survival prediction.....	78
<b>Figure 7</b> - Estimated survival curves for the final nodes provided by the conditional inference tree for the patient's mortality.....	79

## LISTA DE QUADRO

### DA DISSERTAÇÃO

<b>Quadro 1</b> - Estadiamento da estenose mitral.....	24
<b>Quadro 2</b> - Principais estudos empregando o <i>strain</i> atrial no contexto da fibrilação atrial.....	43
<b>Quadro 3</b> - Principais estudos empregando o <i>strain</i> atrial no contexto da EM reumática.....	48

## LISTA DE TABELAS

### DO ARTIGO

<b>Table 1</b> - Baseline characteristics of patients .....	72
<b>Table 2</b> - Clinical characteristics of study population according to cardiac rhythm.....	73
<b>Table 3</b> - Echocardiographic characteristics of study population according to cardiac rhythm.....	74

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
2DSTE	<i>Speckle tracking</i> (ST) bidimensional
AAE	Apêndice atrial esquerdo
ACE inhibitors	<i>Angiotensin Converting Enzyme inhibitors</i>
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
AF	<i>Atrial Fibrillation</i>
ANOVA	Análise de variância
ARISTOTLE	<i>Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation</i>
AC	Atrioventricular
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCi	Acidente vascular cerebral isquêmico
AVM	Área valvar mitral
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CHARGE-AF	<i>Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Atrial Fibrillation</i>
cd	<i>Conduit phase</i>
CIED	Dispositivo eletrônico implantável cardíaco
Cn	<i>Net atrioventricular compliance</i>
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CRC	Cardiopatia reumática crônica
ct	<i>Contraction phase</i>
DALY	<i>Disability adjusted life year</i>
DIC	Departamento de Imagem Cardiovascular
DTI	Doppler tecidual
EAo	Estenose valvar aórtica
ECE	Eventos cardioembólicos
ECG	Ecocardiograma
ED	Diastole final

EM	Estenose mitral
ENGAGE-AF	<i>Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation</i>
FA	Fibrilação atrial
FAC	<i>Fractional Area Change</i>
FAPO	<i>Fibrilação atrial no pós operatório</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FRA	Febre reumática aguda
GP	Gradiente de pressão
HF	<i>Heart Failure</i>
HP	Hipertensão pulmonar
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICa	Insuficiência cardíaca
ICC	<i>Intraclass correlation coefficient</i>
IM	Insuficiência mitral
IQR	<i>Interquartile range</i>
LA	<i>Left Atrial</i>
La-Ras	Razão do strain do AE pelo <i>strain</i> do átrio direito
LAS	<i>Left Atrium Strain</i>
LAScd	<i>Strain</i> atrial esquerdo durante a fase de conduto
LASct	<i>Strain</i> atrial esquerdo durante a fase de contratilidade
LASr	<i>Strain</i> atrial esquerdo durante a fase de reservatório
LAVi	Volume atrial esquerdo indexado
LV	<i>Left ventricle</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MS	<i>Mitral Stenosis</i>
MV	<i>Mitral Valve</i>
MVA	<i>Mitral Valve Area planimetry</i>
<i>planimetry</i>	
MVC	Fechamento da valva mitral
MVO	Abertura da valva mitral

NOFA	Fibrilação atrial de início recente
NT-ProBNP	N terminal pró-peptídeo natriurético cerebral
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA	Artéria pulmonar
PACS	<i>Strain</i> atrial esquerdo de pico contrátil
PALS	<i>Strain</i> atrial esquerdo de pico sistólico
PCRhs	Proteína C reativa de alta sensibilidade
PHT	<i>Pressure half time</i>
PMV	<i>Percutaneous Mitral Valvuloplasty</i>
POAF	Fibrilação atrial no período pós-operatório
PSAP	Pressão sistólica na artéria pulmonar
PTMC	Comissurotomia mitral percutânea
PVM	<i>Percutaneous mitral valvuloplasty</i>
r	Reservoir phase
RHC	Cateterização do coração direito
RHD	<i>Rheumatic Heart Disease</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
ROC	Característica de operação do receptor
ROCKET-AF	<i>Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation</i>
RS	Ritmo sinusal
RV	<i>Right Ventricle</i>
RVP	Resistência vascular pulmonar
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBHGA	Streptococcus $\beta$ -hemolítico do Grupo A
SGL	<i>Strain</i> longitudinal global
SPAP	<i>Systolic Pulmonary Artery Pressure</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science for Windows</i>
SR	<i>Sinus Rhythm</i>
SRI	<i>Strain rate imaging</i>
ST	<i>Speckle tracking</i>
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecid
TR	<i>Tricuspid regurgitation</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VM	Valva mitral
VMP	Valvuloplastia mitral percutânea

## SUMÁRIO<sup>1</sup>

1. INTRODUÇÃO _____	16
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS _____	18
2.1 Epidemiologia _____	18
2.2 Fisiopatologia _____	20
2.3 Avaliação clínica e ecocardiográfica _____	20
2.4 Função do átrio esquerdo _____	24
2.5 Fibrilação atrial na estenose mitral reumática _____	26
2.6 Implicações clínicas da fibrilação atrial na estenose mitral _____	28
2.7 Avaliação ecocardiográfica da função atrial esquerda _____	30
2.8 Definição de <i>strain</i> _____	32
2.9 Avaliação da função atrial pelo <i>strain</i> _____	33
2.10 Padrões de normalidade do <i>strain</i> atrial esquerdo (LAS) _____	37
2.11 <i>Strain</i> atrial esquerdo como preditor de fibrilação atrial na população geral e em condições cardiovasculares diversas _____	38
2.12 <i>Strain</i> atrial esquerdo na estenose mitral reumática _____	45
2.13 Considerações sobre o novo conceito “carga de FA” _____	52
3. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO _____	56
4. OBJETIVOS _____	57
4.1 Objetivo geral _____	57
4.2 Objetivos específicos _____	57
5. METODOLOGIA _____	58
5.1 População do estudo _____	58
5.2 Avaliação ecocardiográfica _____	58
5.3 Considerações éticas _____	62

---

<sup>1</sup> Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E baseou-se em Normas Nacionais da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para formato e texto e em Normas Internacionais do *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE), estilo Vancouver, para as referências.

6. RESULTADOS _____	63
6.1 Artigo: Role of left atrial strain in predicting adverse outcomes in patients with rheumatic mitral stenosis _____	63
REFERÊNCIAS _____	85

## 1 INTRODUÇÃO

A cardiopatia reumática crônica (CRC) é uma complicação tardia da febre reumática aguda (FRA), decorrente de resposta imune exacerbada à faringoamigdalite estreptocócica em indivíduos geneticamente predispostos<sup>1</sup>. A febre reumática é uma das principais causas de cardiopatias, sobretudo em pacientes mais jovens e em países em desenvolvimento<sup>1</sup>, onde prevalecem condições de pobreza, falta de saneamento e de informação sobre a doença, com grande impacto no sistema de saúde público.

Historicamente, com a melhoria das condições socioeconômicas e com o advento da penicilina G para tratamento da faringite estreptocócica no final do século XX, a febre reumática chegou próximo de sua erradicação, principalmente em países desenvolvidos. Nos últimos anos, houve redução de 47,8% na mortalidade por CRC, especialmente devido à melhoria da condição de vida das populações. Entretanto, essa doença ainda causa forte impacto em escala global<sup>2</sup>. O virtual desaparecimento da FRA e o conseqüente declínio da incidência e mortalidade da CRC não ocorreram de maneira similar nos países em desenvolvimento. Nestes, a FRA ainda persiste como problema de saúde pública, responsável pela maioria das cardiopatias adquiridas na infância, e a CRC continua sendo importante causa de morbimortalidade<sup>3</sup>.

A estenose mitral (EM) constitui a lesão valvar mais comum na CRC, presente como forma isolada em 25% dos casos<sup>4</sup>. A CRC é causa importante de doença valvar adquirida, correspondendo a mais de 90% da etiologia de EM<sup>5</sup>.

Do ponto de vista patológico, ocorre espessamento das cúspides, com fusão das comissuras, espessamento e fusão das cordoalhas tendíneas. Com o progredir da estenose, surge um gradiente a partir da valva com conseqüente elevação da pressão do átrio esquerdo (AE) e pressão capilar pulmonar, que produzirá congestão pulmonar e manifestações clínicas. A pressão atrial elevada, ao longo dos anos, causa efeitos secundários na vasculatura pulmonar e, posteriormente, nas câmaras direitas, que, por sua vez, podem levar à redução do débito cardíaco. O remodelamento atrial

esquerdo secundário à sobrecarga de pressão gera disfunção do AE, estase sanguínea e risco de fibrilação atrial (FA), formação de trombos e eventos embólicos<sup>6</sup>.

A FA é uma complicação comum da CRC e ocorre em 30 a 40% dos pacientes com EM reumática<sup>7</sup>. Essa arritmia pode ser a primeira manifestação da EM reumática após um período de curso inicial assintomático. A FA está associada a significativo aumento do risco de eventos tromboembólicos, insuficiência cardíaca e morte<sup>8,9</sup>. Além disso, cerca de 80% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) na CRC ocorrem em pacientes com EM reumática e FA<sup>10</sup>. Pelo fato de a FA ter impacto crucial no curso e tratamento da EM reumática, identificar pacientes sob risco de desenvolvimento dessa arritmia é de interesse clínico e pode ser útil para estratificação de risco e definição de estratégias terapêuticas<sup>11</sup>.

Com o advento da valvuloplastia mitral percutânea por cateter balão (VMP) e a melhoria das técnicas cirúrgicas, a sobrevida dos pacientes com CRC aumentou<sup>12, 13</sup>. No entanto, tal longevidade vem, cada vez mais, descortinando a doença atrial inerente à valvopatia, traduzida clinicamente pelas arritmias atriais e fenômenos tromboembólicos. Entretanto, a disfunção atrial não é apenas dependente da sobrecarga pressórica atrial imposta pela obstrução valvar. Kim *et al.* demonstraram que, em alguns pacientes com EM, a dilatação do AE pode progredir mesmo após a abertura valvar adequada com a VMP. Tal constatação sugere que outros fatores possam estar envolvidos no remodelamento atrial da EM<sup>14</sup>.

O *strain* do AE derivado do ecocardiograma com *speckle-tracking* avalia a função atrial esquerda e pode refletir a complacência atrial<sup>15</sup>. Alguns estudos mostram que o *strain* do AE tem boa correlação com o grau e extensão da fibrose atrial detectada pela ressonância magnética cardíaca<sup>16</sup>. Essa técnica diagnóstica é útil para predição de desenvolvimento de FA e de resultados pós-ablação dessa arritmia, para classificar o AVC criptogênico e para predizer insuficiência cardíaca<sup>17,18,19</sup>. Entretanto, o valor do *strain* do AE em pacientes com EM reumática ainda não foi completamente definido, especialmente o seu poder em discriminar o risco de desenvolvimento de FA e de desfechos adversos em longo prazo na era atual de terapia baseada em evidências.

## 2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

### 2.1 Epidemiologia

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Brasil tem 10 milhões de casos de faringoamigdalite a cada ano, levando a aproximadamente 30.000 novos casos de FRA<sup>20</sup>, com envolvimento cardíaco em cerca de 60% dos acometidos<sup>21</sup>. A CRC é a complicação da FRA com maior impacto na qualidade de vida e sobrevida, gerando elevado custo econômico e social<sup>1,22</sup>.

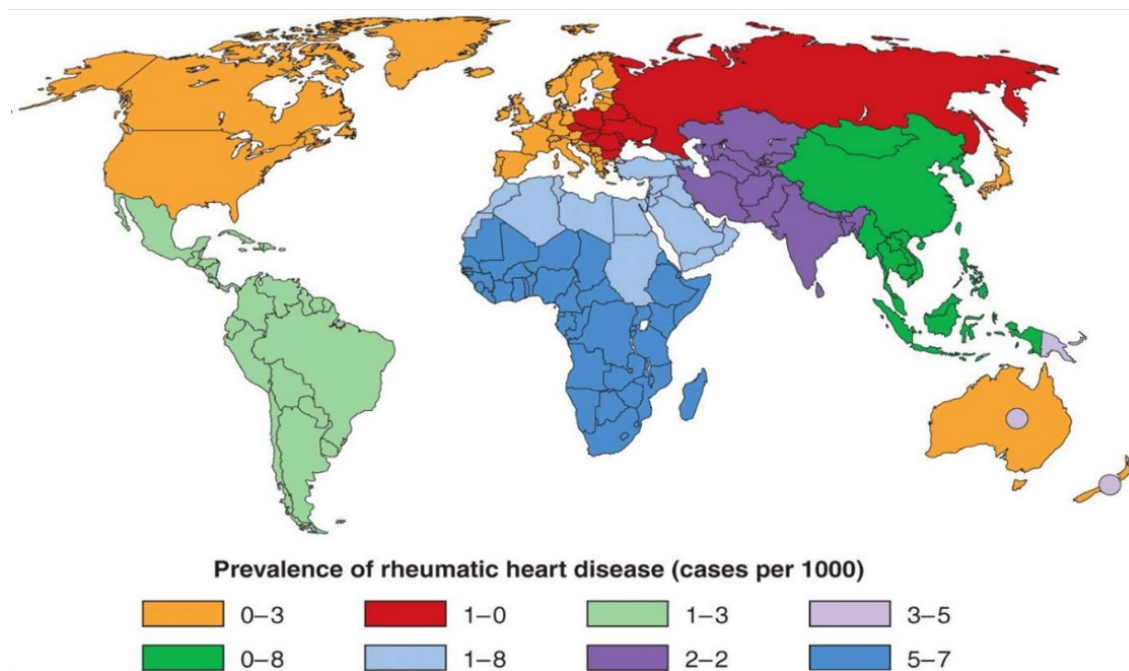
Há expressiva discrepância entre as incidências de CRC em países desenvolvidos e em desenvolvimento, devido à condição socioeconômica e ambiental das populações envolvidas. Nos Estados Unidos, a incidência de CRC está em torno de 0,1 a 0,4 casos/1.000 escolares, enquanto no Brasil esses valores chegam a 7 casos/1.000 escolares em algumas regiões<sup>23</sup>. Na África subsaariana a proporção é de 5,7 casos por 1.000; entre os aborígenes australianos e neozelandeses, 3,5 por 1.000; e na Ásia central e meridional, 2,2 casos por 1.000. A mortalidade da CRC está em torno de 1,5% ao ano, com predomínio dos óbitos em países subdesenvolvidos<sup>24</sup> (FIG. 1).

Em países desenvolvidos, a CRC é mais frequentemente observada em idosos. Entretanto, mudanças nos fluxos migratórios levaram ao crescimento do número de indivíduos jovens com essa cardiopatia<sup>25</sup>.

Apenas no ano de 2015, em todo o mundo, foram registrados 319.400 óbitos e cerca de 10,5 milhões de anos de vida de incapacidade<sup>2</sup>. Segundo o índice *Disability adjusted life year* (DALY), indivíduos portadores de CRC têm expectativa média de vida 26 anos menor em relação aos demais da população (FIG. 2).

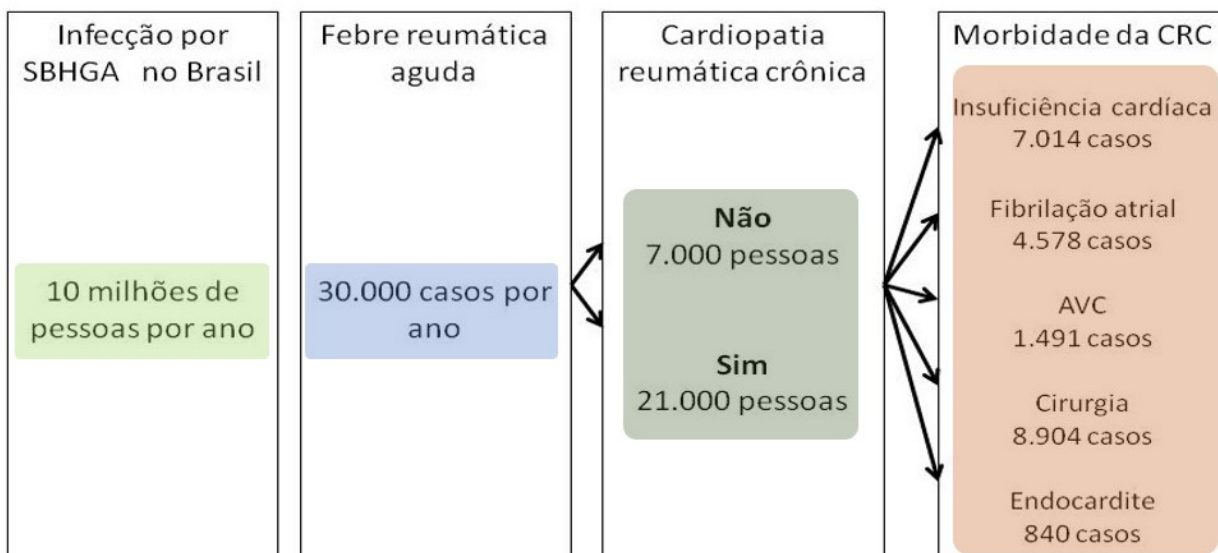
A principal causa de estenose mitral (EM) no mundo é a CRC<sup>26,27</sup>. O acometimento reumático da valva mitral é caracterizado por fusão das comissuras, espessamento e calcificação das cúspides, o que resulta em limitação da sua abertura<sup>28,29</sup>.

**Figura 1 – Prevalência da cardiopatia reumática em crianças de 5 a 14 anos de idade**



Fonte: Antunes, 2020<sup>30</sup>.

**Figura 2 – *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do Grupo A (SBHGA)**



Cenário hipotético baseado no atual panorama da febre reumática no Brasil, cruzando dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística com dados do estudo REMEDY<sup>31</sup>, mostrando a evolução da Febre Reumática Aguda para Cardiopatia Reumática, com suas respectivas morbidades em números.

Fonte: adaptada de Figueiredo *et al.*, 2019<sup>20</sup>.

## 2.2 Fisiopatologia

A EM apresenta incidência e história natural variáveis, havendo geralmente um período de 20 a 30 anos entre o episódio de FRA e o início dos sintomas<sup>32</sup>.

A fisiopatologia da estenose mitral (EM) reumática envolve o espessamento das cúspides, fibrose e calcificação, encurtamento das cordoalhas, fusão e calcificação comissural, levando ao estreitamento progressivo do orifício valvar mitral. Com isso, forma-se um gradiente diastólico atrioventricular (átrio esquerdo – ventrículo esquerdo - AE-VE), que é inversamente proporcional à área valvar mitral. A elevação progressiva do gradiente AE-VE leva à congestão venocapilar pulmonar e hipertensão arterial pulmonar. Pode ocorrer o remodelamento dos vasos pulmonares, causando hipertensão pulmonar irreversível e disfunção do ventrículo direito (VD). A elevação da pressão atrial esquerda induz o remodelamento estrutural dessa câmara, evoluindo com progressiva disfunção, com predisposição ao surgimento de arritmias atriais, especialmente a FA, e à formação de trombo intracavitário<sup>33</sup>.

## 2.3 Avaliação clínica e ecocardiográfica

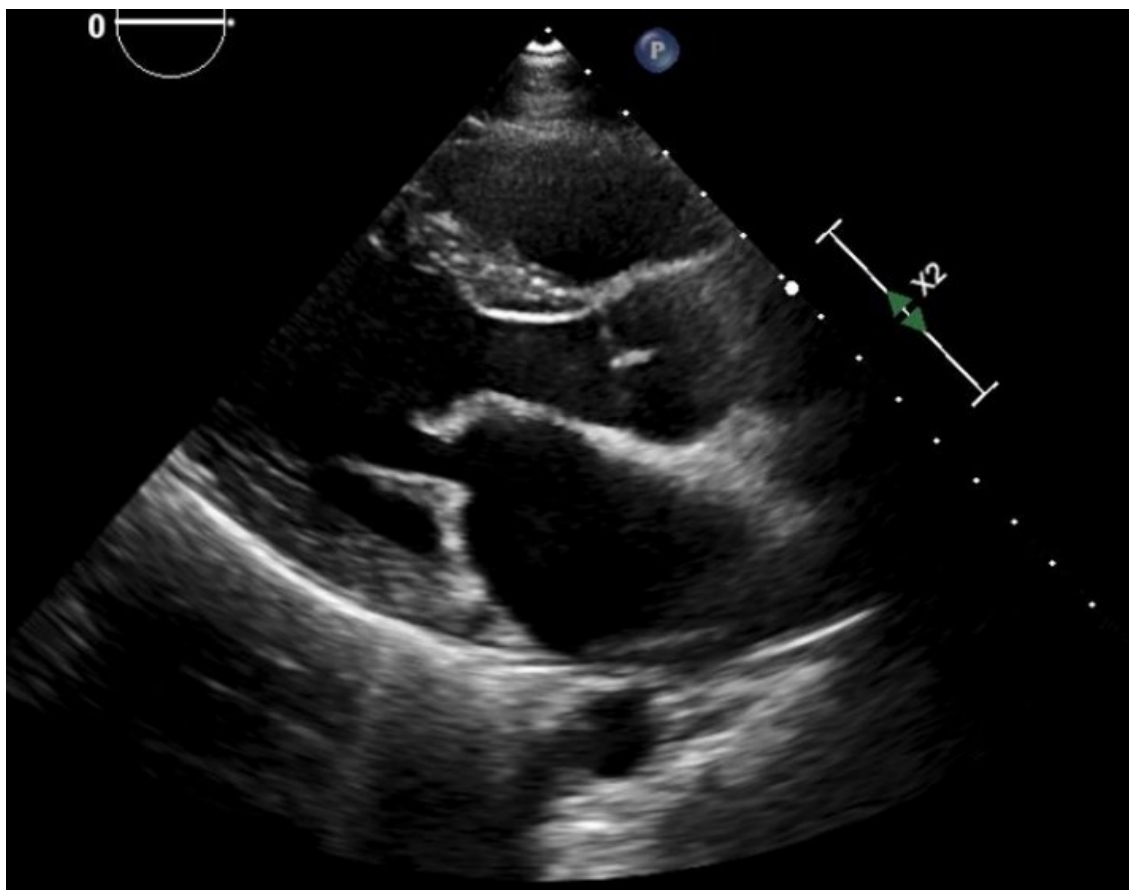
A suspeição clínica da EM reumática se dá pela avaliação inicial dos pacientes devido a sintomas de dispneia, fadiga, intolerância progressiva aos esforços físicos e palpitações ou, ainda, por complicações da condição, como sintomas de acidente vascular encefálico, edema agudo de pulmão ou de insuficiência cardíaca direita. O exame físico permite direcionar a suspeita e achados como estalido de abertura mitral e ruflar diastólico estão entre os sinais mais específicos dessa valvopatia.

O exame complementar mais importante para a avaliação dos pacientes com EM é o ecocardiograma. Ele permite confirmar o diagnóstico, além de avaliar a gravidade da obstrução com estimativa da área valvar, bem como a determinação do gradiente transvalvar e pressão arterial pulmonar.

Os achados ecocardiográficos característicos são o espessamento das cúspides com abertura em cúpula da cúspide anterior (representa a fusão das comissuras) e

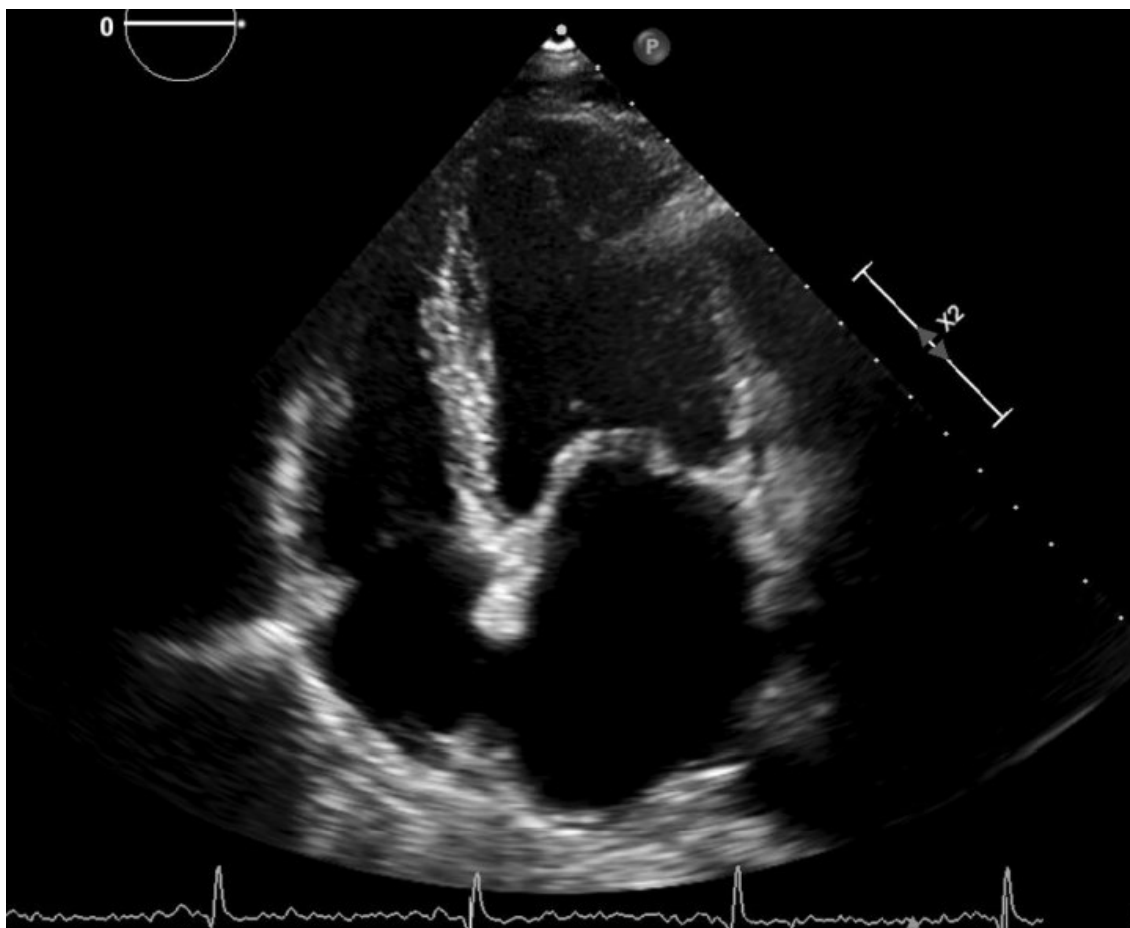
imobilidade da cúspide posterior, além do espessamento do aparato subvalvar<sup>33</sup> (FIG. 3 e 4).

**Figura 3** - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, no corte paraesternal eixo longo, evidenciando valva mitral com cúspides espessadas, apresentando restrição à sua abertura e aspecto em cúpula (*doming*) da cúspide anterior



Paciente de número 104 incluída no presente estudo.  
Fonte: da autora.

**Figura 4** - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, no corte apical de 4 câmaras, evidenciando valva mitral estenótica com grande aumento do átrio esquerdo



Paciente de número 104 incluída no presente estudo.

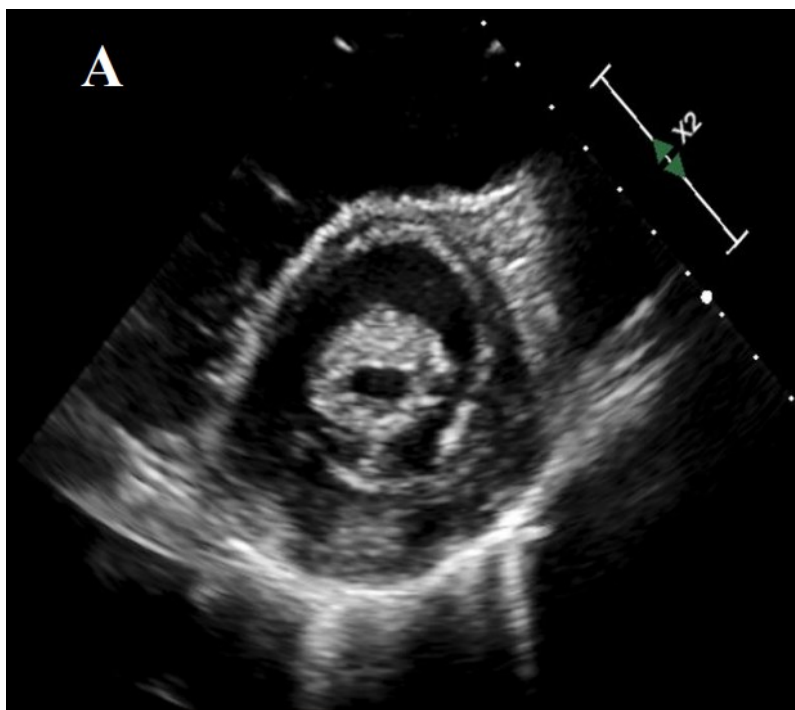
Fonte: da autora.

O melhor método para estimativa da área valvar mitral é o método da planimetria ao bidimensional (FIG. 5). A limitação dessa medida ocorre pela dificuldade de determinar com exatidão as bordas de todas as cúspides, já que elas estão dispostas de maneira excêntrica e em planos diferentes daquele utilizado para fazer as medições. Ademais, cúspides muito irregulares ou calcificadas tornam esse processo de medida menos acurado. Apesar disso, a planimetria ainda é muito superior aos outros métodos de medição, como o *pressure half time* (PHT).

Esse método baseia-se no conceito de que a taxa de declínio da pressão através do orifício mitral estenótico é determinada pela área da seção transversal do orifício: quanto menor o orifício, mais lenta a taxa de declínio de pressão. Essa medida depende, em grande parte, das condições hemodinâmicas, volemia e complacência

das câmaras cardíacas e sofre significativa inacurácia em caso de FA ou outras valvopatias associadas<sup>7</sup>.

**Figura 5** - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, no corte paraesternal eixo curto, evidenciando reduzido orifício valvar com estenose mitral grave



A área valvar pode ser medida pela planimetria direta. Paciente de número 266 incluída no estudo.  
Fonte: da autora.

A EM é classificada em leve ( $>1,5 \text{ cm}^2$ ), grave ( $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ ) e muito grave ( $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ ), baseando-se na área valvar mitral (AVM), no aspecto anatômico da valva, bem como em sua hemodinâmica e nos sintomas dos pacientes. A classificação da gravidade da EM está disposta no QUADRO 17.

**Quadro 1** - Estadiamento da estenose mitral

Graus	Definição	Anatomia valvar	Hemodinâmica	Consequência Hemodinâmica	Sintomas
A	Risco de EM	<i>Doming</i> leve em diástole	Velocidade do fluxo transmitral normal	Nenhuma	Ausente
B	EM progressiva	-Alterações reumáticas da VM com fusão comissural e <i>doming</i> diastólico dos folhetos -AVM >1,5 cm <sup>2</sup>	- Velocidade do fluxo transmitral aumentada - AVM >1,5 cm <sup>2</sup> - PHT <150 ms	- ↑ leve a moderado do AE	Ausente
C	EM grave assintomática	-Alterações reumáticas da VM com fusão comissural e <i>doming</i> diastólico dos folhetos -AVM ≤ 1,5 cm <sup>2</sup> (AVM ≤ 1 cm <sup>2</sup> com EM muito grave)	-AVM ≤ 1,5 cm <sup>2</sup> (AVM ≤ 1 cm <sup>2</sup> com EM muito grave) - PHT ≥150 ms (PHT ≥220 m com EM muito grave)	- ↑ importante de do AE - PSAP >30 mmHg	Ausente
D	EM grave sintomática	- Alterações reumáticas da VM com fusão comissural e <i>doming</i> diastólico dos folhetos - AVM ≤ 1,5 cm <sup>2</sup>	- AVM ≤ 1,5 cm <sup>2</sup> (AVM ≤ 1 cm <sup>2</sup> com EM muito grave) - PHT ≥150 m (PHT ≥220 m com EM muito grave)	- ↑ importante do AE - PSAP >30 mmHg	- Intolerância aos exercícios - Dispneia aos esforços

AE, átrio esquerdo; AVM, área valvar mitral medida planimetria; EM, estenose mitral; PSAP, pressão sistólica na artéria pulmonar; VM, valva mitral.

Fonte: Otto *et al.*, 2021<sup>7</sup>.

Pela avaliação da anatomia do aparato valvar mitral é possível realizar o cálculo do score de Wilkins, um dos preditores de sucesso para o procedimento de valvoplastia mitral percutânea (VMP). Finalmente, o exame tem a função de detectar complicações ou repercussões da valvopatias, como trombos intracavitários.

O desenvolvimento de FA, os eventos cardioembólicos, contraste espontâneo ou trombo intracavitário, além de elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) acima de 50 mmHg em repouso, são complicadores levados em conta na decisão terapêutica mesmo entre os pacientes assintomáticos<sup>7,34,35</sup>.

## 2.4 Função do átrio esquerdo

A função atrial esquerda tem estreita interdependência com a função ventricular esquerda, desempenhando papel fundamental na manutenção do desempenho cardíaco ideal<sup>36</sup>. A função do AE é complexa, compreendendo três principais componentes<sup>36</sup> (FIG. 6).

Durante a sístole ventricular na fase de relaxamento isovolumétrico, o AE funciona como um reservatório, recebendo sangue das veias pulmonares e estocando energia sob a forma de pressão. Essa função atrial é modulada pela contração ventricular (descida da base do VE), pela pressão sistólica do VD transmitida por meio da circulação pulmonar e pelas propriedades do AE, como relaxamento e complacência da câmara.

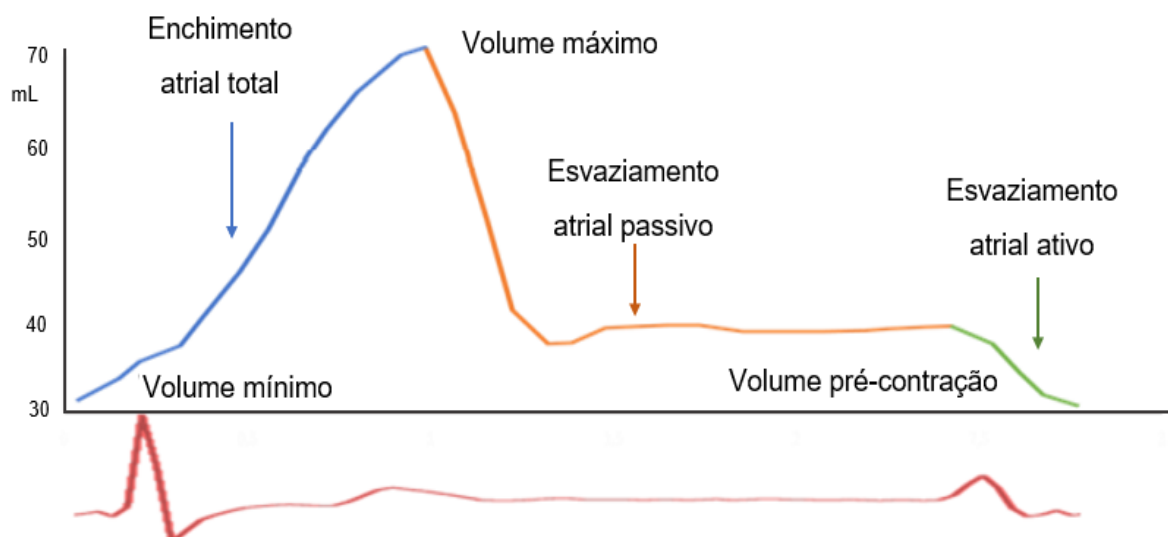
Durante a diástole precoce o AE funciona como um conduto. O sangue é transferido para o VE por meio de um pequeno gradiente de pressão na fase inicial da diástole, e o fluxo passa de forma passiva vindo das veias pulmonares em direção ao VE. A função de conduto é modulada especialmente pelas propriedades diastólicas do VE nos corações normais (relaxamento e pressão diastólica do VE).

Finalmente, a função de bomba reflete a magnitude e o tempo da contratilidade atrial e depende do retorno venoso (pré-carga atrial), pressão diastólica final do VE (pós-carga atrial) e contratilidade intrínseca do miocárdio atrial<sup>37</sup>.

Resumindo, o AE atua no enchimento ventricular a partir das suas três funções:

- a) **Função de reservatório:** ocorre armazenamento de sangue durante a sístole ventricular. Tem início com o fechamento da valva mitral (VM) e engloba a sístole ventricular, o relaxamento isovolumétrico e o relaxamento do AE.
- b) **Função de conduto:** inicia logo após a abertura da VM, durante o período de relaxamento ventricular e diástase, e possibilita a ocorrência de um fluxo contínuo entre as veias pulmonares e o VE e termina logo antes da contração atrial (antes da inscrição da onda P no ecocardiograma - ECG).
- c) **Função contrátil:** ocorre no final da diástole ventricular. Acontece o esvaziamento ativo do átrio, decorrente da contração atrial. Contribui com 20-30% do débito cardíaco na ausência de cardiopatias.

**Figura 6** - Variação do volume do AE durante o ciclo cardíaco em condições fisiológicas



Fonte: da autora.

Em concordância com estudos recentemente publicados<sup>38</sup>, Nunes *et al.*<sup>39</sup> mostraram que a função de reservatório do AE foi associada a aumentado risco para eventos cardioembólicos (ECE). Embora o AE tenha três principais funções que afetam o enchimento do VE, a função de reservatório representa o componente mais importante da função atrial esquerda na EM. A força contrátil do AE não pode superar a obstrução mecânica através da valva e, portanto, não contribui significativamente para o enchimento do VE<sup>40</sup>.

## 2.5 Fibrilação atrial na estenose mitral reumática

Fibrilação atrial é a arritmia mais comum em pacientes com EM reumática<sup>41</sup> e é associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, especialmente decorrentes do AVC isquêmico cardioembólico. O remodelamento e a disfunção do AE estão associados à existência de FA<sup>36</sup>.

Enquanto os mecanismos da FA não valvar vêm sendo amplamente estudados, a literatura sobre os mecanismos fisiopatológicos que levam à ocorrência de FA em pacientes com doenças valvares ainda é escassa. Aparentemente existem diferenças nos achados fisiopatológicos entre esses dois grupos de pacientes. A ocorrência de

FA é sabidamente relacionada ao tamanho do AE e aumenta 3% com diâmetro atrial esquerdo menor que 40 mm para 54% com diâmetro do AE maior que 40 mm<sup>42</sup>.

Na EM reumática, a combinação do aumento na pressão do AE e intensa resposta inflamatória atrial secundária à cardite reumática subjacente é acompanhada por progressivo aumento da fibrose intersticial na parede do átrio, com desorganização das bandas musculares atriais, disfunção e dilatação atrial<sup>43, 44</sup>. O remodelamento atrial altera as propriedades elétricas dessa câmara, potencializando o risco de desenvolvimento de FA<sup>45</sup>, pois ocorrem lentificação da condução dos estímulos elétricos, maior dispersão da refratariedade e aumento da automaticidade, os quais criam um ambiente propício para iniciar e perpetuar a FA<sup>42</sup>.

O impacto da FA na EM depende muito da resposta ventricular. À medida que a frequência ventricular aumenta, a diástole diminui, causando aumento da pressão atrial e da pressão venosa pulmonar. A perda da contração atrial por si só tem muito pouco impacto no paciente com EM significativa, pois, ao contrário dos pacientes sem valvopatia mitral, a contração atrial não é capaz de aumentar o fluxo através da valva mitral obstruída<sup>42</sup>.

A FA de início recente é associada a pior prognóstico em pacientes com EM reumática, pelo fato de essa arritmia prejudicar ainda mais a função do AE e aumentar abruptamente a pressão nessa câmara, o que pode causar edema pulmonar, hipertensão pulmonar e conseqüentemente disfunção do VD.

Pacientes com graus semelhantes de obstrução valvar mitral podem exibir diferenças individuais no desenvolvimento de FA. Estudos prévios que investigaram fatores predisponentes ao desenvolvimento de FA no cenário de EM não identificaram fatores de riscos consistentes. Dessa forma, a questão relacionada ao desenvolvimento de FA em alguns pacientes, enquanto outros não desenvolvem, permanece não resolvida. Portanto, estudos que visem identificar os fatores que contribuem para a ocorrência dessa arritmia são relevantes, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e prevenir tromboembolismo. Evidências acumuladas sugerem que a inflamação pode desempenhar importante papel na patogênese da FA<sup>46</sup>. A inflamação recorrente

que se verifica na cardiopatia reumática pode resultar em fibrose e remodelamento do tecido atrial esquerdo, que pode agir como um substrato para o desenvolvimento de FA<sup>9</sup>. Aksu *et al.*<sup>46</sup>, encontraram níveis plasmáticos de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRhs) mais elevados em pacientes com EM e FA do que naqueles com EM e ritmo sinusal, independentemente da gravidade da estenose.

Ozaydin *et al.*<sup>41</sup>, em estudo transversal com 108 pacientes com EM reumática, encontraram que a PCRhs, o N terminal pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) e o diâmetro atrial esquerdo foram associados à ocorrência de FA. Evidências de alterações inflamatórias em espécimes patológicos de valvas mitrais excisadas<sup>47</sup> também indicam que existe um processo inflamatório nesses pacientes<sup>48,49</sup>.

O peptídeo natriurético cerebral (BNP) é um biomarcador secretado pelo miocárdio ventricular em resposta ao estiramento dos cardiomiócitos e, portanto, é usado como marcador da pressão diastólica final ventricular<sup>50,51</sup>. Já foi demonstrado em alguns estudos que existe aumento dos níveis séricos do BNP e do NT-proBNP em pacientes com EM reumática<sup>52,53</sup> e naqueles com FA, e que há redução desses níveis após restauração do ritmo sinusal<sup>54,55</sup>. O estudo de Ozaydin<sup>41</sup> confirma que níveis séricos de NT-proBNP são associados à FA nos pacientes com EM.

Níveis muito elevados de NT-proBNP em pacientes com FA sem disfunção do VE concomitante e redução dos níveis após restauração do ritmo sinusal sugerem que o BNP é também secretado pelo miocárdio atrial<sup>56</sup>. Pesquisa do nosso grupo revelou que os níveis de BNP reduzem-se após a valvuloplastia mitral percutânea, independentemente do ritmo cardíaco, associado à redução da pressão do AE<sup>57</sup>.

## **2.6 Implicações clínicas da fibrilação atrial na estenose mitral**

O fardo global da cardiopatia reumática crônica permanece significativo, e 80% dos AVCs isquêmicos em pacientes com CRC ocorrem naqueles com EM reumática e FA<sup>10</sup>.

Fibrilação atrial é uma arritmia comum e está associada a acentuado aumento da morbidade e da mortalidade<sup>42</sup>. A FA em pacientes com EM reumática está associada a pior prognóstico, devido à associação com o aumento de risco de eventos tromboembólicos, insuficiência cardíaca e morte prematura, mesmo após intervenção valvar<sup>8, 9,58</sup>.

Quando comparados pacientes com valvopatia mitral sem FA com aqueles que apresentam FA, os últimos exibem mais altas classes funcionais *New York Heart Association* (NYHA), maior disfunção ventricular e maiores volumes de AE<sup>42</sup>.

Pacientes com EM reumática têm risco aumentado de eventos tromboembólicos, e a embolia sistêmica ocorre em 10 a 20% desses pacientes, com 75% dos casos manifestando-se como embolia cerebral. Vários fatores são relacionados ao aumento do risco de embolização nesses pacientes, incluindo a idade, a existência de FA e o aumento do AE. Eventos embólicos não parecem ser relacionados à gravidade da EM e podem ser a primeira manifestação da doença<sup>39</sup>.

A FA multiplica cinco vezes o risco de AVC isquêmico em um paciente com coração estruturalmente normal e aumenta 17 vezes esse risco naqueles com valvopatia mitral. As taxas de recorrência de AVC ao longo da vida desses pacientes estão entre 30 e 75%<sup>42</sup>.

O prognóstico dos pacientes com EM e acidente vascular cerebral cardioembólico é ruim e a qualidade de vida e o estado funcional são frequentemente mais limitados pelos déficits neurológicos do que pelos próprios sintomas da EM<sup>41</sup>.

Grande parte dos pacientes com valvopatia reumática é encaminhada para cirurgia de troca valvar mitral. Infelizmente, a referida cirurgia está associada a alta mortalidade e incidência de complicações tromboembólicas.

Wang *et al.*<sup>9</sup> realizaram estudo retrospectivo com 793 pacientes submetidos à cirurgia de troca valvar mitral por prótese mecânica e avaliaram a influência da FA no pré-operatório na morbimortalidade em curto e longo prazo. Ao todo, 503 pacientes

apresentavam FA e 290 estavam em ritmo sinusal. Para os pacientes com FA no pré-operatório, a curva de Kaplan-Meier de sobrevida em 10 anos foi de 88,7%, comparada a 96,6% em pacientes com ritmo sinusal ( $p = 0,002$ ). Pela análise de regressão de Cox, a idade avançada, o aumento do AE, a baixa fração de ejeção do VE e a existência de FA no pré-operatório foram preditores independentes para mortalidade em longo prazo. O total de 56 pacientes relatou complicações tromboembólicas até o final do período de seguimento, sendo 44 do grupo FA e 12 do grupo ritmo sinusal.

A FA no pré-operatório mostrou ser um fator de risco para mortalidade em longo prazo, complicações tromboembólicas e regurgitação tricúspide, e ainda apresentou efeito adverso no grau de melhora da função do VE após a cirurgia. Além disso, a FA no pós-operatório e o tempo de duração da FA pioram o prognóstico desses pacientes<sup>59</sup>. No estudo de Wang<sup>9</sup>, a FA no pós-operatório foi identificada como um fator de risco para baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), podendo levar à queda do volume sistólico ventricular esquerdo superior a 20%. Adicionalmente, a FA foi intimamente associada ao remodelamento do VE, aumento da espessura de suas paredes, aumento cavitário e alteração na geometria do VE com formato mais esférico após a cirurgia valvar<sup>60</sup>. Esse efeito adverso complexo da FA pode ser um mecanismo de disfunção ventricular observado após a cirurgia.

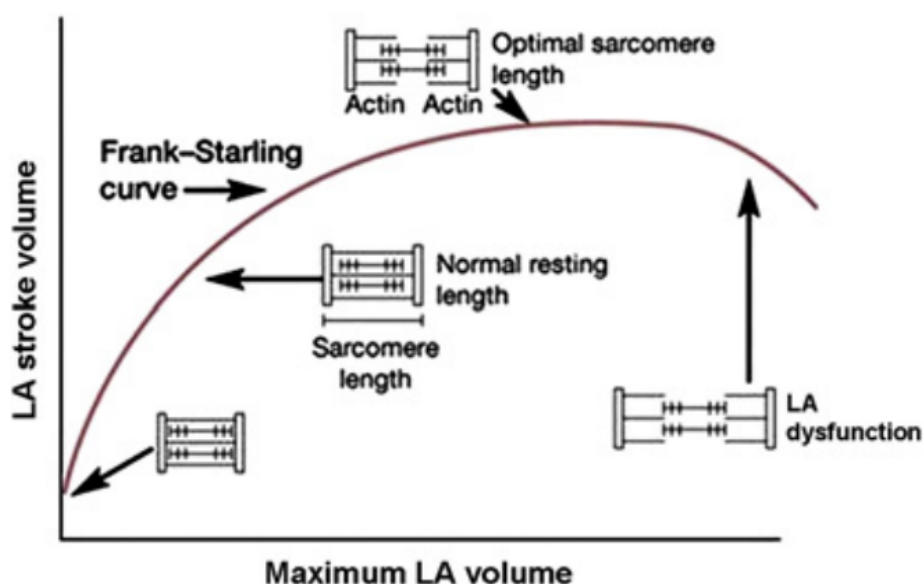
## **2.7 Avaliação ecocardiográfica da função atrial esquerda**

A função atrial esquerda tem sido descrita como um indicador prognóstico, podendo ser usada como um componente muito importante na avaliação de numerosas doenças, tais como arritmias atriais, insuficiência cardíaca e a doença valvar mitral<sup>61</sup>.

A avaliação não invasiva da função do AE foi, até recentemente, realizada por análises ecocardiográficas volumétricas e por parâmetros do Doppler, além de outras modalidades de imagem como a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética.

As análises do diâmetro e do volume atrial não necessariamente refletem a função dessa câmara. O mecanismo de Frank Starling atua tanto no ventrículo esquerdo, como no átrio esquerdo. O débito do AE aumenta proporcionalmente ao aumento do diâmetro atrial, o que contribui para manter adequado débito atrial. A função contrátil do AE pode, porém, diminuir em caso de dilatação grave dessa câmara, quando a relação de Frank Starling ideal é excedida (FIG. 7). Assim, o estudo da função do AE fornece informações adicionais, incrementais à medida do diâmetro e do volume atrial.

**Figura 7** – Perda do mecanismo de Frank Starling no AE



Fonte: Rosca *et al.*, 2011<sup>37</sup>.

Medidas invasivas da função do AE não são viáveis na maioria dos pacientes. Portanto, os componentes da função do AE (reservatório, conduto e contratilidade) são tradicionalmente estimados usando o ecocardiograma bidimensional (2D) e as análises pelo Doppler dos fluxos transmitral e de veias pulmonares. Essas análises são medidas indiretas da função atrial e, logo, bastante limitadas<sup>61</sup>.

O desenvolvimento de técnicas ecocardiográficas avançadas possibilitou melhor avaliação da função do AE.

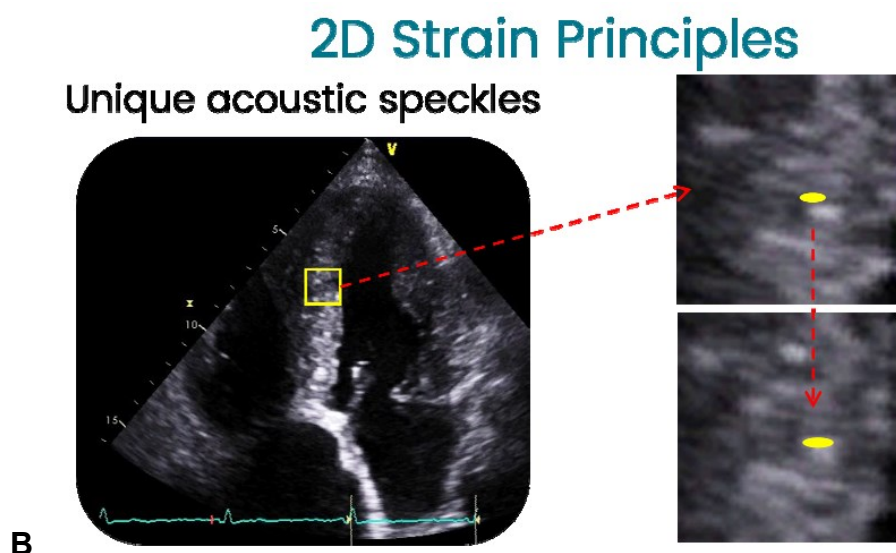
O *strain* mensurado pela técnica de *Speckle tracking* (ST) bidimensional (2DSTE) é um método não invasivo que automaticamente traceja pontos no miocárdio quadro por quadro a partir do ciclo cardíaco, resultando no cálculo não invasivo da velocidade global e regional, do deslocamento, *strain* e *strain rate*<sup>62,63</sup>.

A medida do *strain* tem várias vantagens sobre os parâmetros tradicionais do ecocardiograma na avaliação da função atrial esquerda. Em primeiro lugar, permite a discriminação entre o movimento passivo e ativo do tecido miocárdico. Além disso, os parâmetros do *strain* são relativamente independentes dos efeitos de *tethering* e são menos dependentes da carga quando comparados aos parâmetros tradicionais da função do AE. Adicionalmente, permitem avaliar as fases da função atrial ao longo do ciclo cardíaco<sup>36</sup>.

## 2.8 Definição de *strain*

O *strain* (ou deformação) é método conhecido e usado há cerca de 20 anos para avaliar a função miocárdica. Refere-se ao grau de deformação entre duas regiões, refletindo a variação de um segmento muscular cardíaco expresso em porcentagem. Pode ser obtido pela técnica do ST ao ecocardiograma 2D, na qual se usam marcadores acústicos na parede miocárdica e observa-se o deslocamento desses marcadores ao longo do tempo (FIG. 8). O *strain* pode ser estimado nas direções longitudinal, circunferencial e radial, sendo o *strain* longitudinal (SGL) o modelo mais validado nos estudos que usaram essa técnica<sup>61</sup>.

**Figura 8** – Marcadores acústicos na parede miocárdica do VE para realizar a medida do *strain* longitudinal do VE pela técnica de Speckle tracking (A e B)



Fonte: A) <https://www.gehealthcare.com.br>; B) <https://www.asecho.org>.

## 2.9 Avaliação da função atrial pelo *strain*

Na fase de reservatório o AE se distende à medida que se enche com o sangue proveniente das veias pulmonares. Sendo assim, o *strain* atrial longitudinal aumenta, atingindo um pico positivo no final do enchimento atrial.

Após a abertura da valva mitral, o AE se esvazia rapidamente e o *strain* atrial longitudinal diminui até atingir um platô que corresponde à diástase atrial.

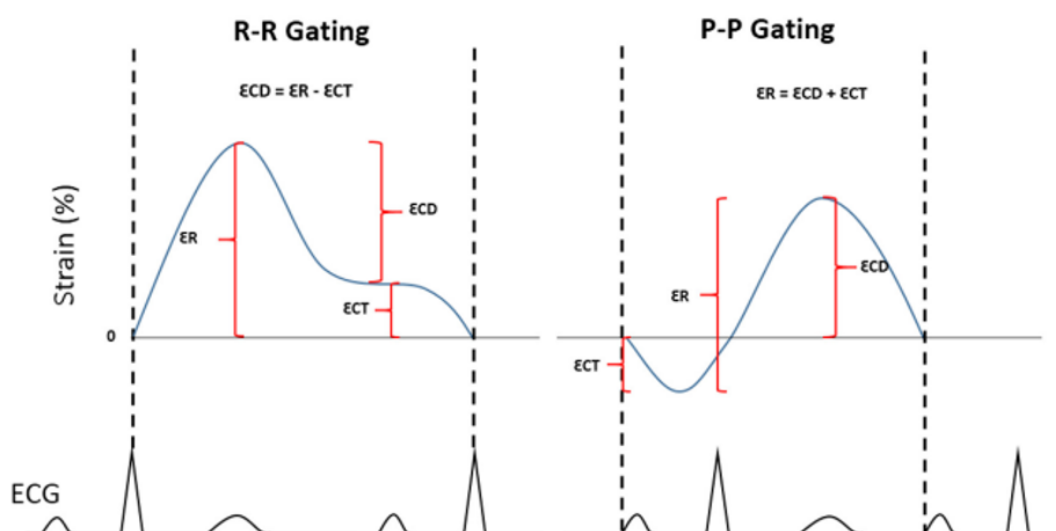
Durante a fase de contração atrial, a parede dessa câmara se encurta, levando à diminuição adicional nos valores do *strain*<sup>64</sup>.

Existem diferenças na nomenclatura usada para descrever o *strain* atrial, as quais dependem de qual ciclo, atrial ou ventricular, é usado como ponto de referência, ou seja, como linha de base zero.

Se o ciclo ventricular é usado, o complexo QRS é a referência zero, assim, o pico positivo longitudinal corresponde à função *strain* atrial esquerdo durante a fase de reservatório atrial (LASr), que ocorre durante a contração e relaxamento isovolumétrico do VE. Os períodos de enchimento rápido e de contração atrial correspondem à função atrial de conduto e bomba ou contração (*strain* atrial esquerdo durante a fase de conduto - LAScd - e *strain* atrial esquerdo durante a fase de contratilidade - LASct -, respectivamente) (FIG. 9, 10 e 11).

Se o ciclo atrial é usado, o início da onda P do eletrocardiograma é a referência zero e o primeiro pico negativo representa a função de bomba, o pico positivo corresponde à função de conduto e sua soma representa a função de reservatório<sup>65</sup> (FIG. 9, 12 e 13).

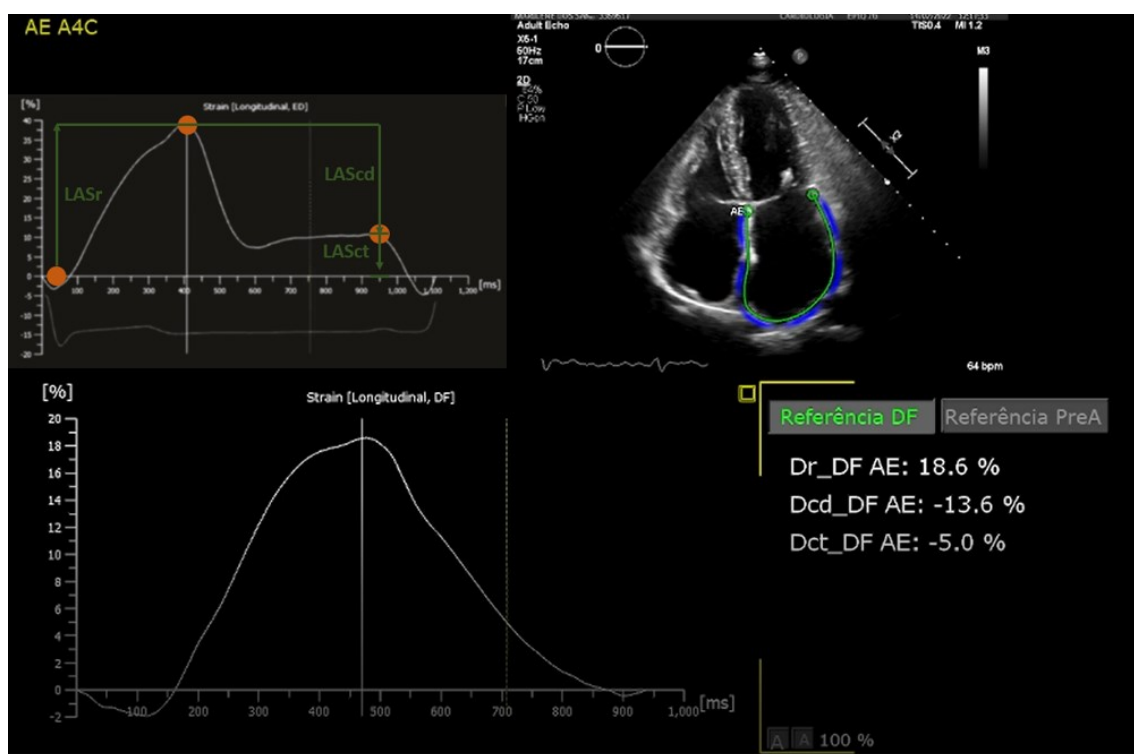
**Figura 9** - Nomenclatura do *strain* baseada na escolha do ponto de referência zero



À esquerda o complexo QRS do eletrocardiograma é usado como referência zero e à direita a onda P é usada como referência.

Fonte: Pathan *et al.*, 2017<sup>66</sup>.

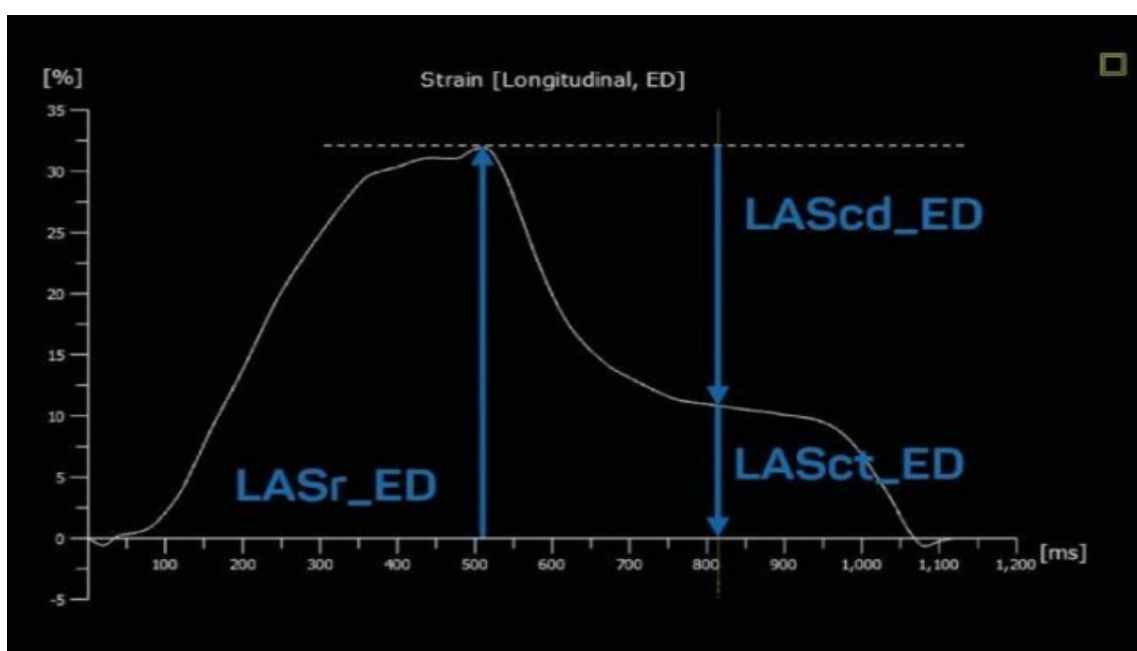
**Figura 10** – Análise do *strain* atrial esquerdo usando o QRS como referência



Paciente de número 701 incluída no presente estudo.

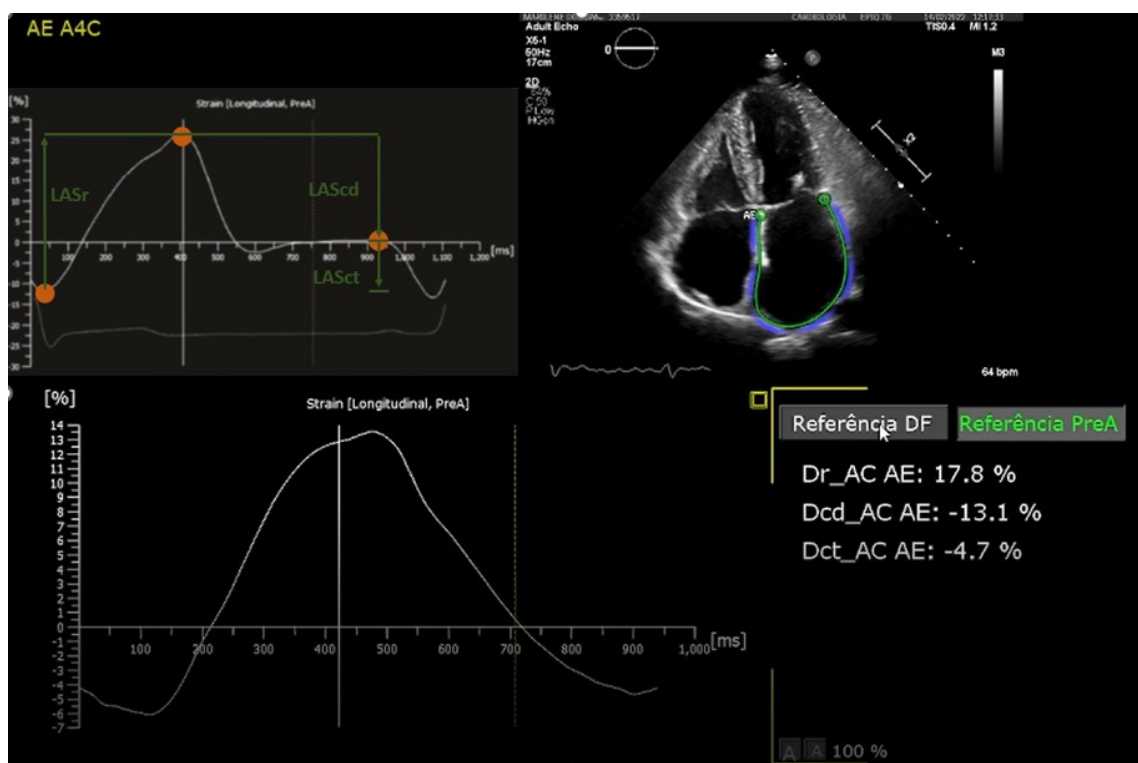
Fonte: da autora.

**Figura 11** - Medições do *strain* do AE com de tempo de referência em “ED” – diástole final (usando a onda R do ECG) para o *strain* de reservatório (LASr), *strain* de condução (LAScd) e *strain* de contração (LASct)



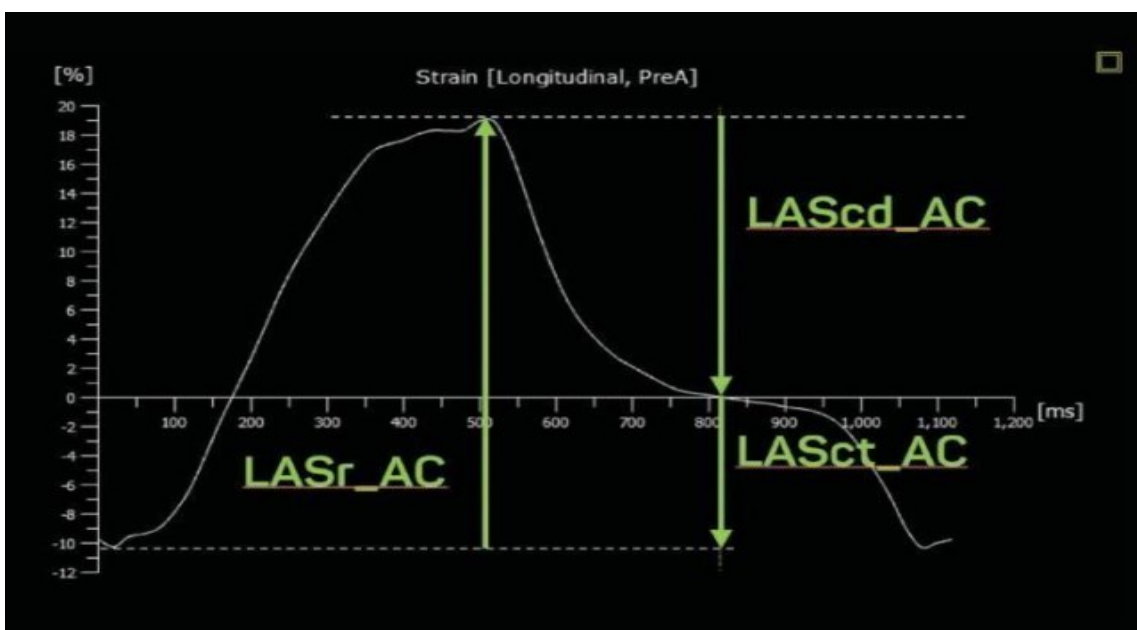
Fonte: Verena Roediger<sup>67</sup>.

**Figura 12** – Análise do *strain* atrial esquerdo usando a onda P como referência em paciente de número 701 incluída no presente estudo



Fonte: da autora.

**Figura 13** - Medições do *strain* do AE com de tempo de referência em “Pre A” - imediatamente antes da contração atrial (usando a onda P do ECG) para o *strain* de reservatório (LASr), *strain* de condução (LAScd) e *strain* de contração (LASct)

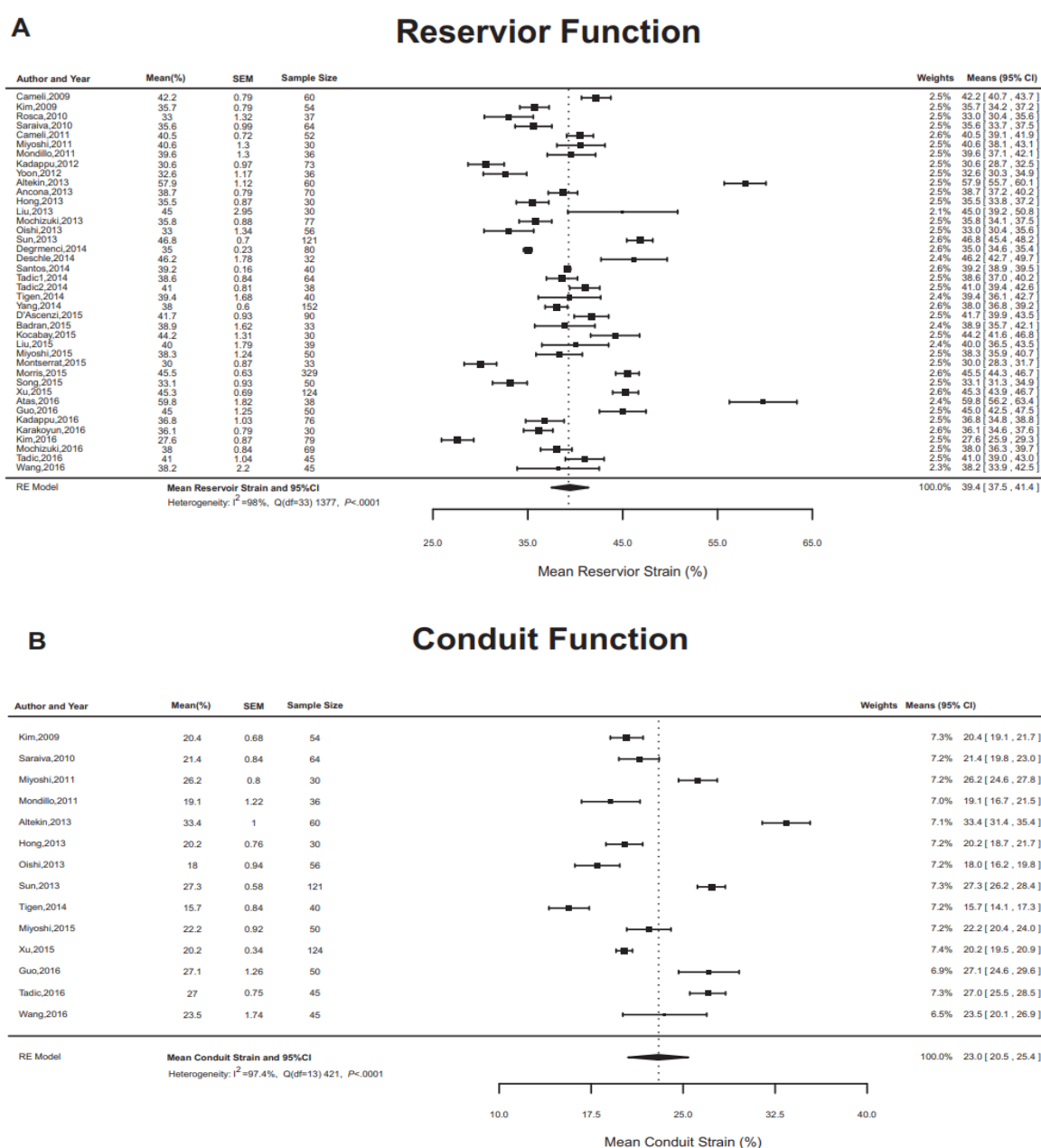


Fonte: Verena Roediger<sup>67</sup>.

## 2.10 Padrões de normalidade do *strain* atrial esquerdo (LAS)

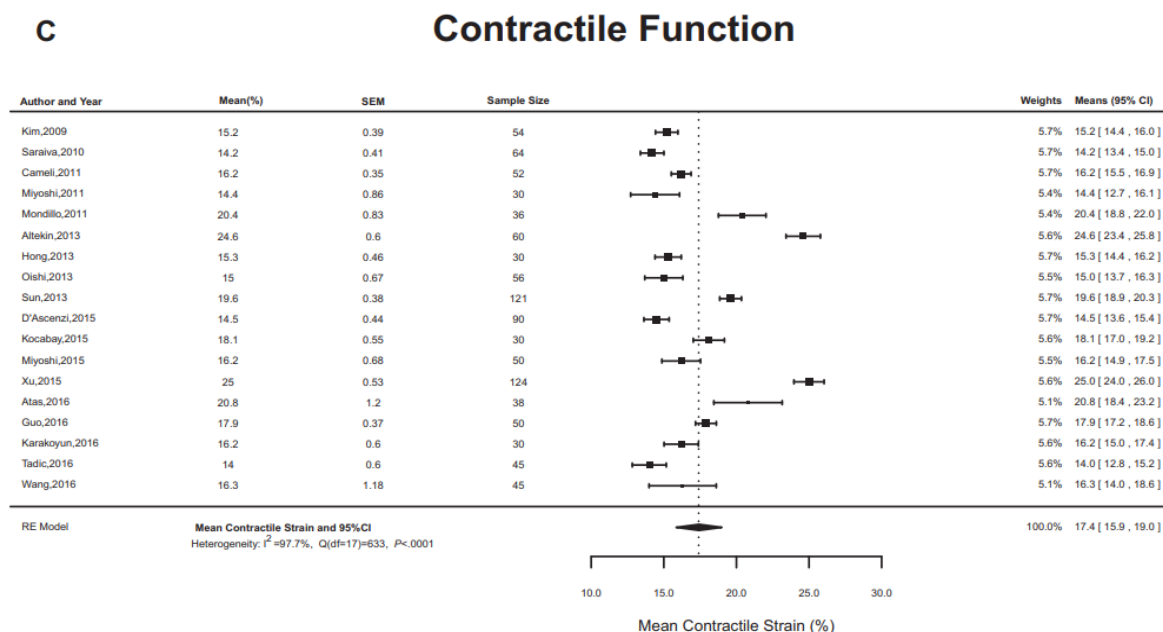
Em metanálise envolvendo 40 estudos com 2.542 indivíduos saudáveis, Pathan *et al.*<sup>66</sup> definiram uma faixa normal de referência para o LASr de 39% (95% intervalo de confiança – IC -, 38 a 41%), para o *strain* atrial esquerdo durante a fase de conduto (LAScd) de 23% (95% IC, 21 a 25%) e para o *strain* atrial esquerdo durante a fase de contratilidade (LASct) de 17% (IC 95%, 16 a 19%) (FIG. 14).

Figura 14 – Intervalos normais dos componentes do *strain* do AE



Continua

**Figura 14** – Intervalos normais dos componentes do *strain* do AE



**A:** LASr; **B:** LAScd; **C:** LASct.  
Fonte: Pathan *et al.*, 2017<sup>66</sup>.

## 2.11 *Strain* atrial esquerdo como preditor de fibrilação atrial na população geral e em condições cardiovasculares diversas

A análise do *strain* atrial esquerdo representa uma técnica simples, acurada e reprodutível para avaliar a função do AE. Os parâmetros do *strain* do AE são mais sensíveis que os parâmetros convencionais de medida da função atrial e demonstram alterações que antecedem as mudanças nos volumes atriais. Novos dados em relação à sua relevância vêm emergindo rapidamente<sup>36</sup>, e alguns estudos já demonstraram seu valor prognóstico em diferentes doenças cardiovasculares e mesmo na população geral.

Estudos prévios têm estabelecido uma ligação entre a disfunção atrial e a existência de fibrose dessa câmara, especialmente no contexto de FA<sup>68</sup>. A fibrose é associada a remodelamento funcional do átrio, predispondo à ocorrência da fibrilação atrial<sup>43</sup>. O realce tardio à ressonância nuclear magnética (RNM) é considerado o padrão-ouro e tem sido usado para avaliação da fibrose atrial em pacientes com FA paroxística ou persistente<sup>16</sup>, porém, o alto custo e pouca disponibilidade da RNM constituem grande limitação ao uso rotineiro desse método. A avaliação ecocardiográfica do

remodelamento do AE por meio da medida do *strain* pelo 2DST pode ser usada como substituta para a avaliação da fibrose atrial. A análise do *strain* do AE pelo 2DST mostrou ser inversamente correlacionada com a extensão da fibrose detectada pela RNM com realce tardio em pacientes com FA persistente<sup>16</sup>. E foi demonstrado que pacientes com FA persistente têm mais fibrose atrial do que aqueles com FA paroxística<sup>36</sup>.

Cameli *et al.*<sup>69</sup> correlacionaram o *strain* do AE com fibrose pela histologia em um grupo de pacientes com doença valvar mitral e observaram correlação negativa entre a extensão da fibrose pela histologia e os valores do *strain* atrial.

Estudos recentes usando o 2DST têm mostrado associação entre o *strain* de reservatório atrial esquerdo e FA paroxística que precede o aumento atrial<sup>70,71</sup>.

Yoon *et al.*<sup>72</sup> demonstraram que um *strain* atrial esquerdo de pico sistólico (PALS) reduzido foi o parâmetro ecocardiográfico mais forte como preditor independente da progressão de FA paroxística para FA persistente.

Estudos em pacientes com FA que foram submetidos à ablação por cateter com restauração do ritmo sinusal (RS) têm mostrado uma relação entre o *strain* atrial esquerdo de pico sistólico (PALS) e a recorrência de FA após a ablação<sup>78,79</sup>.

As pesquisas de Saraiva<sup>61</sup> e de Abhayaratna<sup>75</sup> apuraram que a função de reservatório do AE pode prever o primeiro episódio de FA ou *flutter* em idosos.

Hauser *et al.*<sup>76</sup>, em estudo longitudinal e prospectivo incluindo 4.466 pacientes do 5º Estudo do Coração da Cidade de Copenhague, realizaram seguimento em média de cinco anos desses pacientes, tendo como *end point* primário a avaliação da ocorrência de FA durante o seguimento. O total de 154 (4,3%) participantes desenvolveu FA nesse período de acompanhamento. Nas análises univariadas, o PALS, o *strain* atrial esquerdo de pico contrátil (PACS) e o *strain* atrial esquerdo na fase de conduto foram significativamente associados ao desenvolvimento de FA. PALS e PACS permaneceram como preditores independentes de FA nas análises multivariadas.

Além disso, PALS e PACS foram significativamente associados ao desenvolvimento de FA, mesmo em participantes com átrio de tamanho normal e com função sistólica do VE preservada.

Para pacientes com *strain* do AE < 23%, houve risco 6,8 vezes maior para o desenvolvimento de FA na comparação com os pacientes com *strain* ≥ 23%. A *hazard ratio* (HR) para o subgrupo de pacientes com *strain* entre 23 e 19% foi de 4,16 [95% IC (2,60–6,65)] e para o subgrupo de pacientes com *strain* do AE entre 19 e 15% foi de 6,58 [95% IC (3,53–12,25)]. E finalmente a HR para o subgrupo de pacientes com *strain* de AE < 15% foi de 22,1 [95% CI (13,69–35,81)].

Candan *et al.*<sup>77</sup> avaliaram 53 pacientes com regurgitação mitral significativa em ritmo sinusal, que foram submetidos à cirurgia valvar mitral. Foram avaliados para desenvolvimento de FA no pós-operatório durante o período de internação hospitalar, sendo que 15 (28,3%) desenvolveram fibrilação atrial no período pós-operatório (POAF). O *strain* atrial esquerdo de pico sistólico (PALS: 13,9 ± 3,8% vs. 24,8 ± 7,3%;  $p < 0,001$ ) e o *strain* longitudinal de contração atrial (PACS: 7,6 ± 1,95% vs. 11,3 ± 3,5%;  $p < 0,001$ ) foram significativamente mais baixos no grupo de pacientes com POAF. A idade, o volume do AE indexado (LAVi), o BNP, o PALS e o PACS, que foram estatisticamente significativos nas análises univariadas, foram estudados nas análises de regressão logística multivariadas, em que PALS (OR: 0,719, 95% IC: 0,545–0,948,  $p = 0,019$ ) e LAVi (OR: 1,1, 95% IC: 1,007–1,202,  $p = 0,035$ ) foram preditores independentes para o desenvolvimento de POAF.

Em estudo longitudinal observacional, Park *et al.*<sup>19</sup> avaliaram 2.461 pacientes com insuficiência cardíaca (ICa) aguda em ritmo sinusal de três hospitais terciários. Durante cinco anos de seguimento, 2.064 (83,9%) pacientes permaneceram em ritmo sinusal e 397 (16,1%) desenvolveram fibrilação atrial de início recente (NOAF). Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, pacientes com NOAF tiveram maiores diâmetros do AE (44,5 ± 9,2 mm vs. 42,1 ± 7,8 mm;  $p < 0,001$ ), maiores volumes indexados do AE (LAVi) (58,4 ± 29,2 mL/m<sup>2</sup> vs. 48,8 ± 26,2 mL/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ), menores valores de PALS (15,5 ± 9,6% vs. 17,5 ± 10,6%;  $p < 0,002$ ), e mais alta FEVE (40,9 ± 16,2% vs. 38,7 ± 15,5%;  $p = 0,009$ ). Pacientes com valores reduzidos de PALS

tiveram maior incidência de NOAF em cinco anos de seguimento em relação àqueles com valores normais de PALS (18,2% vs. 12,7%;  $p < 0,001$ ).

Em análises multivariadas, foram identificados sete preditores independentes de NOAF: idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, valores de ureia, LAVi, PALS, FEVE e não uso de betabloqueadores na prescrição padrão da IC. Em relação ao PALS, cada aumento de 1% no valor medido foi associado a 3% de redução de risco para NOAF (HR: 0,97; 95% IC: 0,95 para 0,98;  $p < 0,001$ ). Pela análise da curva característica de operação do receptor (ROC), a área sob a curva do PALS como preditor de NOAF foi de 0,56 (95% IC: 0,53 para 0,59;  $p < 0,001$ ), com valor de corte ótimo de 18%. Usando esse valor de corte, pacientes com PALS  $\leq 18\%$  tiveram maior ocorrência de NOAF em cinco anos em relação àqueles com PALS  $>18\%$ . Além disso, valores de PALS  $\leq 18\%$  foram associados ao aumento de 1,72 no risco de NOAF (HR: 1,72; 95% IC: 1,23 para 1,98;  $p < 0,001$ ).

Pathan *et al.*<sup>18</sup> investigaram, em estudo observacional, 538 pacientes que realizaram ecocardiograma transtorácico após o evento de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) criptogênico entre 2010 e 2014 e mediram o *strain* atrial pelo ST, conduzindo seguimento desses pacientes durante cinco anos. Dos 538 participantes do estudo, 61 (11%) desenvolveram FA durante o acompanhamento. Estes tiveram valores de *strain* atrial mais baixos quando comparados àqueles que não a desenvolveram no seguimento (a área sob a curva ROC foi de 0,85 para o LASr, 0,83 para LASct e 0,76 para o LAScd (todos com  $p < 0,001$ ). O modelo de regressão de Cox mostrou que LASr ( $p = 0,03$ ) e LASct ( $p < 0,001$ ) tiveram valor preditivo incremental e independente para a ocorrência de FA no seguimento. E a análise de CART identificou LASr  $\leq 21,4\%$  e LAScd  $>10,4\%$  como discriminatórios para a ocorrência de FA. O uso isolado dos índices do *strain* (LASr  $\leq 21,4\%$  e LAScd  $>10,4\%$ ) identificou um subgrupo de pacientes com muito alto risco, que podem ser alvo de anticoagulação empírica, dado o valor incremental e independente do *strain* atrial em predizer risco de eventos tromboembólicos superior ao escore de CHA2DS2-VASc<sup>78</sup>.

É muito importante entender a relação entre o *strain* atrial esquerdo e o AVC isquêmico para a estratificação de risco na FA e tomada de decisão em relação à anticoagulação. Obokata *et al.*<sup>78</sup> obtiveram em seu estudo que o PALS foi independentemente associado à embolia aguda em pacientes com FA paroxística ou persistente e promove valor diagnóstico incremental superior ao escore de CHA2DS2-VASc.

O QUADRO 2 mostra os principais estudos empregando o *strain* atrial no contexto da fibrilação atrial.

**Quadro 2 - Principais estudos empregando o *strain* atrial no contexto da fibrilação atrial**

Estudo	População	Metodologia (desenho do estudo)	Objetivos	Principais achados
<b>Candan et al., 2013<sup>77</sup></b>	53 pacientes com regurgitação mitral grave submetidos à cirurgia valvar mitral (em ritmo sinusal no momento da cirurgia)	Longitudinal observacional durante o período de internação hospitalar	Avaliar se o <i>strain</i> atrial esquerdo é um preditor para o desenvolvimento de FAPO pós-cirurgia para IM grave.	Grupo 1: não desenvolveu FAPO Grupo 2: teve FAPO FAPO ocorreu em 28,3% dos pacientes. A idade média, LAVi e BNP foram mais altos no grupo 2; e o PALS e o PACS foram significativamente mais baixos. PALS e LAVi foram preditores independentes de FAPO.
<b>Pathan et al., 2018<sup>18</sup></b>	538 pacientes submetidos a ecocardiograma transtorácico após AVC criptogênico de 2010 a 2014.	Observacional longitudinal	Avaliar se o <i>strain</i> atrial pode ser usado como biomarcador para prever a ocorrência de FA após VCI criptogênico.	61 pacientes (11%) desenvolveram FA (em 85% deles ela ocorreu no período de 2 anos). Pacientes que desenvolveram FA eram mais velhos, tinham valores mais altos do escore de risco clínico (CHARGE-AF), tinham maior volume de AE, e tinham <i>strain</i> atrial mais baixo que aqueles pacientes que não desenvolveram FA. LASr e LASct tiveram valor preditivo independente e incremental superior ao escore clínico. LASr ≤21,4%, LAScd>10,4% e escore CHARGE-AF >7,8% pela análise de CART foram discriminatórios para FA.
<b>Pessoa-Amorim et al., 2018<sup>79</sup></b>	149 pacientes com estenose aórtica (EAo) grave sem FA prévia	Observacional longitudinal	Testar a hipótese de que a disfunção do AE pode preceder o aumento atrial e prever a ocorrência de FA em pacientes com EAo.	FA ocorreu em 36 pacientes no tempo médio de 3 dias após troca valvar aórtica. PALS e PACS foram independentemente associados à incidência de FA, mesmo após ajuste adicional para as dimensões do AE.

Continua

**Quadro 2** - Principais estudos empregando o *strain* atrial no contexto da fibrilação atrial - concluí

Estudo	População	Metodologia (desenho do estudo)	Objetivos	Principais achados
<b>Park et al., 2020</b> <sup>19</sup>	2.461 pacientes com ICa aguda em ritmo sinusal de 3 hospitais terciários. PALS reduzido foi definido como valor $\leq 18\%$ , e o desfecho primário foi NOAF em 5 anos.	Observacional longitudinal	Identificar se o <i>strain</i> atrial esquerdo pode prever a FA (NOAF) de início recente em pacientes com ICa e ritmo sinusal	Durante seguimento de 5 anos, 16,1% dos pacientes desenvolveram NOAF. Pacientes com PALS reduzidos apresentaram maior ocorrência de NOAF. Após ajuste para covariáveis, 6 preditores independentes de NOAF foram indentificados, incluindo idade > 70 anos, hipertensão, volume do átrio esquerdo indexado $\geq 40$ mL/m <sup>2</sup> , PALS <18%, ICa com FE preservada e não uso de betabloqueador. Baseado nessas variáveis foi criado um escore composto, HAS-BAP (H=hipertensão; A=idade; S=PALS; B=sem prescrição de betabloqueador na alta; A=índice de volume atrial; P=ICa com EF preservada). O PALS pode ser usado para prever o risco para NOAF. A pontuação HAS-BAP permite determinar o risco de NOAF em pacientes com IC.
<b>Hauser et al., 2022</b> <sup>76</sup>	4.466 pacientes do Estudo <i>Copenhagen City Heart</i>	Observacional longitudinal	Investigar se o <i>strain</i> do AE pode ser um preditor de desenvolvimento de FA na população geral.	Durante o período médio de seguimento de 5,3 anos, 154 (4,3%) dos participantes desenvolveram FA. PALS, PACS e LAScd foram significativamente associados ao desenvolvimento de FA. PALS e PACS foram preditores independentes de FA nas análises multivariadas, mesmo em pacientes com átrio de tamanho normal e com função sistólica do VE normal na população geral.

AVCi, Acidente vascular cerebral isquêmico; 2D, Bidimensional; ST, *Speckle-tracking*; FA, Fibrilação atrial; CHARGE-AF, *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Atrial Fibrillation*; AE, Átrio esquerdo; LASr, *Strain* atrial esquerdo durante a fase de reservatório; LAScd, *Strain* atrial esquerdo durante a fase de conduto; EM, Estenose mitral; IM, Insuficiência mitral; AD, Átrio direito; FE, Fração de ejeção; FAPO, Fibrilação atrial no pós-operatório; LAVi, Volume atrial esquerdo indexado; BNP, Peptídeo natriurético cerebral; PALS, Pico do *strain* atrial longitudinal; PACS Pico do *strain* atrial de contração; VE, Ventrículo esquerdo; EAo, Estenose valvar aórtica; ICa: Insuficiência cardíaca; NOFA, Fibrilação atrial de início recente.

## 2.12 *Strain* atrial esquerdo na estenose mitral reumática

O funcionamento atrial adequado desempenha importante papel na geração de uma pressão atrial esquerda adequada para manter o fluxo sanguíneo através da valva mitral estenótica. Contribuindo com até 30% do volume sistólico total do VE em indivíduos normais, essa contribuição atrial é particularmente importante no cenário de disfunção sistólica do VE e na estenose mitral. Isso determina parcialmente a gravidade dos sintomas, juntamente com a área valvar mitral (AVM) e a pressão na artéria pulmonar<sup>80</sup>.

O AE atua como um reservatório, recebendo o sangue proveniente das veias pulmonares durante a sístole ventricular. Esse fluxo sanguíneo aumenta o estresse na parede atrial e a pré-carga atrial, a qual aumenta o enchimento do VE na diástole. Essa função é de grande importância para o débito cardíaco. O volume do AE aumenta progressivamente na EM devido ao obstáculo para o esvaziamento dessa câmara. O mecanismo de Frank Starling atua aumentando a contratilidade atrial em resposta a esse aumento na pré-carga, mas isso ocorre até certo ponto, a partir do qual a contratilidade atrial diminui. Verifica-se então uma elevação compensatória na pressão atrial, que resulta em fibrose da parede atrial e dilatação, as quais, por sua vez, levam à redução na função atrial de reservatório e de conduto. Demirkol *et al.*<sup>80</sup> revelaram que os parâmetros da função de reservatório do AE, como o índice de expansão e índice de esvaziamento diastólico, são reduzidos na EM.

Na diástole ventricular precoce, o AE tem a função de conduto, mantendo o enchimento passivo do VE. Essa função de conduto é determinada principalmente pela taxa de relaxamento do VE em indivíduos sem EM<sup>81</sup>. Já nos pacientes com EM há aumento da frequência cardíaca como forma de compensar o obstáculo à passagem de sangue do AE para o VE. A duração da diástole ventricular precoce diminui com essa taquicardia e os pacientes com EM podem se tornar sintomáticos. Demirkol *et al.*<sup>80</sup> encontraram parâmetros da função de conduto do AE (esvaziamento passivo e índice de esvaziamento passivo) reduzidos em pacientes com EM. Valvuloplastia mitral percutânea tem efeitos favoráveis na função atrial de reservatório e de conduto em pacientes com EM<sup>82,83</sup>.

Embora a contribuição da contração atrial para o enchimento ventricular seja de aproximadamente 25 a 30% do volume sistólico em indivíduos saudáveis, essa contribuição é aumentada em pacientes com disfunção sistólica ou diastólica do VE, pois a função de enchimento passivo do VE nesses pacientes é deteriorada<sup>84,85</sup>. O aumento da função de bomba (contração) do AE parece ser um mecanismo compensatório para contrabalançar o decréscimo das funções de reservatório e conduto do AE. A função contrátil do AE é aumentada nos estágios iniciais da insuficiência cardíaca, mas, com a progressão da disfunção do VE, essa função diminui como resultado do aumento da pós-carga imposto ao miocárdio do AE<sup>85</sup>.

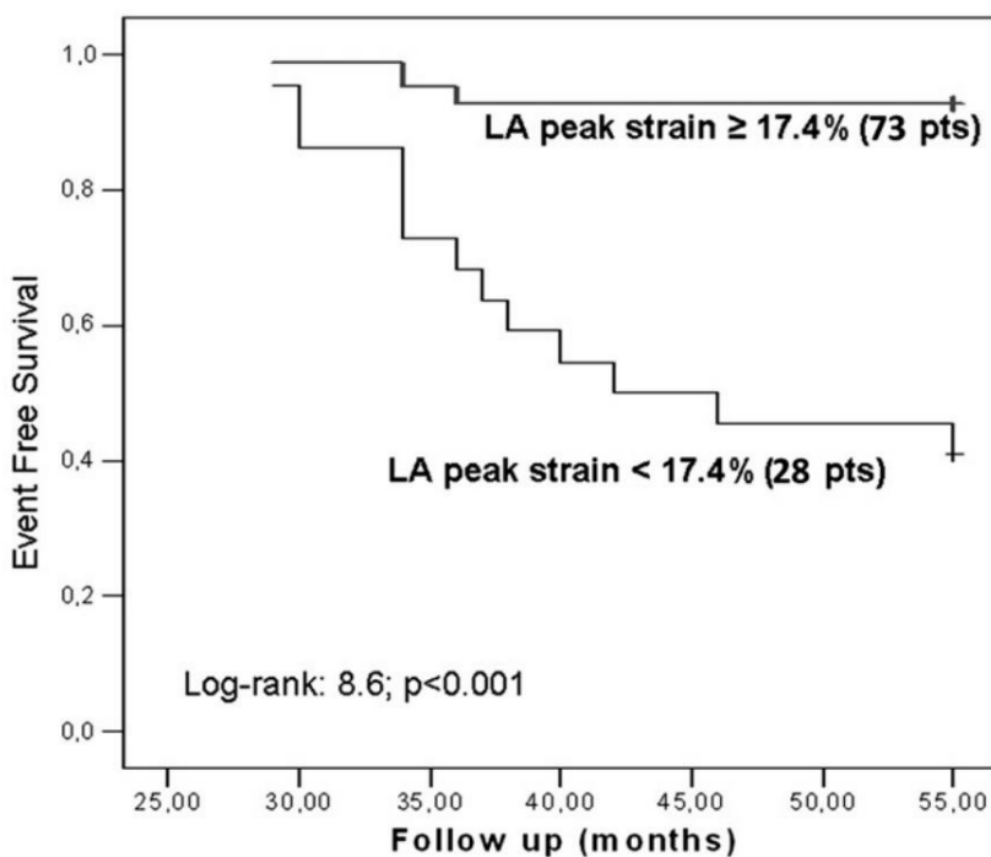
Mahfouz *et al.*<sup>86</sup> relataram que na EM leve as funções do *strain* de reservatório e de conduto do AE estavam diminuídas, mas a de *strain* contrátil estava preservada. Do mesmo modo, Demirkol *et al.*<sup>80</sup>, em estudo com 52 pacientes assintomáticos com EM com AVM de  $1,38 \pm 0,36$  cm<sup>2</sup> e gradiente transmitral diastólico médio de  $7,9 \pm 2,8$  mmHg, também registraram redução do *strain* de reservatório e de conduto do AE, mas aumento da função do *strain* contrátil. Em contraste, Mehta *et al.*<sup>87</sup> incluíram apenas pacientes com EM grave com MVA média de  $0,93 \pm 0,21$  cm<sup>2</sup> e gradiente transmitral médio de  $12,33 \pm 4,16$  mmHg. Mostraram função do *strain* contrátil do AE comprometida. Provavelmente, o fato de a função de *strain* contrátil do AE estar preservada na EM leve é devido a um mecanismo compensatório para contrabalançar a redução das funções de reservatório e de conduto, mecanismo que não se mantém com a piora progressiva da gravidade da EM<sup>87</sup>.

Estudo transversal de Pourafkari *et al.*<sup>88</sup> pela técnica de ST encontrou que a função atrial esquerda é alterada em pacientes com EM reumática e que o *strain* atrial esquerdo é preditor independente de FA nesses indivíduos.

Caso *et al.*<sup>89</sup> demonstraram que pacientes com EM reumática leve ou moderada e assintomática apresentam o LASr diminuído e que essa medida foi capaz de prever eventos como hospitalização, FA, eventos tromboembólicos, início de sintomas de insuficiência cardíaca, necessidade de cirurgia valvar mitral ou valvuloplastia percutânea em três anos de seguimento.

O LASr foi o melhor preditor de FA em pacientes com EM reumática assintomática no seguimento de quatro anos conduzido por Ancona *et al.*<sup>90</sup>. Em análise multivariada incluindo idade, volume do AE, área valvar mitral e LASr, o melhor preditor de FA foi o LASr (OR: 0,43;  $p < 0,01$ ). Em análise da curva ROC, o valor de corte de LASr de 17,4% foi preditor de ocorrência de FA durante o seguimento (FIG. 15).

**Figura 15** – Curva de Kaplan Meyer



Tempo de sobrevivência livre de FA em pacientes com LASr >17,4% e em pacientes com LASr <17,4%.  
Fonte: Ancona *et al.*, 2013<sup>90</sup>.

O QUADRO 3 mostra os principais estudos empregando o *strain* atrial esquerdo no contexto da EM reumática.

**Quadro 3 - Principais estudos empregando o *strain* atrial no contexto da EM reumática**

<b>Estudo</b>	<b>População</b>	<b>Metodologia (desenho do estudo)</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Principais achados</b>
<b>Caso et al., 2009<sup>89</sup></b>	53 pacientes com EM leve ou moderada  53 controles	Observacional longitudinal de coorte	Avaliar a função do AE na EM assintomática por meio do <i>strain</i> e <i>strain rate</i> atrial e seu poder prognóstico em 3 anos de seguimento	LASr e LASRr foram mais baixos nos pacientes com EM moderada comparado com os controles. LASRr foi preditor independente de um desfecho clínico combinado de 3 anos (FA, cirurgia, intervenção percutânea, hospitalização de causa cardíaca, eventos tromboembólicos, sintomas) para pacientes com EM moderada e assintomática.
<b>Ancona et al., 2013<sup>90</sup></b>	101 pacientes assintomáticos com EM reumática pura  70 controles saudáveis	Observacional longitudinal de coorte	Avaliar a função do AE em pacientes com EM por meio do <i>strain</i> e <i>strain rate</i> atrial e seu valor prognóstico em prever FA em 4 anos de seguimento.	As dimensões e volumes do AE e a PSAP foram significativamente aumentados, e o LAS e o LASR foram significativamente diminuídos nos pacientes com EM. Em 4 anos de seguimento, 20 pacientes (20%) evoluíram para FA. Pacientes com EM que evoluíram para FA eram mais velhos; não houve diferença significativa nas dimensões ou volumes do AE, na fração de ejeção e no índice de complacência. Em análises multivariadas, o melhor preditor de FA em 4 anos de seguimento foi o <i>strain</i> médio de pico sistólico do AE, com valor de corte de 17,4%.
<b>Pourafkari et al., 2015<sup>85</sup></b>	603 pacientes com EM reumática (33% com FA)	Retrospectivo caso controle	O objetivo foi estabelecer um modelo matemático para predição de risco de FA em pacientes com EM.	Os fatores independentemente associados à FA foram o <i>strain</i> do AE, pressão do AD, idade e FE.

Continua

**Quadro 3** - Principais estudos empregando o *strain* atrial no contexto da EM reumática

Estudo	População	Metodologia (desenho do estudo)	Objetivos	Principais achados
<b>Nikdoust et al., 2016</b> <sup>91</sup>	24 pacientes com EM reumática moderada a grave em ritmo sinusal  25 pacientes com EM reumática moderada a grave em FA persistente	Transversal	Avaliar a função do AE por meio do <i>strain</i> atrial em pacientes com EM moderada ou grave e comparar aqueles em ritmo sinusal com aqueles em FA.	O volume do AE foi significativamente maior no grupo de pacientes com FA. O <i>strain</i> do AE se mostrou significativamente reduzido no septo interatrial, na parede anterior e na parede inferior em pacientes com FA. A <i>strain</i> médio do AE se mostrou reduzido nos pacientes com FA comparado aos pacientes em ritmo sinusal, independentemente da idade e do volume atrial.
<b>Chien et al., 2018</b> <sup>92</sup>	69 pacientes com EM reumática estáveis	Transversal	Identificar os determinantes da classe funcional NYHA em pacientes com EM e avaliar a relação entre o <i>strain</i> atrial e sintomas de IC.	15 (22%) dos pacientes estavam em classe funcional I, 42 (61%) em classe funcional II, e 12 (17%) em classe funcional III. Não houve diferença significativa na área valvar mitral, GP, PSAP, fração de esvaziamento do AE, ou FEVE entre as classes funcionais. Em análises multivariadas (controladas para o uso de diuréticos), LASr e LASRr foram preditores independentes da classe funcional NYHA.
<b>Mahfouz et al., 2020</b> <sup>93</sup>	75 pacientes com EM reumática leve em ritmo sinusal 40 controles saudáveis	Transversal caso-controle	Avaliar o <i>strain</i> atrial em pacientes com EM leve e correlacionar com a tolerância ao exercício.	Pacientes com EM leve tiveram valores significativamente menores de LASr e LAScd. Pacientes com intolerância ao exercício (MET < 8) tiveram valores menores de LASr, LAScd e LASct. LASr foi preditor independente de baixa capacidade de exercício (LASr ≤ 26,5% foi preditor de intolerância ao exercício em pacientes com EM leve).

Continua

**Quadro 3 - Principais estudos empregando o *strain* atrial no contexto da EM reumática**

Estudo	População	Metodologia (desenho do estudo)	Objetivos	Principais achados
<b>Mahfouz et al., 2020<sup>93</sup></b>	75 pacientes com EM reumática leve em ritmo sinusal  40 controles saudáveis	Transversal caso-controle	Avaliar o <i>strain</i> atrial em pacientes com EM leve e correlacionar com a tolerância ao exercício.	Pacientes com EM leve tiveram valores significativamente menores de LASr e LAScd. Pacientes com intolerância ao exercício (MET < 8) tiveram valores menores de LASr, LAScd e LASct. LASr foi preditor independente de baixa capacidade de exercício (LASr ≤ 26,5% foi preditor de intolerância ao exercício em pacientes com EM leve).
<b>Vriz et al., 2021<sup>94</sup></b>	101 pacientes com EM grave	Transversal	Determinar se há correlação entre o <i>strain</i> atrial e a PSAP e outros parâmetros de função do VD. Se o <i>strain</i> atrial é preditor do desenvolvimento de FA.	O grupo foi distribuído em tercís de acordo com os valores do LASr (grupo 1, 33 pacientes, <i>strain</i> ≤7%; grupo 2, 32 pacientes com <i>strain</i> entre 8 e 13%, grupo 3, 32 pacientes, <i>strain</i> ≥14%). Com o aumento do LASr houve queda na PSAP e na RVP. A função do VD aumentou significativamente com o aumento do LASr. LASr foi um dos melhores preditores da presença de FA.
<b>Kaur V et al., 2021<sup>95</sup></b>	83 pacientes com EM submetidos à PTMC	Transversal	Avaliar a associação entre a razão do <i>strain</i> do AE pelo <i>strain</i> do AD com aumento da RVP medida pela hemodinâmica.	LA-Ras baixo correlacionou com EM mais grave, mais alta pressão média da artéria pulmonar e pressão de cunha capilar pulmonar quando comparados com pacientes com LA-Ras alto. LA-Ras mostrou forte correlação com HP. LA-Ras aumentou significativamente após PTMC.

continua

**Quadro 3:** Principais estudos empregando o *strain* atrial no contexto da EM reumática - concluí

Estudo	População	Metodologia (desenho do estudo)	Objetivos	Principais achados
<b>Verma et al., 2021<sup>96</sup></b>	60 pacientes com EM reumática severa	Transversal	Avaliar a correlação do <i>strain</i> atrial com a presença de trombo no AAE em pacientes com EM reumática.	O <i>strain</i> do AE ao 4 câmaras foi significativamente associado à presença de trombo em AAE em pacientes com FA, com valor de corte de $\leq 7,3\%$ . Entretanto, no grupo dos pacientes em ritmo sinusal não houve diferença significativa dos valores do <i>strain</i> atrial quanto a trombo em AAE.
<b>Stassen et al., 2022<sup>11</sup></b>	125 pacientes com EM reumática e sem história de FA	Observacional longitudinal	Avaliar a associação do <i>strain</i> atrial com o desenvolvimento de FA no seguimento dos pacientes com EM reumática.	Durante tempo médio de seguimento de 32 meses, 41 pacientes (32,8%) desenvolveram FA de início recente. Pacientes que desenvolveram FA tiveram LASr e LASRr significativamente mais comprometidos comparado aos que permaneceram em ritmo sinusal. LASr < 21% e LASRr < 0,8 s <sup>-1</sup> foram independentemente associados ao desenvolvimento de FA no seguimento.
<b>Mehta et al., 2022<sup>87</sup></b>	80 pacientes com EM reumática grave em ritmo sinusal 40 controles	Transversal caso-controle	Avaliar a função do AE por meio do <i>strain</i> e sua correlação com a classe funcional NYHA e parâmetros ecocardiográfico em pacientes com EM grave e HP comparando com o grupo-controle.	Os valores médios do LASr, LAScd e LASct nos pacientes com EM foram significativamente mais baixos em relação aos controles. Houve tendência a decréscimo dos valores do <i>strain</i> com o aumento da gravidade da EM e com mais altas classes funcionais NYHA.

EM, estenose mitral; FA, Fibrilação atrial; 2D, bidimensional; ST, *Speckle-tracking*; LASr, *Strain* atrial esquerdo durante a fase de reservatório; LASRr, *Strain rate* atrial esquerdo durante a fase de reservatório; DTI, Doppler tecidual; PSAP, pressão sistólica em artéria pulmonar; RVP, resistência vascular pulmonar; VD, ventrículo direito; VM, valva mitral; PHT, Pressure half time; RHC, Cateterização do coração direito; PTMC, Comissurotomia mitral percutânea; LA-Ras, Razão do *strain* do AE pelo *strain* do átrio direito; PA, Artéria pulmonar; IC, Insuficiência cardíaca; HP, Hipertensão pulmonar; AAE, Apêndice atrial esquerdo; AVM, Área valvar mitral; GP, gradiente de pressão; FEVE, Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SRI, *Strain rate Imaging*; RS, Ritmo sinusal.\* Artigo foi publicado em forma de resumo.

### **2.13 Considerações sobre o novo conceito “carga de FA”**

Atualmente, nossa compreensão dos fatores de risco e complicações da FA é baseada principalmente em estudos que avaliaram a FA de forma binária (presente ou ausente) e não investigaram a carga de FA (“quantidade” de FA a que o paciente está exposto)<sup>97</sup>.

O método ideal para medir a carga de FA, a significância prognóstica do tipo de FA (paroxística, persistente ou permanente) ou duração da FA são lacunas de conhecimento importantes que requerem esclarecimento<sup>97</sup>.

No sentido mais simples, a carga de FA refere-se à quantidade de FA que um indivíduo tem. Ao considerar a carga da FA, passou-se a estudar essa arritmia como uma entidade quantitativa e não meramente como uma condição binária.

Há muitas maneiras de definir a carga de FA, como a duração do episódio de FA mais longo ou o número de episódios de FA durante determinado período de monitoramento. Intuitivamente, a melhor definição é a proporção de tempo que um indivíduo está em FA durante um dado período de monitoramento, expressa em porcentagem<sup>97</sup>.

A literatura sobre a carga de FA usando a definição supracitada é escassa, pelo fato de o monitoramento ambulatorial contínuo ser necessário para atender a essa definição. Conseqüentemente, a maioria dos estudos que abordaram a carga de FA concentrou-se principalmente no tipo ou padrão de FA (paroxística, persistente e permanente)<sup>98</sup> ou na duração da FA detectada a partir de dispositivos eletrônicos implantáveis cardíacos (CIEDs).

Uma lacuna crítica de conhecimento que precisa ser abordada é o limiar da carga de FA que resulta em risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) que justifique a anticoagulação. A resposta a essa pergunta pode depender do contexto em que a FA está sendo medida. Em cenários clínicos padrão, onde a FA é identificada com monitoramento intermitente e em resposta aos sintomas, a carga clínica da FA pode

não impactar o risco de acidente vascular cerebral<sup>99,110</sup>, pois esses pacientes já cruzaram um limiar de risco elevado de eventos cardioembólicos.

A principal lacuna de conhecimento que permanece, portanto, é esta: em pacientes sem FA clínica evidente, quanta carga de FA é necessária para justificar o início da anticoagulação?

As diretrizes práticas atuais fazem recomendações idênticas para anticoagulação, independentemente do padrão de FA. No entanto, os grandes ensaios prospectivos heterogêneos na era dos novos anticoagulantes orais ofereceram uma oportunidade de revisitar esse paradigma. Análises *post hoc* do *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)*<sup>101</sup>, *Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation (ENGAGE- AF)*<sup>102</sup> e *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF)*<sup>103</sup> mostraram taxas de AVC consistentemente mais baixas para pacientes com FA paroxística do que para aqueles com FA persistente, mesmo após ajuste para características basais.

Em uma grande coorte de pacientes japoneses<sup>104</sup>, a FA paroxística foi independentemente associada a menor incidência de acidente vascular cerebral/embolia sistêmica do que a FA sustentada. Em outra pesquisa, Koga *et al.*<sup>105</sup> acusaram risco quase duas vezes maior de AVC em pacientes com FA persistente, mesmo após ajuste para idade, sexo, anticoagulação e gravidade do evento índice na Escala de AVC do *National Institutes of Health*. Finalmente, metanálise de 12 estudos (quase 100.000 pacientes) notificou razão de chances (HR) ajustada para tromboembolismo de 1,38 (IC 95%, 1,19–1,61) para FA não paroxística em comparação à FA paroxística<sup>106</sup>.

Tem sido considerado dogma o conceito de que os AVCs relacionados à FA são causados pela formação de coágulos atriais esquerdos que embolizam. Acredita-se que o risco de formação e embolização de um coágulo aumente significativamente após 48 horas de FA. Essa noção é baseada em estudos nos quais o risco de AVC

relacionado à cardioversão é mitigado pela exclusão de coágulos no átrio esquerdo com ecocardiograma transesofágico em pacientes com FA por > 48 horas<sup>107</sup>. No entanto, pesquisas em pacientes com monitoramento de longo prazo revelam que a relação temporal entre a carga de FA e os acidentes vasculares cerebrais pode não ser tão forte quanto se presume<sup>108,109</sup>. No estudo *Veterans Administration Health Care System*<sup>108</sup>, 83% dos pacientes com AVC não tiveram FA detectada nos 120 dias anteriores. Essa falta de relação temporal pode ser explicada pela capacidade que os trombos atriais esquerdos têm de se formarem e permanecerem “dormentes” por prolongados períodos antes da embolização. Uma das principais hipóteses é que pacientes com FA podem ter disfunção endotelial que leva a uma resposta inflamatória e à liberação de moléculas pró-trombóticas, como o fator Von Willebrand<sup>110</sup>.

Outra possível explicação pode estar relacionada ao conceito emergente de que a FA está em um *continuum* de doença atrial, ou atriopatia.

Além do aumento do risco de AVC, sabe-se que a FA causa sintomas de insuficiência cardíaca (ICa), e vice-versa. Essas duas entidades representam epidemias sobrepostas, com a FA ocorrendo em mais da metade dos pacientes com ICa e em mais de um terço daqueles com FA<sup>111</sup>. A incidência de ICa é aproximadamente duas vezes maior que a incidência de AVC em pacientes com FA. Em um registro americano de FA, a ICa incidente desenvolveu-se em 3,6% dos pacientes no período de seguimento de dois anos (com fração de ejeção >40% em 64% e ≤40% em 13,5%)<sup>112</sup>. Nas análises multivariadas, comparada com FA paroxística, a FA persistente foi associada a maior taxa de ICa incidente (HR, 1,60; 95% IC, 1,18–2,16), o que sugere que mais alta carga de FA é associada mais alto risco de ICa. Em um registro global de FA, a prevalência de ICa foi 33% na FA paroxística, 44% na FA persistente e 56% na FA persistente<sup>113</sup>.

A FA está associada a risco aumentado de mortalidade<sup>114,115</sup>, e quanto maior a carga de FA, maior o risco de mortalidade. Em revisão sistemática de 12 estudos com quase 100.000 pacientes, a mortalidade geral não ajustada por todas as causas foi maior em pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística (risco relativo, 1,46; IC 95%)<sup>105, 116</sup>.

Com base no exposto, pode-se concluir que:

- a) As diretrizes atuais recomendam o uso de fatores de risco vasculares (como os medidos pelo Escore de CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc) e não consideram a carga de FA na tomada de decisão a respeito da anticoagulação para prevenção de AVC na FA.
- b) As lacunas de conhecimento restantes indicam a necessidade de estudos futuros, incluindo aqueles focados na validação de definições e medidas de carga de FA, determinação do limiar de carga de FA que resulta em risco aumentado de AVC, justificando a anticoagulação.

### 3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A FA é uma complicação comum na EM reumática e tem impacto crucial no curso da doença e na conduta clínica. A FA na EM reumática ocorre por diversos fatores que levam ao remodelamento atrial e atriopatia, potencializando a ocorrência e perpetuação dessa arritmia. Dessa forma, a FA não tem relação direta com o grau de obstrução valvar e com o alívio da estenose por tratamento intervencionista.

Por isso, identificar pacientes nos quais o grau de comprometimento atrial esquerdo leve ao maior risco de ocorrência de FA é de interesse clínico e pode ser útil para melhorar a estratificação de risco e guiar estratégias terapêuticas em relação à necessidade de anticoagulação.

O *strain* atrial esquerdo derivado do 2DST avalia a função atrial com potencial para refletir o grau de fibrose atrial e a gravidade da atriopatia esquerda e, conseqüentemente, o risco de desenvolvimento de FA paroxística e desta para a FA persistente e permanente<sup>36</sup>. Vários autores já demonstraram o potencial do *strain* do AE como preditor de ocorrência de FA de início recente em pacientes pós-ablação de FA, pós-AVC criptogênico, na insuficiência cardíaca e na insuficiência mitral<sup>11,18,19,77</sup>. Além disso, alguns<sup>97</sup> destacaram o valor da carga de FA como fator de risco de AVC, demonstrando que as taxas de AVC isquêmico foram consistentemente mais baixas na FA paroxística do que na FA persistente, mesmo após ajuste para características basais, incluindo anticoagulação. Assim, o conceito da importância da carga de FA no prognóstico desses pacientes deve ser considerado.

No entanto, o valor do *strain* atrial como preditor de desenvolvimento e perpetuação de FA nos pacientes com EM reumática ainda não foi completamente avaliado. Além disso, a sua capacidade em prever eventos adversos em longo prazo não se encontra definida. Dessa forma, essas são lacunas científicas que necessitam ser esclarecidas.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Avaliar o valor do *strain* atrial esquerdo na predição de eventos adversos em pacientes com estenose mitral reumática.

### 4.2 Objetivos específicos

- a) Identificar as diferenças nas características clínicas e em parâmetros ecocardiográficas entre os pacientes com estenose mitral que apresentam ritmo sinusal, fibrilação atrial persistente e fibrilação atrial de início recente.
- b) Determinar um valor de corte do *strain* atrial esquerdo na predição de surgimento de fibrilação atrial e eventos adversos em longo prazo.
- c) Empregar uma nova metodologia baseada em aprendizado de máquina para fazer a predição de eventos na estenose mitral.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 População do estudo

Este estudo prospectivo avaliou 720 pacientes com EM reumática referenciados para o Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) no período de janeiro de 2011 a março de 2021.

Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) na inclusão no estudo.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG.

Como parte de sua avaliação clínica, todos os pacientes realizaram o ecocardiograma transtorácico. Indivíduos com imagem ecocardiográfica inadequada para análise do *strain* pelo *speckle-tracking* foram excluídos. Os pacientes foram classificados de acordo com o ritmo cardíaco na avaliação inicial como grupo em ritmo sinusal (RS) e grupo em FA pelo eletrocardiograma (ECG) e exame físico. Pelo exame físico, a FA foi suspeitada quando se detectava ritmo irregular à ausculta cardíaca e dissociação pulso precórdio, sendo o diagnóstico confirmado pelo ECG. Pelo ECG a FA foi definida como um ritmo irregular com ausência de ondas P e constatação de ondas *f* ao ECG de 12 derivações.

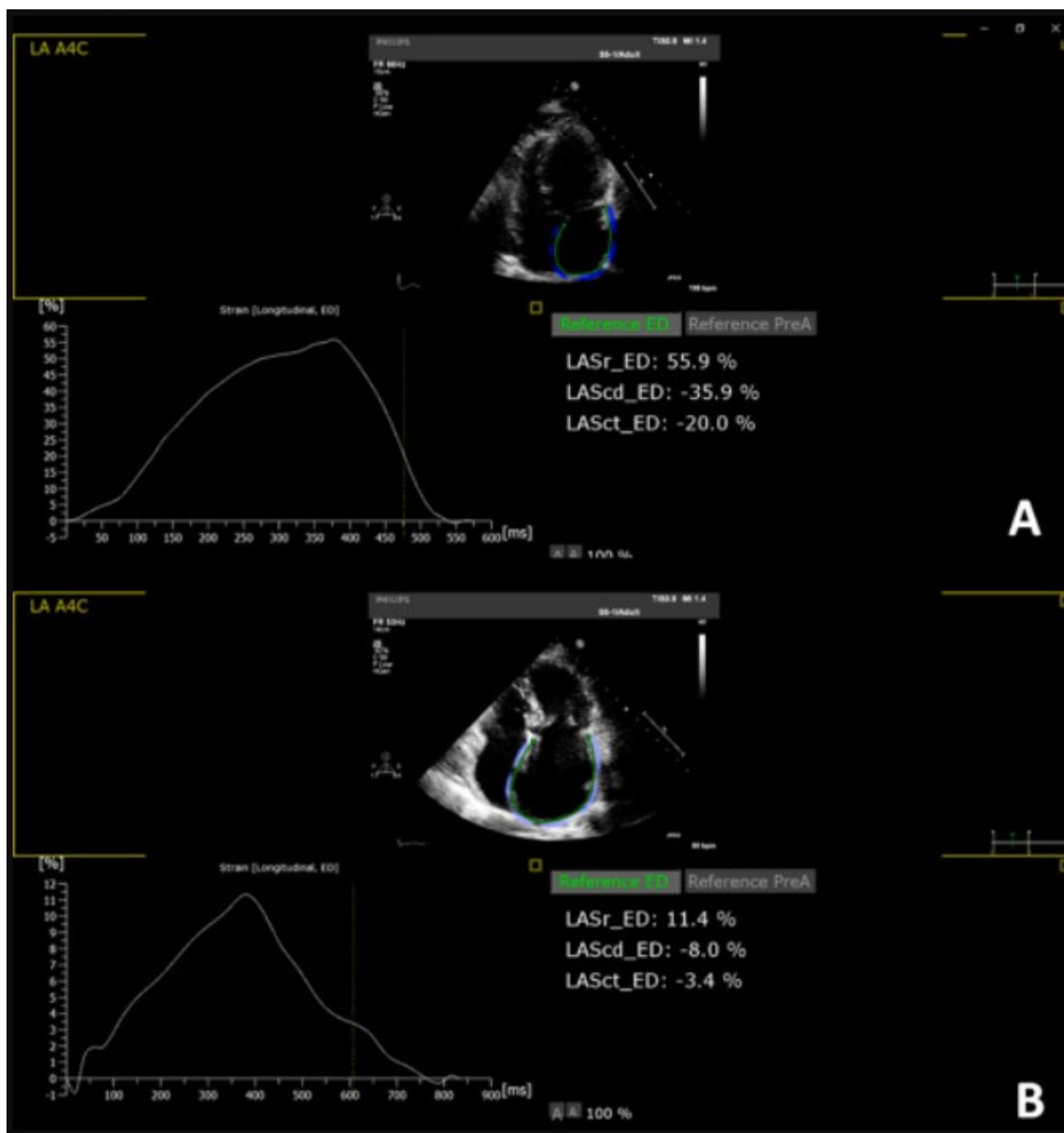
### 5.2 Avaliação ecocardiográfica

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiograma transtorácico padrão de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>117</sup>. Todas as medidas foram realizadas por cardiologistas com certificado de atuação em ecocardiografia pelo Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) que não tiveram acesso aos dados clínicos dos pacientes. As variáveis ecocardiográficas estão descritas detalhadamente no artigo do capítulo 6.

As imagens ecocardiográficas foram obtidas na posição de decúbito lateral esquerdo e gravadas para análise posterior no *strain* atrial.

Os valores do *strain* do AE citados no estudo foram derivados das curvas de *strain* obtidas. O pico do *strain* durante a fase de reservatório foi descrito como **LASr**, o pico do *strain* durante a fase de conduto foi descrito como **LAScd** e o pico do *strain* durante a fase de contratilidade foi descrito como **LASct**. Como a parede atrial se alonga durante a fase de reservatório, o *strain* nessa fase deve ser descrito com um valor positivo. O encurtamento da parede do AE durante as fases de conduto e contração leva à descrição dessas duas fases com valores negativos<sup>118</sup>.

**Figura 16** - *Strain* atrial esquerdo derivado do *speckle tracking* bidimensional nas fases de reservatório, conduto e contratilidade com valores descritos na diástole final



A) exemplo do *strain* em paciente sem cardiopatia subjacente (B) exemplo de *strain* em paciente com estenose mitral reumática severa. LASr- *strain* atrial esquerdo na fase de reservatório; LAScd- *strain* atrial esquerdo na fase de conduto; LASct- *strain* atrial esquerdo na fase de contratilidade.

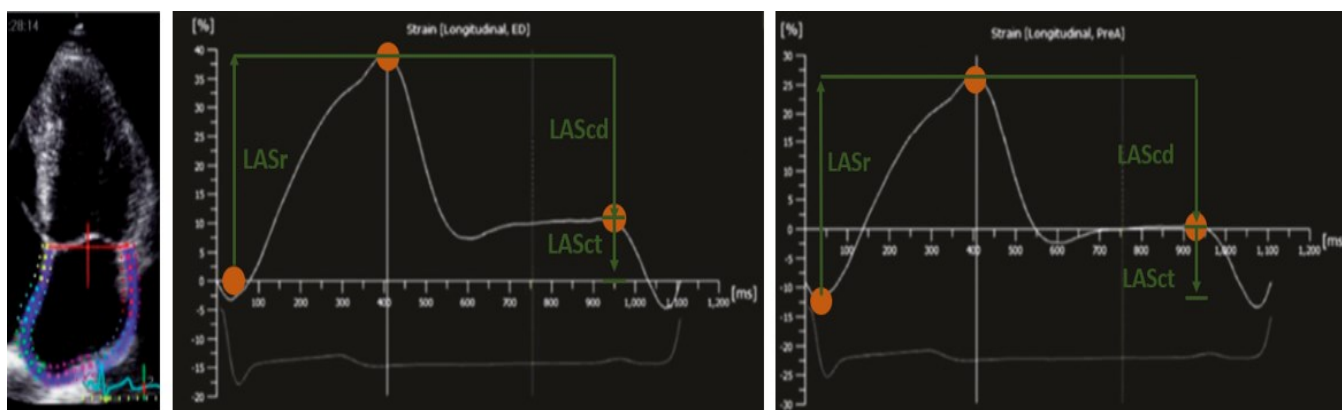
Fonte: Badano *et al.*, 2018<sup>118</sup>.

Existem duas opções distintas em relação a qual referencial deve ser usado para definição do ponto zero na mensuração do *strain*, cuja escolha afetará as medidas do *strain* do AE (LAS)<sup>61</sup>.

- a) Referência zero do *strain* definida como sendo na diástole final do VE (FIG. 17, painel da esquerda).
- b) Referência zero do *strain* definida como sendo no início da contração atrial (FIG. 17, painel da direita).

O uso da diástole final como ponto zero de referência tem algumas vantagens que incluem: a) as medidas podem ser obtidas em todos os pacientes tanto em ritmo sinusal quanto em fibrilação atrial; b) a medida do *strain* de reservatório que irá corresponder ao valor do pico sistólico positivo da curva do *strain* do AE pode ser obtida com facilidade. Isso é de interesse clínico, uma vez que a função de reservatório do AE é o parâmetro do *strain* atrial que tem o maior corpo de evidências a respeito de sua utilidade prognóstica<sup>64,119</sup>.

**Figura 17** - Medidas dos componentes do *strain* atrial esquerdo



Painel da esquerda: com o ponto zero de referência do *strain* na diástole final (recomendado); painel da direita: com o ponto zero de referência do *strain* no início da contração atrial. Em ambos os casos, três pontos de medidas (pontos vermelhos) são necessários para calcular a deformação atrial durante as três fases do ciclo atrial esquerdo: LASr, *strain* atrial esquerdo na fase de reservatório; LAScd, *strain* atrial esquerdo na fase de conduto; LASct, *strain* atrial esquerdo na fase de contratilidade. Observe que toda a curva do *strain* atrial muda sua amplitude dependendo da definição do ponto zero de referência. MVO, abertura da valva mitral; MVC, fechamento da valva mitral; E, A, ondas E- e A do fluxo mitral. Fonte: Badano *et al.*<sup>118</sup>.

### **5.3 Considerações éticas**

Para a participação no estudo, independentemente da assistência, os pacientes receberam os esclarecimentos e assinaram o TCLE (APÊNDICE A). Foram seguidas as Diretrizes e Normas 41 Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96. Todos os pacientes receberam os resultados dos exames realizados e as orientações pertinentes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o parecer número ETIC 5.463.296 (ANEXO A).

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Artigo: Role of left atrial strain in predicting adverse outcomes in patients with rheumatic mitral stenosis

Fernanda de Azevedo Figueiredo, MD<sup>1</sup>, William Antonio M. Esteves, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Judy Hung, MD<sup>3</sup>, Cesar Augusto Taconeli, PhD<sup>4</sup>; Timothy C Tan MD, PhD<sup>5</sup>, Robert A Levine, MD<sup>3</sup>, Maria Carmo Pereira Nunes, MD, PhD<sup>1,2</sup>

Institutions:

1: Postgraduate Course of Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

2: Hospital das Clínicas, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

3: Cardiac Ultrasound Lab, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

4: Department of Statistics, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

5: Department of Cardiology, Blacktown Hospital, University of Western Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

**Short title:** Left atrial strain in rheumatic mitral stenosis.

**Address for correspondence: Prof. Maria Carmo P Nunes**

Department of Internal Medicine, School of Medicine of the Federal University of Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130 100 – Belo Horizonte, MG, Brazil Phone: +55 31 34099746 Fax: +55 31 34099437.

E-mail: [mcarmo@waymail.com.br](mailto:mcarmo@waymail.com.br)

## INTRODUCTION

Rheumatic heart disease (RHD) is an important cause of mortality and morbidity in low to mid income countries, where it accounts for over a million premature deaths annually<sup>1</sup>. Up to 30 million schoolchildren and young adults have chronic RHD worldwide, and nearly a third of these have mitral stenosis (MS). In developed nations, MS is commonly found in patients who have emigrated from areas where rheumatic fever is still endemic<sup>2</sup>. In developing countries, rheumatic MS remains the most common valvular heart disease<sup>3</sup>.

An atrial pressure overload in MS leads to left atrial (LA) remodeling, enlargement, and dysfunction, which predisposes to development of atrial fibrillation (AF) and systemic embolic events. Although LA remodeling predisposes to arrhythmias, LA size and the severity of MS are not the only factors involved in the genesis of atrial arrhythmias. Some patients with severe MS have only mild or moderate atrial enlargement, whereas others with less severe disease have marked atrial dilation and AF<sup>4</sup>.

AF is a common complication of RHD and has been observed in 30%-40% of patients with rheumatic MS<sup>3</sup>. This arrhythmia is often the first manifestation of rheumatic MS after an initial course without symptoms. It is associated with an increased risk of thromboembolic events, heart failure, and premature death. Furthermore, about 80% of strokes in RHD occur in patients with rheumatic MS and AF<sup>3</sup>, which severely impact the quality of life and functional status<sup>5</sup>.

As AF has a crucial impact on the course and treatment of rheumatic MS, including anticoagulation therapy, identifying patients at risk of new-onset AF may help improve risk stratification and guide therapeutic strategies<sup>3</sup>. In this context, LA function assessment by strain derived by speckle-tracking echocardiography has been shown to be a useful diagnostic technique to predict new-onset of AF, outcomes in patients after AF ablation, cryptogenic stroke, and heart failure<sup>6,7</sup>. However, the prognostic value of LA strain assessed by speckle-tracking echocardiography in patients with rheumatic MS has not been thoroughly evaluated<sup>6,7,8</sup>.

Therefore, this study aimed to assess the value of LA strain derived by speckle-tracking echocardiography in predicting new-onset AF in patients with MS and to determine its prognostic impact on this population.

## **METHODS**

### **STUDY POPULATION**

This prospective study examined 720 consecutive patients with rheumatic MS who were referred to a tertiary-care referral center from 2011 to 2021. All patients had a comprehensive transthoracic echocardiogram as part of their clinical assessment. Patients were classified as in sinus rhythm or AF based on electrocardiogram at enrollment into the study. The study protocol was approved by the institutional ethics committee, and written informed consent was obtained from all patients at the time of enrollment into the study.

### **Echocardiographic evaluation**

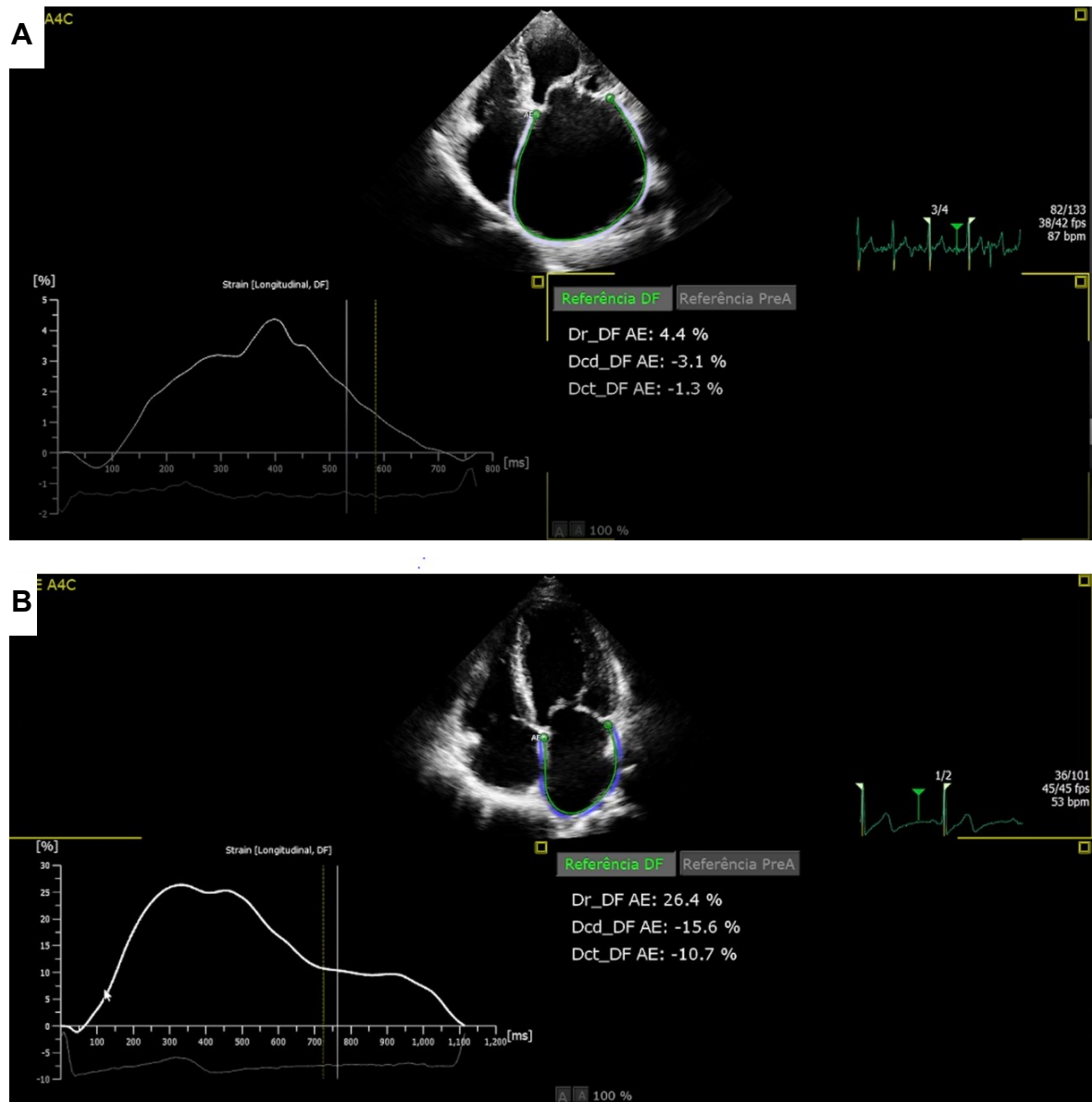
A standard transthoracic echocardiogram was performed according to recommendations of the American Society of Echocardiography<sup>9,10</sup> using commercially available machines (iE33 and EPIQ7, Philips, Andover, Massachusetts). All measurements were performed by two investigators blinded to the clinical data. Echocardiographic views were obtained from the left lateral position.

LV global systolic function was measured using the biplane Simpson's method (9). RV function was evaluated using several echocardiographic parameters, including peak systolic velocity at the tricuspid annulus using tissue Doppler imaging, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), and RV myocardial performance index. The continuous-wave Doppler tricuspid regurgitant velocity was used to determine systolic pulmonary artery pressure (SPAP) using the simplified Bernoulli equation<sup>11,12</sup>.

Mitral inflow was obtained by continuous-wave Doppler echocardiography placing the sample volume between the mitral leaflet tips during diastole. Peak and mean transmitral diastolic pressure gradients were measured from Doppler profiles recorded in the apical four-chamber view. MV area was measured using planimetry and concurrently calculated using the pressure half-time method. Net atrioventricular compliance (Cn) was also determined noninvasively using Doppler echocardiography<sup>13,14</sup>.

**Assessment of left atrial strain**

For LA strain measurements, the LA focused four-chamber view was obtained by ECG gated two-dimensional echocardiography<sup>15</sup>. LA strain parameters were measured offline using QLAB 15 software (Figure 1) with a dedicated LA strain measurement software. The endocardium of the LA was manually traced at end-systole with automatic tracking throughout the cardiac cycle using R-to-R gating. The strain values were derived from the strain curves obtained. The peak strain during the reservoir phase is reservoir strain (LASr), the peak strain during the conduit phase is conduit strain (LAScd) and the peak strain during the contraction phase is contractile strain (LASct). As the atrial wall lengthens during the reservoir phase, the strain in this phase should be reported as a positive value. The shortening of the LA wall during the other two phases suggests that they should be characterized by negative values<sup>15</sup>.



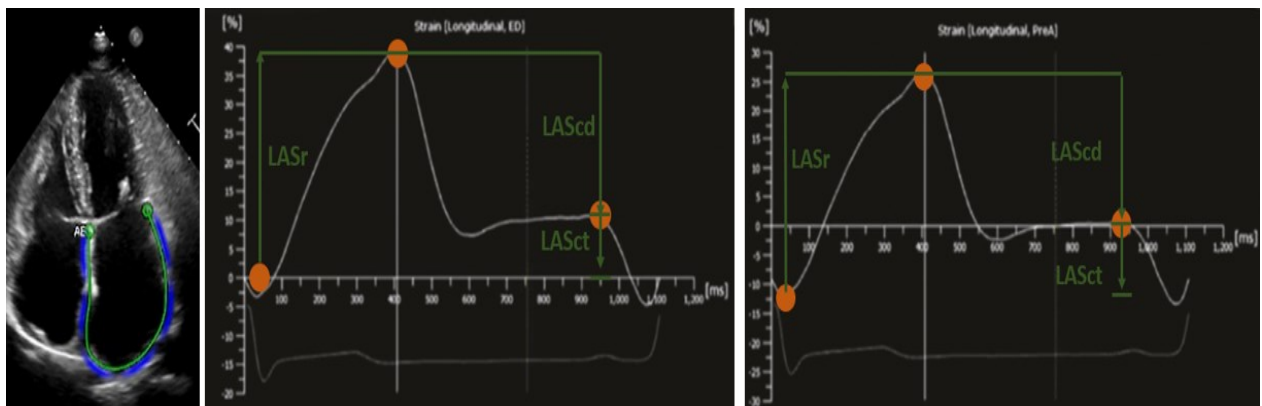
**Figure 1:** Left atrial two-dimensional speckle tracking echocardiography strain (reservoir, conduit and contractile strain) values at end-diastole.

(A) patient with severe mitral stenosis and severe atrial enlargement; (B) patient with severe mitral stenosis and mild left atrial enlargement. Note the difference in strain values between patients with a similar degree of mitral stenosis. LASr, left atrium reservoir strain; LAScd, left atrium conduit strain; LASct, left atrium contractile strain.

There are two distinct options with respect to which reference frame should be set to zero strain and that choosing one or the other option may affect LAS measurements<sup>16</sup>.

- a) Zero strain reference set at left ventricular end-diastole (Figure 2, left panel).
- b) Zero strain reference set at the onset of LA contraction (Figure 2, right panel).

Advantages of using end-diastole include the fact that measurements can be obtained in all patients (either in sinus rhythm or AF), and it facilitates the easy measurement of LA reservoir function, which, with these zero references, is equal to the positive peak systolic value of the LA strain curve. This is of clinical interest since LA reservoir function is the LA strain parameter, with the largest body of evidence supporting its prognostic utility<sup>17,18</sup>.



**Figure 2:** Measurement of left atrial strain components.

Left panel: with the zero-strain reference at end-diastole (recommended); Right panel: with zero strain reference at the onset of atrial contraction. In both cases, three measurement points (red dots) are needed to calculate the deformation during the three phases of the LA cycle: **r**, reservoir phase; **cd**, conduit phase; **ct**, contraction phase. The respective strains are LASr, calculated as difference between onset of filling and end-diastole; LAScd, calculated as difference between onset of atrial contraction and onset of filling; LASct, calculated as difference between end-diastole and onset of atrial filling. Note that the entire strain curve changes its amplitude depending on the definition of the zero reference.

### Clinical outcomes

The study's primary outcome was the occurrence of new-onset AF from the first echocardiogram, where LA strain was measured. Atrial fibrillation was documented on standard 12-lead ECG or 24-hour ECG Holter recording. The secondary outcome was a composite of death or mitral valve replacement surgery.

Follow-up data were obtained at the outpatient clinic basis every 6-12 months or less, according to symptoms or complications. A 24-hour ECG Holter recording was performed if the patient had symptoms suggesting AF. Data were included up to the last date of follow-up.

## Statistical Analysis

Continuous variables were presented as mean  $\pm$  standard deviation, and categorical variables were presented as numbers and percentages.

When normally distributed, continuous variables were compared for two groups using the independent-sample Student's t-test. In contrast, the Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables that did not adhere to a normal distribution. For the comparison of three groups, was used ANOVA (Analysis of variance) when normally distributed and Wilcoxon when not normal. Categorical variables were compared using the chi-square test.

The primary and secondary outcomes were analyzed through conditional inference trees<sup>19</sup>. Conditional inference trees are alternatives to several regression approaches, allowing to determine the relationship between an outcome variable, which can be numerical, dichotomous, counting, or survival times, based on the observed values for a set of explanatory variables. Tree based models configure partition approaches where the original sample (initial node) is divided into two subsamples (nodes) by applying some efficient rule based on the values of the exploratory variables. The composed nodes should be similarly partitioned, looking for discriminate groups with different results for the outcome.

The remarkable difference between conditional inference trees and the other tree-based regression models is that the partitions are based on statistical significance of appropriate tests, while the other algorithms are not based on inferential background. For a particular node, in the context of conditional inference trees, the first step is identifying the explanatory variable strongly associated with the outcome. Then, the best cutoff value for this variable should be obtained to separate the original node observations into two groups that differ the most in terms of the outcome variable. This implementation utilizes a unified framework for conditional inferences, or permutation tests, developed by Strasser and Weber<sup>20</sup>.

We set some additional parameters to derive the conditional inference trees. The minimum number of observations in the final nodes was 15, while to admit a partition, the node should have at least 30 sample units. The maximum number of layers for a tree was set at four, and all partitions were based on the 5% significance level. Both mortality and new-onset AF were analyzed in two ways. First, by considering the binary outcome of new-onset AF and adverse events (binary trees),

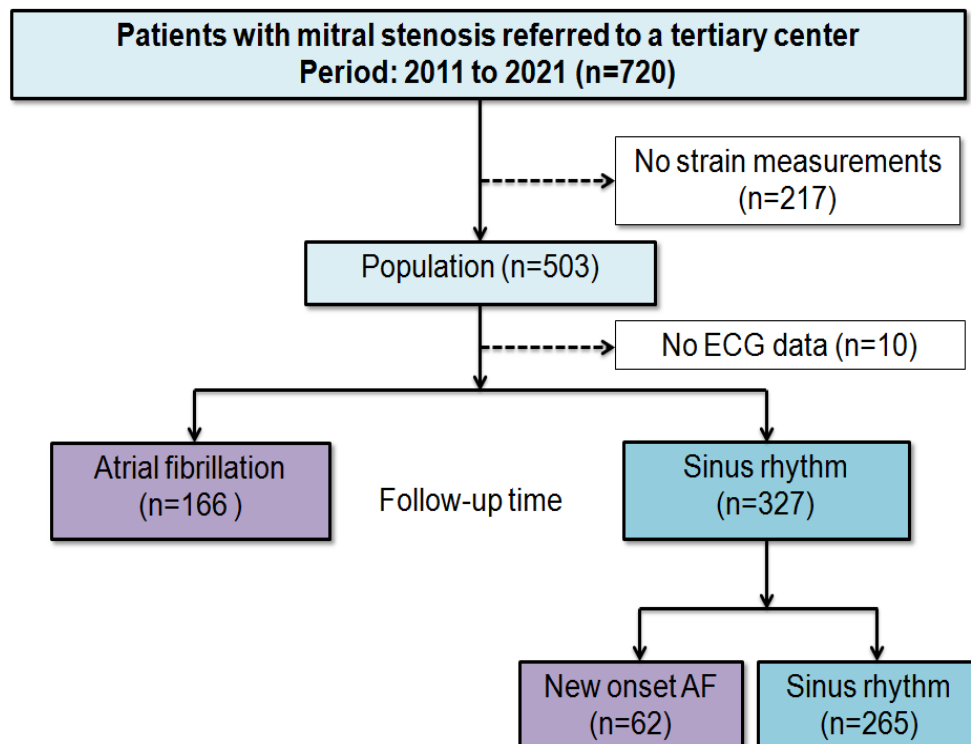
and then the time until the new-onset AF and adverse events (survival trees). The analyses were run using the party and party kit packages<sup>19</sup> available in the R software for statistical computation<sup>21</sup>.

Statistical analyses were performed using *Statistical Package for Social Science for Windows* (SPSS) version 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) and R 4.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) using the party and party kit packages<sup>19,21</sup>. All tests were two-sided with a p-value <0.05 considered statistically significant.

Inter-observer variability for LA strain measurements, expressed as intraclass correlation coefficient (ICC), was assessed chosen 15 subjects randomly selected by two independent investigators. The intra-observer variability was analyzed by one investigator two times within an interval of 12 weeks. The second round of intra-observer measures was blinded to the results from initial measures.

## RESULTS

Of the 720 patients with rheumatic MS initially eligible, 503 patients were included (Figure 3).



**Figure 3:** Study flowchart.

Demographic, clinical characteristics, and echocardiographic parameters of the overall study population are summarized in Table 1. The mean age of the population was  $46.4 \pm 12.5$  years, and 84% of the patients were female. A total of 37.2% of patients reported New York Heart Association (NYHA) functional class III or IV heart failure symptoms, 20.5% had a previous embolic event, 41.3% used anticoagulants, and 65.2% previously underwent percutaneous mitral valvuloplasty. A total of 327 (66.3%) patients were in normal sinus rhythm, and 166 (33.7%) were in atrial fibrillation at baseline.

Regarding echocardiographic parameters, the transmitral valve mean gradient was  $10.2 \pm 4.9$  mmHg, with a mitral valve area (MVA) of  $1.11 \pm 0.4$  cm<sup>2</sup> assessed by direct planimetry. Overall, 86% had severe MS with an area  $\leq 1.5$  cm<sup>2</sup>. LA strain was impaired in all patients, LASr was  $12.5 \pm 7.1\%$ , LAScd was  $-6.7 \pm 4.1\%$ , and LASct was  $-6.0 \pm 4.2\%$ .

The ICC intra-observer for LA reservoir strain was 0.94 [0.83-0.97]. The ICC inter-observer was 0.94 [0.80-0.98].

**Table 1.** Baseline characteristics of patients

<b>Clinical features</b>	
Age (years)	46.4 ± 12.5
Women	421 (84)
Heart rate (bpm)	70.6 ± 13.9
Systolic blood pressure (mmHg)	116 ± 16
Diastolic blood pressure (mmHg)	75 ± 11
NYHA functional class III/IV	185 (37.2)
Previous embolic events	102 (20.5)
Previous valvuloplasty*	328 (65.2)
Anticoagulation therapy	204 (41.3)
Normal sinus rhythm	327 (66.3)
Atrial fibrillation	166 (33.7)
<b>Echocardiographic data</b>	
LV end-diastolic diameter (mm)	48.4 ± 6.4
LV end-systolic diameter (mm)	31.8 ± 5.7
LV ejection fraction (%)	62 ± 7.9
LA volume index (mL/m <sup>2</sup> )	62 ± 27
Mitral valve area (cm <sup>2</sup> )	1.11 ± 0.4
Mean gradient (mmHg)	10.2 ± 4.9
SPAP (mmHg)	44.7 ± 18.1
RV-FAC (%)	46.1 ± 10.3
TR moderate/severe	82 (16.9)
Net atrioventricular compliance (C <sub>n</sub> ) (mL/mmHg)	5.1 ± 1.9
<b>Left atrial strain</b>	
LASr (%)	12.5 ± 7.1
LAScd (%)	-6.7 ± 4.1
LASct (%)	-6.0 ± 4.2

Data are expressed as absolute numbers (percentage) or the mean value ± SD or median (IQR), interquartile range. \*Surgical commissurotomy or percutaneous valvuloplasty. Abbreviations: NYHA, New York Heart Association; LV: Left ventricular; LA: Left atrial; SPAP: Systolic pulmonary artery pressure; FAC: Right ventricular fractional area change; TR: Tricuspid regurgitation; AV: Atrioventricular; LASr: Left atrial strain during the reservoir phase; LAScd: Left atrial strain during the conduit phase; LASct, Left atrial strain during the contractile phase.

Patients were divided into 3 groups according to the cardiac rhythm as follows: sinus rhythm (SR) at baseline (patients who had sinus rhythm at baseline and maintained this rhythm during the follow-up period), AF at baseline (patients who had persistent AF at baseline) and new-onset AF (patients who had sinus rhythm at baseline and progressed to AF during the follow-up period). Characteristics of the study population comparing patients with new-onset AF, persistent AF, and sinus rhythm are shown in Tables 2 and 3.

**Table 2.** Clinical characteristics of study population according to cardiac rhythm

	SR at baseline (N=265)	AF at baseline (N=166)	New-onset AF (N=62)	P Value
<b>Clinical data*</b>				
Age (years)	41.8 ± 11.6 [C]	53.9 ± 10.5 [A]	45.8 ± 11.5 [B]	<0.001
Woman	233 (88) [A]	127 (76) [B]	52 (84) [AB]	0.008
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.67 ± 0.2 [B]	1.74 ± 0.2 [A]	1.67 ± 0.2 [B]	0.002
NYHA class III-IV	96 (37)	64 (39)	21 (34)	0.223
Chest pain	132 (51) [A]	55 (33) [B]	21 (35) [B]	0.001
Right-sided heart failure	59 (23)	43 (27)	15 (25)	0.642
Percutaneous mitral valvuloplasty†	182 (69) [B]	95 (57) [C]	48 (77) [A]	0.006
Ischemic cerebrovascular events‡	30 (12) [B]	47 (29) [A]	16 (26) [A]	<0.001
Diabetes	1 (0) [B]	7 (4) [A]	2 (3) [A]	0.008
Diuretics	161 (62) [B]	142 (88) [A]	40 (64) [B]	<0.001
β-Blockers	199 (76) [B]	140 (86) [A]	50 (81) [AB]	0.045
ACE inhibitors	26 (10) [C]	46 (29) [A]	12 (19) [B]	<0.001
Angiotensin receptor blockers	25 (10) [AB]	30 (19) [A]	5 (8) [B]	0.010
Penicillin benzathine	90 (35) [A]	23 (14) [B]	17 (28) [AB]	<0.001
Anticoagulation therapy	33 (13) [C]	149 (91) [A]	19 (31) [B]	<0.001
Heart rate (bpm)	69.4 ± 14.1 [B]	74 ± 14.3 [A]	67.3 ± 10.1 [B]	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	114 ± 15 [B]	120 ± 16 [A]	117 ± 16 [AB]	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.5 ± 10.4 [B]	77.4 ± 10.6 [A]	76.1 ± 0.7[AB]	0.002

\*Data are expressed as the mean value ± SD or absolute numbers (percentage) † Percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) short-term after enrollment (median of 2 months). Stroke or transient ischemic attack at baseline. Abbreviations: SR, sinus rhythm; NYHA, New York Heart Association; HF, Heart failure; ACE inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors. A >B >C. Different letters means different numbers.

For age, there is a significant difference among the groups. For AF at baseline group, the mean age was 53.9 ± 10.5 years; for the new-onset AF group was 45.8 ± 11.5 years; for the SR group, the mean age was 41.8 ± 11.6 years (p<0.001).

Patients who had AF at baseline were more commonly male than patients who maintained sinus rhythm during follow-up (24% vs. 12%, p=0.008).

A total of 77% of patients who presented new-onset AF had performed percutaneous mitral valvuloplasty short-term after enrollment, compared with 69% of those who remained in sinus rhythm and 57% of patients who presented AF as base rhythm (p=0.006).

Heart rate, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure were significantly higher in AF at baseline group compared to the other two patient groups (p<0.001; p<0.001; p=0.002, respectively).

Patients with AF at baseline used diuretics more frequently than the other groups (88% vs. 64% vs. 62%; p<0.001). The use of β-Blockers was more common in

the AF at baseline group (86%) compared with SR at baseline group (76%); ( $p=0.045$ ). Penicillin use was more frequent in the SR at baseline group (35%) compared with AF at baseline group (14%) ( $p<0.001$ ). As expected, the use of anticoagulation therapy was significantly more common in the AF at baseline group (91%), followed by the new-onset AF group (31%) and much less frequent in the RS maintained group (13%); ( $p<0.001$ ).

There were no differences among the 3 groups regarding NYHA functional class and right-sided heart failure.

**Table 3.** Echocardiographic characteristics of study population according to cardiac rhythm

	RS at baseline (N=265)	AF at baseline (N=166)	New- onset AF (N=62)	P Value
<b>Echocardiographic parameters*</b>				
Net atrioventricular compliance ( $C_n$ ) (mL/mmHg)	5.1 ± 2.0	5.0 ± 1.7	5.1 ± 2.4	0.800
RV-FAC (%)	47.9 ± 9.6 [A]	43.7 ± 9.8 [B]	43.6 ± 12.8 [B]	<0.001
LV end-diastolic diameter (mm)	48.0 ± 5.4	49.3 ± 7.9	47.7 ± 6.0	0.075
LV end-systolic diameter (mm)	30.7 ± 4.5 [B]	33.8 ± 6.8 [A]	30.7 ± 5.1 [B]	<0.001
LV ejection fraction (%)	64.1 ± 6.6 [A]	57.8 ± 8.4 [B]	64.5 ± 7.0 [A]	<0.001
Left atrial volume indexed (ml/m <sup>2</sup> )	53.1 ± 16.4 [C]	77.2 ± 34.8 [A]	62.4 ± 22.2 [B]	<0.001
MVA planimetry (cm <sup>2</sup> )	1.12 ± 0.4	1.12 ± 0.3	1.05 ± 0.4	0.459
MVA PHT (cm <sup>2</sup> )	1.14 ± 0.3	1.16 ± 0.3	1.07 ± 0.3	0.209
Peak gradient (mmHg)	18.8 ± 7.5	17.4 ± 6.1	19.1 ± 8.2	0.105
Mean gradient (mmHg)	10.7 ± 5.4 [A]	9.0 ± 3.5 [B]	11.1 ± 5.9 [A]	0.001
SPAP (mmHg)	44.9 ± 19.6 [B]	41.5 ± 12.7 [B]	52.8 ± 22.0 [A]	<0.001
TR moderate/severe	8.3% [C]	30.7% [A]	16.7% [B]	<0.001
LASr (%)	15.7 ± 7.4 [A]	7.7 ± 3.9 [C]	11.4 ± 5.0 [B]	<0.001
LAScd (%)	-7.7 ± 4.5 [A]	-5.2 ± 3.1 [B]	-6.2 ± 3.5 [B]	<0.001
LASct (%)	-8.1 ± 4.2 [A]	2.7 ± 2.0 [C]	-5.3 ± 3.1 [B]	<0.001

\*Data are expressed as the mean value ± SD or absolute numbers (percentage). Abbreviations: RV: Right ventricular; LV: Left ventricular; MVA planimetry: Mitral valve area measured by planimetry; MVA PHT: Mitral valve area measured by pressure half time; SPAP: Systolic pulmonary artery pressure; TR: Tricuspid regurgitation; LASr: Left atrial strain during the reservoir phase; LAScd: Left atrial strain during the conduit phase; LASct, Left atrial strain during the contractile phase.  
A >B >C. Different letters means different numbers.

Patients in the group that remained in sinus rhythm during follow-up had a significantly higher value of FAC (RV fractional area change) compared to patients in the AF at baseline and new-onset AF groups (47.9% ± 9.6% vs. 43.7% ± 9.8% vs. 43.6% ± 12.8%, respectively;  $p<0.001$ ).

The LV end-diastolic diameter showed no statistically significant difference between the 3 groups analyzed. On the other hand, the LV systolic diameter was significantly higher in the AF at baseline group compared to the other groups (SR at baseline and new-onset AF groups), ( $33.8 \pm 6.8$  vs.  $30.7 \pm 4.5$  vs.  $30.7 \pm 5.1$ , respectively;  $p < 0.001$ ).

LA volume index was higher in the group of patients with AF at baseline, followed by the new-onset AF group, and lowest in the group of patients who maintained SR during follow-up ( $77.2 \pm 34.8$  vs.  $62.4 \pm 22.2$  vs.  $53.1 \pm 16.4$ , respectively;  $p < 0.001$ ).

The mean gradient was higher in the SR and new-onset AF groups compared to the patients with AF at baseline ( $10.7 \pm 5.4$  vs.  $11.1 \pm 5.9$  vs.  $9.0 \pm 3.5$ , respectively;  $p = 0.001$ ). However, other parameters of MS severity, including MVA and net atrioventricular compliance, were similar among patients.

The group of patients who evolved with new-onset AF had higher SPAP values ( $52.8 \pm 22.0$  mmHg) in relation to the other groups – AF at baseline ( $41.5 \pm 12.7$  mmHg) and RS at baseline ( $44.9 \pm 19.6$  mmHg) groups ( $p < 0.001$ ).

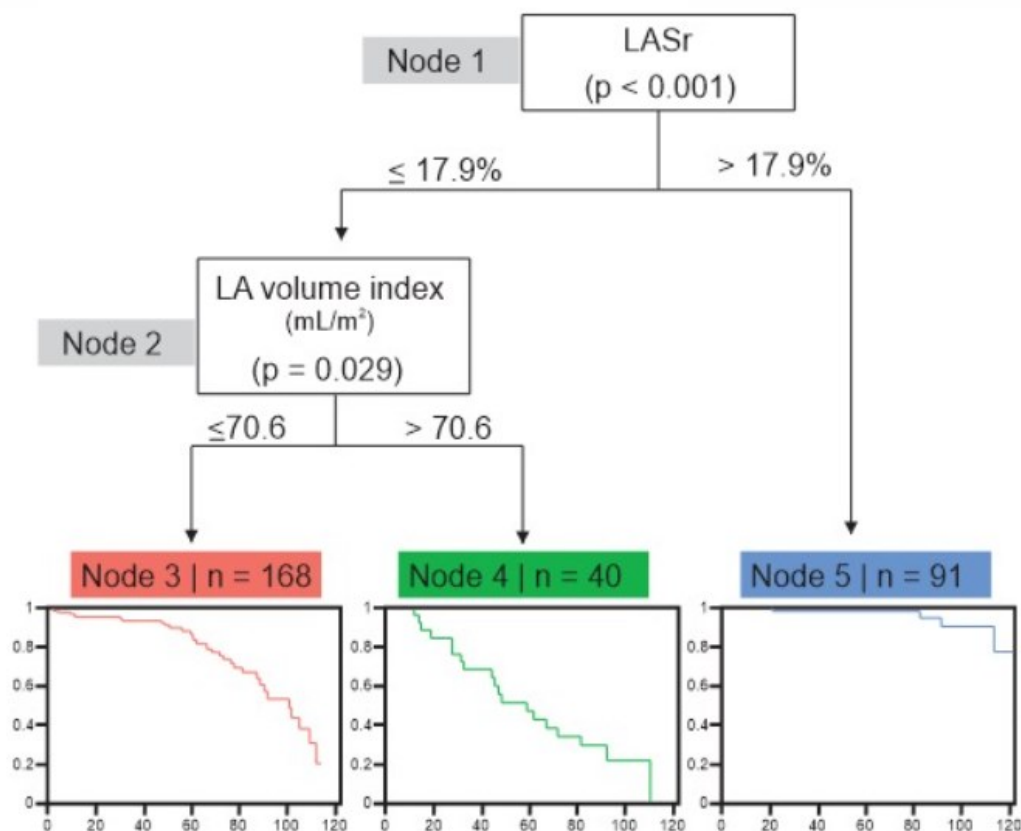
The strain parameters (LASr, LAScd, and LASct) showed significantly different values among the 3 groups. Patients who remained in SR showed significantly higher values of all LA strain parameters, including LASr, LAScd, and LASct.

### **Value of LA reservoir strain in predicting new-onset AF**

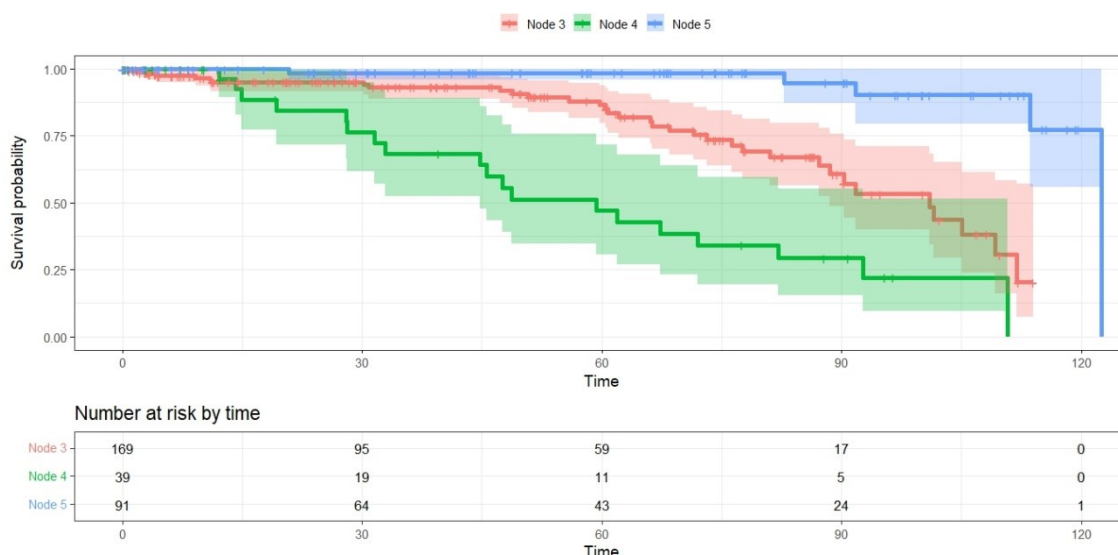
In the subset of patients in sinus rhythm at enrollment, we used machine learning to identify parameters that predict the development of new-onset AF. We selected the LA reservoir strain (LASr) for this analysis. Of the 327 patients, 62 (19%) developed new-onset AF during the follow-up.

In the multivariate analysis by decision tree method, we included the following variables to assess the impact of LA strain (reservoir) in predicting new-onset AF: age, sex, NYHA functional class, valve area, LA volume index, LV ejection fraction, RV function, Net atrioventricular compliance, and tricuspid regurgitation (TR) severity. Among all the variables that entered the model, LA reservoir strain was a powerful parameter to predict the occurrence of new-onset AF with a cut-off point of 18.5%. In the group of patients with  $\text{LASr} \leq 18.5\%$ , the occurrence of new-onset AF was 24.3%, while in the group with  $\text{LASr} > 18.5\%$ , AF developed in only 4.5% of patients ( $p < 0.001$ ).

Figures 4 and 5 show the multivariate analysis (Decision Tree method) considering new-onset AF free-survival time. Among all the variables that entered the model (age, sex, NYHA functional class, mitral valve area, LA volume index, LV ejection fraction, RV function, net atrioventricular compliance, and tricuspid regurgitation severity), the most important to predict new-onset AF was the LASr, with a cutoff point of 17.9%. In patients with  $\text{LASr} > 17.9\%$ , AF free survival time was significantly longer, with the number of events being very low in this group of patients. For the group of patients with  $\text{LASr} \leq 17.9\%$ , the LA volume index (LAVi) appears in the model as the second discriminatory variable. Patients with  $\text{LASr} \leq 17.9\%$  and LA volume index  $\leq 70.6 \text{ ml/m}^2$  have higher AF free survival than those with  $\text{LASr} \leq 17.9\%$  and LA volume index  $> 70.6 \text{ ml/m}^2$ .



**Figure 4:** Survival conditional inference tree for AF event-free survival.



Node 3:  $LASr \leq 17.9\%$  and  $LAVi \leq 70.6 \text{ ml/m}^2$

Node 4:  $LASr \leq 17.9\%$  and  $LAVi > 70.6 \text{ ml/m}^2$

Node 5:  $LASr > 17.9\%$

**Figure 5:** Estimated survival curves for the final nodes provided by the conditional inference tree for the new-onset AF.

New-onset AF event-free survival time. Node 5 are patients with  $LASr > 17.9\%$ , Node 3 are those with  $LASr \leq 17.9\%$  and LA volume indexed  $\leq 70.6 \text{ ml/m}^2$ , and Node 4 are those with  $LASr \leq 17.9\%$  and LA volume indexed  $> 70.6 \text{ ml/m}^2$ .

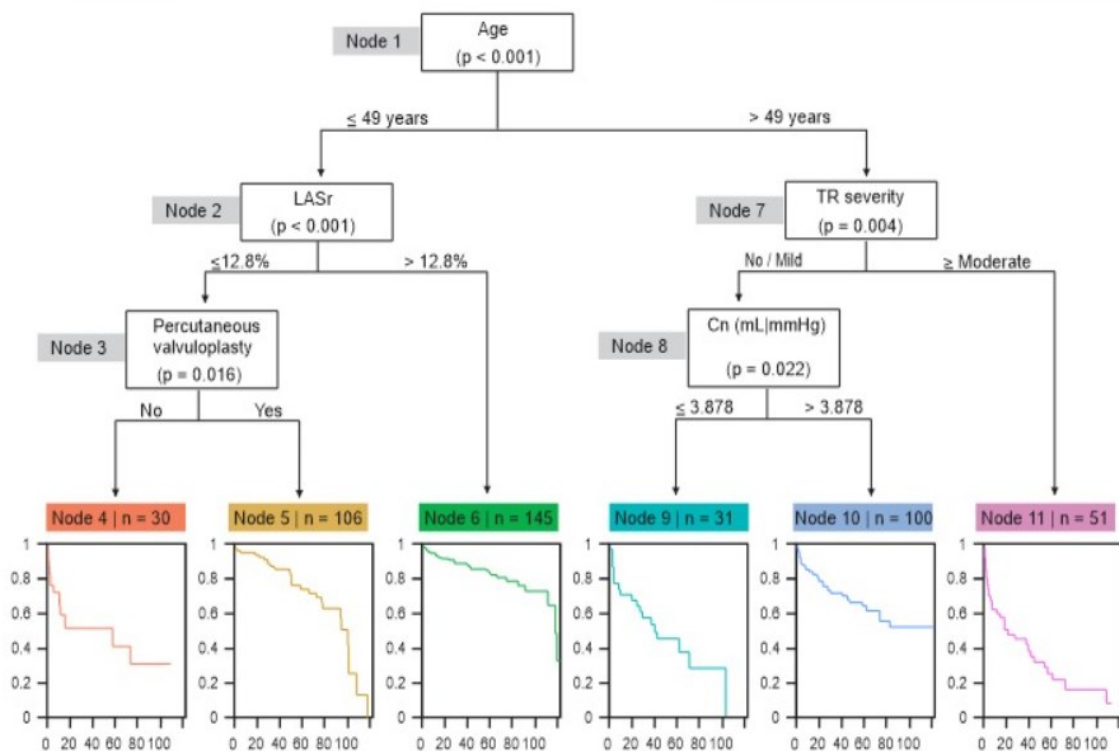
### Value of LA reservoir strain in predicting adverse outcomes

In the overall population, the independent predictors of adverse events were assessed using the machine learning technique. At the time of enrollment into the study, patients with severe mitral stenosis and criteria for performing percutaneous mitral valvuloplasty (PVM) underwent the procedure in less than two months from the baseline date.

In all, 125 patients (25%) evolved to the need for mitral valve replacement, and 32 patients (6.3%) died during the segment. Age was the primary determinant of the occurrence of adverse events. Age,  $LASr$ , TR severity, net atrioventricular compliance, and realization of PMV procedure were significant variables in discriminating patients with adverse events.

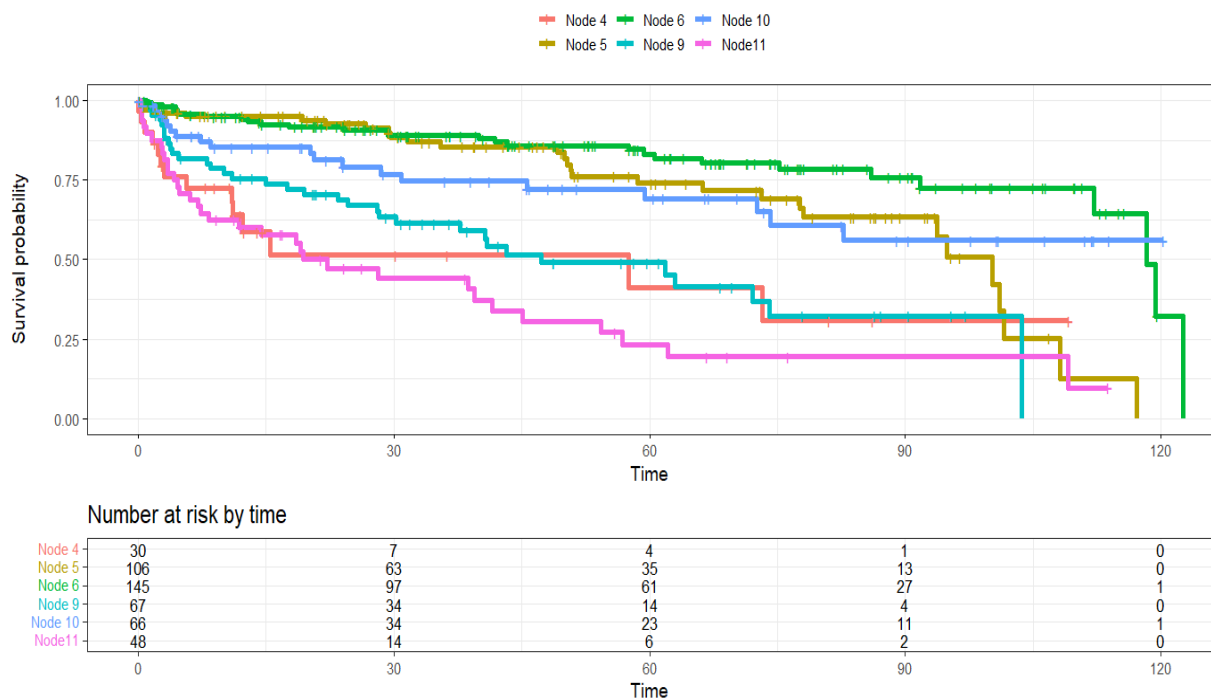
Figures 6 and 7 show the multivariate analysis (Decision tree method) considering the event-free survival time. Among all the variables entered in the model (age, sex, NYHA functional class, mitral valve area, LA volume index, LV ejection fraction, RV function, net atrioventricular compliance, and TR severity), the most important to predict adverse events was age, with a cutoff point of 49 years. In the

group of patients aged  $\leq 49$  years, LASr was discriminatory in terms of event-free survival time, with a cutoff point of 12.8%. Patients  $\leq 49$  years old and LASr  $> 12.8\%$  had a longer event-free survival time compared to those  $\leq 49$  years old and LASr  $\leq 12.8\%$  ( $p < 0.001$ ). For this last group of patients (age  $\leq 49$  years and LASr  $\leq 12.8\%$ ), whether percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) was performed, significantly altered the adverse event-free survival time (who successfully underwent PMV - node 5 - had a more prolonged survival adverse events free compared to those patients who did not undergo PMV (node 4);  $p = 0.016$ ). On the other hand, for patients aged  $> 49$  years, the tricuspid regurgitation (TR) severity became a discriminatory variable, with a significantly lower adverse event-free survival time in the group of patients with TR of moderate or important degree (Node 11); ( $p = 0.004$ ). For the group of patients with mild TR, net atrioventricular compliance (Cn) becomes a discriminatory variable with a cutoff value of 3.88 mL/mmHg. In the group of patients with Cn  $\leq 3.88$  mL/mmHg, the event-free survival time is significantly lower than in the group with Cn  $> 3.88$  mL/mmHg ( $p = 0.023$ ).



**Figure 6:** Survival conditional inference tree for event-free survival prediction.

Figure 7 shows equivalent results to Figure 6, with the difference that the survival curves are on the same axis. Summing up, Nodes 4, 5, and 6 were patients aged  $\leq 49$  years. In this group, those with  $\text{LASr} \leq 12.8\%$  have a lower event-free survival time than those with  $\text{LASr} > 12.8\%$ . Nodes 9, 10, and 11 were those aged  $> 49$  years. In this group, patients with TR of a mild degree show difference in the event-free survival time according to the net atrioventricular compliance value, with lower survival if  $\text{Cn} \leq 3.88 \text{ mL/mmHg}$  (node 9). Those over 49 years of age with moderate or severe TR also have a shorter adverse event-free survival time (node 11).



Node 4: Age  $\leq 49$  years,  $\text{LASr} \leq 12.8\%$  and No PMV  
 Node 5: Age  $\leq 49$  years,  $\text{LASr} \leq 12.8\%$  and successfully PMV  
 Node 6: Age  $\leq 49$  years,  $\text{LASr} > 12.8\%$   
 Node 9: Age  $> 49$  years, TR no significant and  $\text{Cn} \leq 3.87$   
 Node 10: Age  $> 49$  years, TR no significant and  $\text{Cn} > 3.87$   
 Node 11: Age  $> 49$  years, TR significant

**Figure 7:** Estimated survival curves for the final nodes provided by the conditional inference tree for the patient's mortality.

## **DISCUSSION**

This study included a large contemporary cohort of rheumatic mitral stenosis with a broad spectrum of presentation of stenosis severity, from mild to severe stenosis, to address the predictors of new-onset AF and clinical outcomes. Our study showed that LA strain is impaired in patients with mitral stenosis with a gradual reduction across the groups, lowest in persistent AF, followed by new-onset AF and then sinus rhythm.

LA reservoir strain (LASr) was able to predict new-onset AF with high discrimination, independent and incremental predictive overall clinical and echocardiographic variables. Furthermore, after adjusting for other important prognostic variables in MS, including LA volume, age, and NYHA functional class, LASr could predict long-term adverse events considering valve intervention.

### **Role of left atrial strain as a predictor of new-onset AF**

Left atrial strain analysis represents a simple, accurate, reproducible technique for assessing LA function. LA strain parameters are more sensitive than conventional atrial function measurement parameters and demonstrate disturbances that precede changes in atrial volumes.

Analysis of LA strain by 2DST shows to be inversely correlated with the extent of fibrosis detected by delayed-enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) in patients with persistent AF<sup>8</sup>. Moreover, patients with persistent AF have been shown to have more extensive atrial fibrosis than patients with paroxysmal AF<sup>22</sup>.

The prognostic value of atrial strain as a predictor of new-onset AF and other cardiovascular events has been reported in different conditions, including cryptogenic stroke<sup>23</sup>, after surgery for mitral valve repair<sup>24</sup>, heart failure<sup>7</sup>, aortic valve stenosis<sup>25</sup> and even in the general population<sup>26</sup>.

### **Left atrial function as a predictor of outcomes in mitral stenosis**

Mitral stenosis differs from other valvopathies in terms of pathophysiology since it leads to an isolated increase in LA afterload, affecting the left ventricle to a lesser extent. Therefore, it is crucial to evaluate LA function to improve the risk stratification of these patients and may indicate early intervention.

In mitral stenosis, there is significant inflammation of the atrial musculature due to rheumatic carditis, which leads to atrial myocardial fibrosis, electrical inhomogeneity, and abnormal conduction velocities, predisposing to the occurrence of AF<sup>3,27</sup>. Atrial strain measurements can detect this atrial dysfunction early, even before atrial enlargement.

New-onset AF worsens the prognosis of patients with mitral stenosis as it leads to a sudden increase in atrial pressure, generating pulmonary venous capillary congestion, pulmonary hypertension, and later RV dysfunction. The comparative analysis among the three groups showed that the occurrence of events (death or need for valve replacement) was significantly higher in the new-onset AF group. In the patients who remained in sinus rhythm, this combined outcome occurred in 26% versus 42% in the AF at baseline group versus 56% in the new-onset AF group ( $p < 0.001$ ). This result confirms that the onset of arrhythmia leads to a worse prognosis, with clinical decompensation manifested by the development of symptoms of heart failure in previously compensated patients when in sinus rhythm. The onset of HF symptoms can anticipate the need for a surgical procedure. Additionally, new-onset AF can also lead to the occurrence of thromboembolic events, particularly in those patients who were not taking oral anticoagulants.

Previous studies addressing the value of LA strain in predicting outcomes in patients with rheumatic MS have limitations. First, a small number of patients were included. Ancona et al.<sup>28</sup> included 101 patients and had only 20 outcomes of new-onset FA, which limits an appropriate prediction model analysis. Second, Caso et al.<sup>27</sup> included 53 patients with mild or moderate MS without including patients with severe MS. Our study overcomes this limitation by including a larger number of patients with a broad spectrum of clinical presentation and disease severity. Third, other studies have retrospective analysis (Pourafkari et al.<sup>5</sup>) or Cross-sectional design (Chien et al.<sup>30</sup>; Kaur et al.<sup>33</sup>; Mahfouz et al.<sup>31</sup>; Mehta et al.<sup>35</sup>; Nikdoust et al.<sup>29</sup>; Verma et al.<sup>34</sup>; Vriza et al.<sup>32</sup>).

Recently, Stassen et al.<sup>3</sup> showed that LA strain was a strong predictor of new-onset AF in a cohort of 125 patients with mitral stenosis and sinus rhythm at baseline, in agreement with the present study. However, our study included a substantial contemporary cohort to address two important issues in the setting of rheumatic MS: new-onset AF and long-term adverse events, defined as death or need for mitral valve

replacement. Additionally, adverse outcomes were analyzed through conditional inference trees, a machine learning technique that allows testing the discrimination power of the LA strain among well-established prognostic variables.

In the Stassen study<sup>3</sup>, 41 patients (32.8%) developed new-onset AF. In contrast, in our study, 62 patients (19%) evolved with a new-onset AF during follow-up. This lower incidence of new-onset AF in our study can be, in part, explained by the fact that 61% of the 327 patients who were in sinus rhythm at the initial evaluation underwent percutaneous mitral valvuloplasty within a period of up to 60 days from the date on which the LA strain was measured. The PVM may have changed the natural history of the disease, reducing the incidence of new-onset AF because it changes atrial remodeling and prevents events.

Our findings reinforce the value of LA reservoir strain in predicting outcomes and define a cutoff value to guide treatment in clinical decision-making. Our study shows that using two parameters measured by two-dimensional echocardiography (LASr and LA volume index), we can identify a subgroup of patients with an elevated risk of developing new-onset AF, whom we can consider empiric anticoagulation to prevent the occurrence of thromboembolic phenomena.

The present study showed age as an important determinant of cardiovascular outcome. It is known that age translates disease duration (long-lasting disease). Rheumatic heart disease is a childhood disease, so the older the individual, the longer the exposure to the disease and its consequences due to mitral valve obstruction over time (pulmonary vascular remodeling, worsening of the valve anatomy over the years, etc.). Furthermore, the longer time exposed to rheumatic carditis leads to inflammation of the atrial musculature, remodeling, and atrial dysfunction. Our analysis shows that, for younger patients (under 49 years old), strain is the primary determinant of adverse events, confirming that we cannot deny the importance of age, but after age, the most significant predictor of adverse events was strain.

Another interesting finding of the study was that, for patients under 49 years old, with LA strain  $\leq 12.8\%$ , performing PMV significantly increased the event-free survival time: patients who underwent the procedure had a longer event-free survival time, like patients with strain  $> 12.8\%$ .

As for older patients over 49 years old, two echocardiographic parameters appear to be significant in determining adverse event-free survival time: TR severity and net atrioventricular compliance (Cn) measured by transthoracic echocardiography.

Concomitant TR is a common finding in patients presenting with mitral valve disease. Up to one-third of the patients with significant mitral stenosis have moderate or greater TR<sup>36</sup>.

The tricuspid valve is the largest and most complex of the heart valves. Functional TR in the setting of mitral stenosis occurs as a result of elevated LA pressure leading to pulmonary hypertension. Elevated RV afterload results in a decrease in RV systolic function and associated RV dilation. Significant geometric changes occur for functional TR, but two significant alterations of the normal anatomy must be recognized: tricuspid annulus dilation and leaflet tethering. In rheumatic heart disease, TR may be more common because of disease involvement of the TV leaflets without overt stenosis. Abnormal leaflet anatomy with restricted leaflet motion, leaflet shortening and thickening, and dilation of the tricuspid annulus have been demonstrated in patients with severe TR after mitral valve surgery for rheumatic heart disease<sup>36</sup>.

Several studies have shown that in mitral stenosis, moderate or severe TR diagnosed before procedures for stenosis relief (PMV or mitral valve replacement surgery) is related to a worse prognosis in the medium and long term.

In 1994 Sagie and col.<sup>37</sup> evaluated the association between the presence of TR before PVM and immediate and long-term adverse outcomes in patients with different degrees of TR who underwent balloon mitral valvuloplasty over 5 years. They concluded that the degree of resolution of significant tricuspid regurgitation after correction of mitral stenosis is not always predictable. Although lesser degrees of TR is likely to diminish after the mitral lesion is corrected, more severe TR may persist and lead to progressive RV dysfunction. In the referred study, in multivariate analysis, they found TR as a strong independent predictor for long-term event-free survival after balloon mitral valvuloplasty<sup>37</sup>.

Nunes et al.<sup>13</sup>, in their study on the prognostic value of net atrioventricular compliance, found that the presence of moderate or severe TR before performing PMV was a predictor of cardiac mortality 5 years after the procedure.

Boyaci and col.<sup>38</sup> published a study in 2007 that evaluated the prognostic value of significant functional TR late after mitral valve replacement for predominant rheumatic mitral stenosis and found that a higher grade of TR was associated with a higher incidence of atrial fibrillation and symptomatic heart failure<sup>38</sup>.

McCartney and col.<sup>36</sup>, in their study published in 2019, found that the severity of TR may initially decline after mitral valve surgery for rheumatic heart disease, but a progression of TR occurred over the years and was associated with worsened functional outcomes, including decreased exercise tolerance and decreased survival.

As previously discussed, the strain can detect the presence of atrial myocardial fibrosis early, even before the increase in the volume of this chamber occurs. Therefore, we can infer that the more altered the strain, the more fibrosis is present in the atrial myocardium and the lower the compliance of this chamber.

Previous studies<sup>13</sup> have already demonstrated that the Cn contributes to the overall severity of MS in several ways that may allow baseline values to predict long-term mortality. First, low Cn can lead to severe and long-lasting pulmonary vascular changes independent of the stenotic valve lesion. Therefore, it is reasonable that low Cn may play a role or be a marker of persistent increased pulmonary vascular resistance, leading to right-sided heart failure and, ultimately, death<sup>13</sup>. Low Cn may reflect atrial myocardial fibrosis and stiffening, detected early by strain measurements. This atrial remodeling leads to an increased risk of cardioembolic events, another common cause of death in MS.

The left atrium also has an important endocrine function, and previous studies have shown that atrial natriuretic peptide synthesis becomes disrupted in parallel with LA fibrosis, leading to sodium retention and volume overload<sup>39</sup>. This volume overload can lead to the onset or worsening of dyspnea, and exercise intolerance in patients with rheumatic MS. These factors can help us understand why the LASr can predict long-term adverse outcomes.

LASr is an objective parameter measured non-invasively by transthoracic echocardiography with frequently available software, which adds important prognostic value in MS. LASr may be used in a clinical setting to identify patients who are at risk of cardiovascular death and need for surgical mitral replacement.

## STUDY LIMITATIONS

The main limitations of our study were that the incidence of new-onset AF may have been underestimated since the patients did not use long-term monitoring devices. Another limitation was the fact that the LA images in which the atrial strain was measured, were not recorded specifically for performing the LA strain in terms of orientation, depth, gain, and frame rate. Nevertheless, strain computation was feasible in 87% of echocardiograms. There is variability in strain measurement, lack of standardization between vendors and few dedicated atrial strain packages. Further studies are needed to validate the optimal cutoff point in predicting new-onset AF and adverse cardiovascular outcomes.

## CONCLUSIONS

In a cohort of patients with MS, including a broad spectrum of severity, LASr improves the prediction of new-onset AF beyond conventional echocardiographic variables. LASr provides greater accuracy for stratifying patients at risk for adverse outcomes. Further study is required to validate these findings and establish definitive cut-off values for LASr in the MS population.

## REFERENCES

1. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cuoido B, *et al.* Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J.* 2015 May 7;36(18):1115–22.
2. Carabello BA. Modern management of mitral stenosis. *Circulation.* 2005 Jul 19;112(3):432-7. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532498. PMID: 16027271.
3. Stassen J, Butcher SC, Namazi F, Marsan NA, Bax JJ, Delgado V.. Left atrial deformation imaging and atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocard.* 2022 Oct;35(5):486-494.e2.
4. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Gentile F, *et al.* 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Oct;77(4):e25–197.
5. Pourafkari L, Ghaffari S, Bancroft GR, Tajlil A, Neder ND. Factors associated with atrial fibrillation in rheumatic mitral stenosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015 Oct;23(1):17–23.
6. Motoki H, Negishi K, Kusunose K, Popovic ZB, Bhargava M, Wazni OM, *et al.* Global left atrial strain in the prediction of sinus rhythm maintenance after

- catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Oct;27(11):1184–92.
7. Park JJ, Park JH, Hwang IC, Parke JB, Cho GY, Marwick TH, *et al*. Left atrial strain as a predictor of new-onset atrial fibrillation in patients with heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Oct;13(10):2071–81.
  8. 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 Oct;3(3):231–9.
  9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, *et al*. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440–63.
  10. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, *et al*. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jan;22(1):1-23; quiz 101-2. Doi: 10.1016/j.echo.2008.11.029. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 May;22(5):442. PMID: 19130998.
  11. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 May;17(5):443–7.
  12. Meluzín J, Špinarová L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P, *et al*. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion. A new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2001;22(4):340–8.
  13. Nunes MCP, Tan TC, Elmariah S, Lodi-Junqueira L, Nascimento BR, Lago R, *et al*. Net atrioventricular compliance is an independent predictor of cardiovascular death in mitral stenosis. *Heart*. 2017 Dec 1;103(23):1891–8.
  14. Nunes MCP, Hung J, Barbosa MM, Esteves HA, Carvalho VT, Lodi-Junqueira L, *et al*. Impact of net atrioventricular compliance on clinical outcome in mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Nov;6(6):1001–8.
  15. Badano LP, Koliás 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 Jun 1;19(6):591–600.
  16. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popovic ZP, Thomas JD, *et al*. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Feb;23(2):172–80.
  17. Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: Echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:463-78. Mosby Inc.; 2014.

18. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, *et al.* EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. Vol. 17, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Oxford University Press; 2016; p. 355–83.
19. Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: A conditional inference framework. *J Computat Graph Statistics*. 2006;15(3):651–74.
20. Strasser H, Weber C. On the asymptotic theory of permutation statistics [Internet]. Available from: <http://www.wu-wien.ac.at/am>.
21. Hothorn T, Zeileis A. A modular toolkit for recursive partitioning in R [Internet]. Vol. 16, *J Machine Learn Res*. 2015. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package>
22. Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Feb;8(1):29-46. Doi: 10.21037/cdt.2017.06.08. PMID: 29541609; PMCID: PMC5835645.
23. Pathan F, Sivaraj E, Negishi K, Rafiudeen R, Pathan S, D'Elia N, *et al.* Use of atrial strain to predict atrial fibrillation after cerebral ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct;11(11):1557–65.
24. Candan O, Ozdemir N, Aung SM, Dogan C, Karabay CY, Gecmen C, *et al.* Left atrial longitudinal strain parameters predict postoperative persistent atrial fibrillation following mitral valve surgery: a speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2013 Oct;30(9):1061-8. doi: 10.1111/echo.12222. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23600893.
25. Pessoa-Amorim G, Mancio J, Vouga L, Ribeiro J, Gama V, Bettencourt N, *et al.* Impaired left atrial strain as a predictor of new-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement independently of left atrial size. *Rev Españ Cardiol (English Edition)*. 2018 Oct;71(6):466–76.
26. Hauser R, Nielsen AB, Skaarup KG, Lassen MC, Duus LS, Johansen ND, *et al.* Left atrial strain predicts incident atrial fibrillation in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jan 1;23(1):52–60.
27. Caso P, Ancona R, Salvo G, Pinto SC, Macrino M, Di Palma V, *et al.* Atrial reservoir function by strain rate imaging in asymptomatic mitral stenosis: Prognostic value at 3 year follow-up. *Eur J Echocard*. 2009 Oct;10(6):753–9.
28. Ancona R, Comenale Pinto S, Caso P, di Salvo G, Severino S, D'Andrea A, *et al.* Two-dimensional atrial systolic strain imaging predicts atrial fibrillation at 4-year follow-up in asymptomatic rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocard*. 2013 Mar;26(3):270–7.
29. Nikdoust F, Sadeghian H, Lotfi-Tokaldany M. Regional quantification of left atrial early diastolic strain in two groups of patients with mitral stenosis: normal sinus rhythm vs atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2016 Dec 1;33(12):1818–22.
30. Chien CY, Chen CW, Lin TK, Lin JW, Li YD, Chen CH, *et al.* Atrial deformation correlated with functional capacity in mitral stenosis patients. *Echocardiography*. 2018 Feb 1;35(2):190–5.
31. Mahfouz RA, Gouda M, Abdelhamed M. Relation between left atrial strain and exercise tolerance in patients with mild mitral stenosis: an insight from 2d speckle-tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2020 Sep 1;37(9):1406–12.

32. Vriza O., Blassy B., Almozal A., Almohammadi SM., Galzerano D., Alfehaid A., *et al.* Left atrial strain can predict right ventricular impairment and development of atrial fibrillation in patients with severe mitral stenosis better than transmitral gradients. *Eur Heart Cardiovasc Imag.* 2021;22(Suppl. 10):i79. Available from: [https://academic.oup.com/ehjcmaging/article/22/Supplement\\_1/jeaa356.060/6131033](https://academic.oup.com/ehjcmaging/article/22/Supplement_1/jeaa356.060/6131033) by guest on 25 May 2021.
33. Kaur V, Manouras A, Venkateshvaran A. Association of atrial strain ratio with invasive pulmonary hemodynamics in rheumatic mitral stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021 Jan.; 22(Suppl. 1):jeaa356.062. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa356.062>.
34. Verma A, Mandal S, Mandal S, Singh S, Chattopadhyay S, Pramanick AB. Left atrial strain imaging in mitral stenosis patients as a predictor of left atrial appendageal thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021 May;77(18\_Suppl.1):1425. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(21\)02783-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(21)02783-2).
35. Mehta V, Chaudhari D, Mehra P, Mahajan S, Yusuf J, Gupta MD, *et al.* Left atrial function by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with severe rheumatic mitral stenosis and pulmonary hypertension. *Indian Heart J.* 2022 Jan 1;74(1):63–5.
36. McCartney SL, Taylor BS, Nicoara A. Functional tricuspid regurgitation in mitral valve disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Mar; 23(1):108-122. doi: 10.1177/1089253218807922. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30382771.
37. Sagie A, Schwammenthal E, Newell JB, Harrell L, Joziatis TB, Weyman AE, *et al.* Significant tricuspid regurgitation is a marker for adverse outcome in patients undergoing percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Sep;24(3):696-702. Doi: 10.1016/0735-1097(94)90017-5. PMID: 8077541.
38. Boyaci A, Gokce V, Topaloglu S, Korkmaz S, Goksel S. Outcome of significant functional tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement for predominant rheumatic mitral stenosis. *Angiology.* 2007 Jun-Jul;58(3):336-42. Doi: 10.1177/0003319707302495. PMID: 17626989.
39. Stassen J, Namazi F, Van der Bijl P, van Wijngaarden SE, Kamperidis V, Marsan NA, *et al.* Left atrial reservoir function and outcomes in secondary mitral regurgitation. *J Am Soc Echocard: Official Publication of the American Society of Echocardiography.* 2022 May;35(5):477-485.e3. Doi:10.1016/j.echo.2022.01.007. PMID: 35074443.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: report of a who expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. 1. ed., v. 1, 2001.
2. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, *et al.* Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *N Eng J Med.* 2017;377(8):713-722. Doi: 10.1056/NEJMoa1603693.
3. Cilliers AM. Clinical review rheumatic fever and its management; *BMJ* 2006;333:1153–6. Doi: 10.1136/bmj.39031.420637.
4. Wood P. An appreciation of mitral stenosis: Investigations and results. *Br Med J.* 1954;1(4871):1113-1124. Doi: 10.1136/bmj.1.4871.1113.
5. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, *et al.* Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(4):720-775.
6. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage; *JACC.* 1999;34(7):1867–77.
7. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Gentile F, *et al.* 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4): e25-e197. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.018.
8. Zühlke L, Karthikeyan G, Engel ME, Rangaragan S, Mackie P, Cupido-Katya B, *et al.* Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low-and middle-income countries: two-year follow-up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation.* 2016;134(19):1456-1466. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024769.
9. Wang B, Xu ZY, Han L, Zhang Z, Lu F, Song Z. Impact of preoperative atrial fibrillation on mortality and cardiovascular outcomes of mechanical mitral valve replacement for rheumatic mitral valve disease. *Eur J Cardio-Thor Surg.* 2013;43(3):513-519. Doi:10.1093/ejcts/ezs213.
10. Karthikeyan G, Connolly SJ, Yusuf S. Overestimation of stroke risk in rheumatic mitral stenosis and the implications for oral anticoagulation. *Circulation.* 2020;142(18): 1697-1699. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050347.
11. Stassen J, Butcher SC, Namazi F, Marsan NA, Bax JJ, Delgado V. Left atrial deformation imaging and atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocard.* 2022;35(5):486-494.e2. Doi: 10.1016/j.echo.2021.12.010.
12. Palacios IF, Sanchez PL, Harrell LC, Weyman AE, Block PC. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. *Circulation.* 2002;105(12):1465-1471. Doi: 10.1161/01.CIR.0000012143.27196.
13. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation.* 2009;119(7):1034-1048. Doi: 10.1161/CIRCULATION/AHA.108.778886.
14. Kim KH, Kim YJ, Shin DH, Chang SA, Kim HK, Sohn DW, *et al.* Left atrial remodeling in patients with successful percutaneous mitral valvuloplasty: determinants and impact on long-term clinical outcome. *Heart.* 2010;96(13):1050-1055. Doi:10.1136/hrt.2009.187088.

15. Thomas L, Muraru D, Popescu BA, Sitges M, Rosca M, Pedrizzetti G, *et al.* Evaluation of left atrial size and function: relevance for clinical practice. *J Am Soc Echocardi.* 2020;33(8):934-952. Doi: 10.1016/j.echo.2020.03.021.
16. 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):231-239. Doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.865683.
17. Motoki H, Negishi K, Kusunose K, Popovic ZB, Bhargava M, Wazni OM, *et al.* Global left atrial strain in the prediction of sinus rhythm maintenance after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardi.* 2014;27(11):1184-1192. Doi: 10.1016/j.echo.2014.08.017.
18. Pathan F, Sivaraj E, Negishi K, Rafiudeen R, Pathan S, D'Elia N, *et al.* Use of atrial strain to predict atrial fibrillation after cerebral ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(11):1557-1565. Doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.027.
19. Park JJ, Park JH, Hwang IC, Parke JB, Cho GY, Marwick TH, *et al.* Left atrial strain as a predictor of new-onset atrial fibrillation in patients with heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(10):2071-2081. Doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.031.
20. de Figueiredo ET, Azevedo L, Rezende ML, Alves CG. Rheumatic fever: a disease without color. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):345-354. Doi: 10.5935/abc.20190141.
21. Barbosa PJ, Mülle RE. (Coord.). Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(3 supl.4): 1-18. Doi: 10.1590/S0066-782X2009002100001.
22. Terreri MT, Ferraz MB, Goldenberg J, Len C, Hilário MO. Resource utilization and cost of rheumatic fever. *J Rheumatol.* 2001 Jun;28(6):1394-7. PMID: 11409136.
23. George VL, Tani LY, Daly JA, Kotgenski K, Miner L, Bale J, *et al.* Temporal association of the appearance of mucoid strains of streptococcus pyogenes with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. 2004. Available from: [www.aappublications.org/news](http://www.aappublications.org/news).
24. Carapetis JR. Acute rheumatic fever. *In:* Fauci A, Longo D, Kasper D, Jameson JL, Loscalzo J, Hauser S. *Harrison's principles of internal Medicine.* McGraw Hill, 20. ed., 2018. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129&sectionid=192285091>.
25. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):962-970. Doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.022.
26. Gemechu T, Mahmoud H, Parry EHO, Phillips DI, Kotit S. Community-based prevalence study of rheumatic heart disease in rural Ethiopia. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(7):717-723. Doi: 10.1177/2047487316687104.
27. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido-Katya B, *et al.* Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J.* 2015;36(18):1115-1122. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu449.
28. Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of mitral valve stenosis and pure mitral regurgitation--Part II. *Clin Cardiol.* 1994 Jul;17(7):395-402. Doi: 10.1002/clc.4960170710. PMID: 8088026.
29. Remenyi B, Elguindy A, Smith SC, Yacoubi M, Holmes DR. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *The Lancet.* 2016;387(10025):1335-1346. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00547-X.

30. Antunes MJ. The Global Burden of rheumatic heart disease: population-related differences (It is Not All The Same!). *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(6):958-963. Doi: 10.21470/1678-9741-2020-0514.
31. Carapetis JR. The stark reality of rheumatic heart disease. *Eur Heart J.* 2015;36(18):1070-1073. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu507.
32. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A Streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):685-694. Doi: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X.
33. Jain S, Mankad S. Echocardiographic assessment of mitral stenosis. echocardiographic features of rheumatic mitral stenosis. *Cardiol Clin.* 2013;31(2):177-191. Doi: 10.1016/j.ccl.2013.03.006.
34. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, *et al.* Update of the brazilian guidelines for valvular heart disease – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):720-775. doi:10.36660/abc.20201047.
35. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al.* ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12;43(7):561-632. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Feb 18;: PMID: 34453165.
36. Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(1):29-46. Doi: 10.21037/cdt.2017.06.08.
37. Roşca M, Lancellotti P, Popescu BA, Piérard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart.* 2011;97(23):1982-1989. Doi: 10.1136/heartjnl-2011-300069.
38. Russo C, Jin Z, Liu R, Iwata S, Tugcu A, Yoshita M, *et al.* LA volumes and reservoir function are associated with subclinical cerebrovascular disease: The CABL (Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions) study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(3):313-323. Doi: 10.1016/j.jcmg.2012.10.019.
39. Nunes MCP, Handschumacher MD, Levine RA, Barbosa MM, Carvalho VT, Esteves WA, *et al.* Role of LA shape in predicting embolic cerebrovascular events in mitral stenosis: mechanistic insights from 3D Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(5):453-461. Doi: 10.1016/j.jcmg.2014.01.013.
40. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TS, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *J Am Soc Echocard.* 2009;22(3):299-305. Doi:10.1016/j.echo.2008.12.017.
41. Ozaydin M, Turker Y, Varol E, Alaca S, Erdogan D, Yilmaz N, *et al.* Factors associated with the development of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26(5):547-552. Doi: 10.1007/s10554-010-9609-0.
42. Shankar P R B, Roa B H, Jaishankar S, Narasimhan M. Current perspectives: rheumatic atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2010 Mar 1;2(5):222. Doi: 10.4022/jafib.222. PMID: 28496650; PMCID: PMC4956009.
43. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, *et al.* Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart.* 2004;90(4):400-405. Doi: 10.1136/hrt.2003.015347.
44. Her AY, Choi EY, Shim CY, Song BW, Lee S, Ha JW, *et al.* Prediction of left atrial fibrosis with speckle tracking echocardiography in mitral valve disease: a comparative study with histopathology. *Korean Circ J.* 2012;42(5):311-318. Doi: 10.4070/kcj.2012.42.5.311.

45. Pellman J, Lyon RC, Sheikh F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(3):461-467. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.09.001.
46. Selcuk MT, Selcuk H, Maden O, Temizhan A, Aksu T, Dogan M, *et al.* Relationship between inflammation and atrial fibrillation in patients with isolated rheumatic mitral stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2007 Sep;16(5):468-74. PMID: 17944117.
47. Edep ME, Shirani J, Wolf P, Brown DL. Matrix metalloproteinase expression in nonrheumatic aortic stenosis. *Cardiovasc Pathol.* 2000 Sep-Oct;9(5):281-6. Doi: 10.1016/s1054-8807(00)00043-0. PMID: 11064275.
48. Chiu-Braga YY, Hayashi SY, Schafranski M, Messias-Reason IJ. Further evidence of inflammation in chronic rheumatic valve disease (CRVD): High levels of advanced oxidation protein products (AOPP) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). *Int J Cardiol.* 2006;109(2):275-276. Doi: 10.1016/j.ijcard.2005.04.030.
49. Alyan O, Metin F, Kacmaz F, Ozdemir O, Maden O, Topaloglu S, *et al.* High levels of high sensitivity C-reactive protein predict the progression of chronic rheumatic mitral stenosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(1):63-69. Doi: 10.1007/s11239-008-0245-7.
50. Sanna T, Sonaglioni A, Pieroni M, Russo AD, Pelargonio G, Casella M, *et al.* Baseline NT-Pro-BNP levels and arrhythmia recurrence in outpatients undergoing elective cardioversion of persistent atrial fibrillation: a survival analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2009;9(1):15-24. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19165355; PMCID: PMC2615058.
51. Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt-Schweda S, *et al.* Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation.* 2000 Dec 19;102(25):3074-9. Doi: 10.1161/01.cir.102.25.3074. PMID: 11120697.
52. Arat-Ozkan A, Kaya A, Yigit Z, Balci H, Okçün B, Yazicioglu N, *et al.* Serum N-terminal pro-BNP levels correlate with symptoms and echocardiographic findings in patients with mitral stenosis. *Echocardiography.* 2005 Jul;22(6):473-8. Doi: 10.1111/j.1540-8175.2005.04085.x. PMID: 15966931.
53. Letsas KP, Filippatos GS, Pappas LK, Mihas CC, Markou V, Alexanian IP, *et al.* Determinants of plasma NT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(2):101-106. Doi: 10.1007/s00392-008-0728-8.
54. Shin DI, Jaekel K, Schley P, Sause A, Müller M, Fueth R, *et al.* Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Z Kardiol.* 2005;94(12):795-800. Doi: 10.1007/s00392-005-0301-7.
55. Lee SH, Jung JH, Choi SH, Lee N, Park WJ, Oh DJ, *et al.* Determinants of brain natriuretic peptide levels in patients with lone atrial fibrillation. *Circ J.* 2006 Jan;70(1):100-4. Doi: 10.1253/circj.70.100. PMID: 16377932.
56. Buob A, Jung J, Siaplaouras S, Neuberger HR, Mewis C. Discordant regulation of CRP and NT-proBNP plasma levels after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 Jun;29(6):559-63. Doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00401.x. PMID: 16784419.
57. Esteves WA, Lodi-Junqueira L, Fonseca Neto CP, Tan TC, Nascimento BR, *et al.* The impact of right ventricular stroke work on B-type natriuretic peptide levels in patients with mitral stenosis undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *J Interv Cardiol.* 2013;26(5):501-508. Doi: 10.1111/joic.12050.

58. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, *et al.* Contemporary diagnosis and management of rheumatic heart disease: implications for closing the gap a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(20):E337-E357. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000921.
59. Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, *et al.* Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1636-1644. Doi: 10.1016/S0735-1097(02)02373-2.
60. Westaby S, Van Nooten G, Sharif H, Pillai R, Caes F. Valve replacement with the ATS open pivot bileaflet prosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10(8):660-5. Doi: 10.1016/s1010-7940(96)80382-4. PMID: 8875175.
61. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popovic ZP, Thomas JD, *et al.* Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(2):172-180. Doi: 10.1016/j.echo.2009.11.003.
62. Kim HK, Sohn DW, Lee SE, Choi SY, Park JS, Kim YJ, *et al.* Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(1):45-53. Doi: 10.1016/j.echo.2006.07.007.
63. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan 3<sup>rd</sup> J. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2006;113(7):960-968. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571455.
64. Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: Echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(5):463-478. Doi: 10.1016/j.echo.2014.01.021.
65. Hoit BD. Left atrial size and function: Role in prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):493-505. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.055.
66. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwic 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.
67. Roediger V. AutoStrain VE/VD/AE Medições automatizadas da deformação longitudinal. TOMTEC. 2019 Koninklijke Philips N.V. Impresso na Holanda. 4522 991 53261 \* SET 2019.
68. 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.
69. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, *et al.* Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 2013;111(4):595-601. Doi: 10.1016/j.amjcard. 2012.10.049.
70. Yuda S, Muranaka A, Miura T. Clinical implications of left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography. *J Echocardiogr.* 2016;14(3):104-112. Doi: 10.1007/s12574-016-0283-7.

71. Kojima T, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Hirose T, Iwama M, *et al.* Left atrial global and regional function in patients with paroxysmal atrial fibrillation has already been impaired before enlargement of left atrium: Velocity vector imaging echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(3):227-234. Doi: 10.1093/ejechocard/jer281
72. Yoon YE, Oh IY, Kim SA, Park KH, Kim SH, Park JH, *et al.* Echocardiographic predictors of progression to persistent or permanent atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation (E6P Study). *J Am Soc Echocard.* 2015;28(6):709-717. Doi: 10.1016/j.echo.2015.01.017.
73. Hwang HJ, Choi EY, Rhee SJ, Joung B, Lee BH, Lee SH, *et al.* Left atrial strain as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: A two-dimensional myocardial imaging study. *J Intervent Cardiac Electrophys.* 2009;26(2):127-132. Doi: 10.1007/s10840-009-9410-y.
74. Yasuda R, Murata M, Roberts R, Tokuda H, Minakata Y, Suzuki K, *et al.* Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of the heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):A1078. Doi: 10.1016/s0735-1097(14)61078-0.
75. 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  $\geq 65$  years of age. *Am J Cardiol.* 2008;101(11):1626-1629. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.01.051.
76. Hauser R, Nielsen AB, Skaarup KG, Lassen MC, Duus LS, Johansen ND, *et al.* Left atrial strain predicts incident atrial fibrillation in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(1):52-60. Doi: 10.1093/ehjci/jeab202.
77. Candan O, Ozdemir N, Aung SM, Dogan C, Karabay CY, Gecmen C, *et al.* Left atrial longitudinal strain parameters predict postoperative persistent atrial fibrillation following mitral valve surgery: a speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography.* Published online October 2013:n/a-n/a. Doi: 10.1111/echo.12222.
78. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Tateno R, Tange S, Arai M, *et al.* Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA2DS2-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocard.* 2014;27(7). Doi: 10.1016/j.echo.2014.03.010.
79. Pessoa-Amorim G, Mancio J, Vouga L, Ribeiro J, Gama V, Bettencourt N, *et al.* Impaired left atrial strain as a predictor of new-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement independently of left atrial size. *Rev Españ Cardiol (English Edition).* 2018;71(6):466-476. Doi: 10.1016/j.rec.2017.10.005.
80. Demirkol S, Kucuk U, Baysan O, Balta S, Celik T, Kurt IH, *et al.* The impact of mitral stenosis on left atrial function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2012;29(9):1064-1070. Doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01751.x.
81. Nikitin NP, Witte KKA, Thackray SDR, Goodge LJ, Clark AL, Cleland JG. Effect of age and sex on left atrial morphology and function. *Eur J Echocard.* 2003;4(1):36-42. Doi: 10.1053/euje.2002.0611.
82. Bitigen A, Türkmen M, Karakaya O, Saglam M, Barutcu I, Esen AM, *et al.* Early effects of percutaneous mitral valvuloplasty on left atrial mechanical functions. *Tohoku J Exp Med.* 2006 Aug;209(4):285-9. Doi: 10.1620/tjem.209.285. PMID: 16864950.

83. Stefanadis C, Dernellis J, Stratos C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Lambtou S, *et al.* Effects of balloon mitral valvuloplasty on left atrial function in mitral stenosis as assessed by pressure-area relation. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jul;32(1):159-68. Doi: 10.1016/s0735-1097(98)00178-8. PMID: 9669265.
84. Okamatsu K, Takeuchi M, Nakai H, Nishikage T, Salgo I, HUSSON S, *et al.* Effects of aging on left atrial function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocard.* 2009;22(1):70-75. Doi: 10.1016/j.echo.2008.11.006.
85. Dernellis JM, Stefanadis CI, Zacharoulis AA, Toutouzas PK. Left atrial mechanical adaptation to long-standing hemodynamic loads based on pressure-volume relations. *Am J Cardiol.* 1998 May 1;81(9):1138-43. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00134-9. PMID: 9605056.
86. Mahfouz RA, Gouda M, Abdelhamed M. Relation between left atrial strain and exercise tolerance in patients with mild mitral stenosis: An insight from 2D speckle-tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2020;37(9):1406-1412. Doi: 10.1111/echo.14818.
87. Mehta V, Chaudhari D, Mehra P, Mahajan S, Yusuf J, Gupta MD, *et al.* Left atrial function by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with severe rheumatic mitral stenosis and pulmonary hypertension. *Indian Heart J.* 2022;74(1):63-65. Doi: 10.1016/j.ihj.2021.12.011.
88. Pourafkari L, Ghaffari S, Bancroft GR, Tajlil A, Nader ND. Factors associated with atrial fibrillation in rheumatic mitral stenosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23(1):17-23. Doi: 10.1177/0218492314530134.
89. Caso P, Ancona R, di Salvo G, Pinto SC, Macrino M, di Palma V, *et al.* Atrial reservoir function by strain rate imaging in asymptomatic mitral stenosis: Prognostic value at 3 year follow-up. *Eur J Echocard.* 2009;10(6):753-759. Doi: 10.1093/ejechocard/jep058.
90. Ancona R, Pinto SC, Caso P, di Salvo G, Severino S, D'Andrea A, *et al.* Two-dimensional atrial systolic strain imaging predicts atrial fibrillation at 4-year follow-up in asymptomatic rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocard.* 2013;26(3):270-277. Doi: 10.1016/j.echo.2012.11.016.
91. Nikdoust F, Sadeghian H, Lotfi-Tokaldany M. Regional quantification of left atrial early diastolic strain in two groups of patients with mitral stenosis: normal sinus rhythm vs atrial fibrillation. *Echocardiography.* 2016;33(12):1818-1822. Doi: 10.1111/echo.13360.
92. Chien CY, Chen CW, Lin TK, Lin JW, Li YD, Chen CH, *et al.* Atrial deformation correlated with functional capacity in mitral stenosis patients. *Echocardiography.* 2018;35(2):190-195. Doi: 10.1111/echo.13770.
93. Mahfouz RA, Gouda M, Abdelhamed M. Relation between left atrial strain and exercise tolerance in patients with mild mitral stenosis: An insight from 2D speckle-tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2020;37(9):1406-1412. Doi: 10.1111/echo.14818.
94. Vríz O., Blassy B., Almozal A., Almohammadi SM., Galzerano D., Alfahaid A., *et al.* Left atrial strain can predict right ventricular impairment and development of atrial fibrillation in patients with severe mitral stenosis better than transmitral gradients. *Eur Heart Cardiovasc Imag.* 2021;22(Suppl. 10):i79.

95. Kaur V, Manouras A, Venkateshvaran A. Association of atrial strain ratio with invasive pulmonary hemodynamics in rheumatic mitral stenosis. *Echocardiography: Valve Disease*. Published online May 25, 2021. Available from: [https://academic.oup.com/ehjcmaging/article/22/Supplement\\_1/jeaa356.062/6131059](https://academic.oup.com/ehjcmaging/article/22/Supplement_1/jeaa356.062/6131059).
96. Verma A, Mandal S, Mandal S, Singh S, Chattopadhyay S, Pramanick AB. Left atrial strain imaging in mitral stenosis patients as a predictor of left atrial appendageal thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 May;77(18\_Suppl.1):1425. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(21\)02783-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(21)02783-2).
97. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe M, *et al*. atrial fibrillation burden: moving beyond atrial fibrillation as a binary entity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20): e623-e644. Doi: 10.1161.
98. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland Jr. JC, *et al*. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *Circulation*. 2014;130(23):e199-e267. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000041.
99. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, *et al*. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy. An ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2156-2161. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.076.
100. Stramba-Badiale M. Atrial fibrillation subtypes, risk of stroke, and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2008;29(7):840-842. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm594.
101. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, *et al*. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159(3):331-339. Doi: 10.1016/j.ahj.2009.07.035.
102. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, *et al*. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation- Thrombolysis in myocardial infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*. 2010;160(4). Doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.042.
103. The Executive Steering Committee on behalf of the RASIA DN. Rivaroxaban - Once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: Rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159(3):340-347.e1. Doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.025.
104. Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, Takagi D, Unoki T, Ishii M, *et al*. Incidence of stroke or systemic embolism in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation: The fushimi atrial fibrillation registry. *Stroke*. 2015;46(12):3354-3361. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010947.
105. Koga M, Yoshimura S, Hasegawa Y, Shibuya S, Ito Y, Matsuoka H, *et al*. Higher risk of ischemic events in secondary prevention for patients with persistent than those with paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke*. 2016;47(10):2582-2588. Doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013746.

106. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, *et al.* The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1591-1602. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw007.
107. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, *et al.* Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: Results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J.* 2015;36(5):288-296. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu359.
108. Turakhia MP, Ziegler PD, Schmitt SK, Chang Y, Fan J, Than CT, *et al.* Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1040-1047. Doi: 10.1161/CIRCEP.114.003057.
109. Shanmugam N, Boerdlein A, Proff J, Ong P, Valencia O, Maier SKG, *et al.* Detection of atrial high-rate events by continuous Home Monitoring: Clinical significance in the heart failure cardiac resynchronization therapy population. *Europace.* 2012;14(2):230-237. Doi: 10.1093/europace/eur293.
110. Lip GYH, Lane D, van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006;37(9):2294-2300. Doi: 10.1161/01.STR.0000236840.00467.84.
111. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani GW, McManus DD, Lubitz SA, *et al.* Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: Temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation.* 2016;133(5):484-492. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.
112. Pandey A, Kim S, Moore C, Thomas K, Gersh B, Allen LA, *et al.* Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *JACC Heart Fail.* 2017;5(1):44-52. Doi: 10.1016/j.jchf.2016.09.016.
113. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neil J, *et al.* Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4):632-639. Doi: 10.1161/CIRCEP.112.970749.
114. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, *et al.* Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: The atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Int Med, Am Med Assoc;* 2013;173:29-35. Doi: 10.1001/2013.jamainternmed.744.
115. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, *et al.* Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2011 May 25;305(20):2080-7. Doi: 10.1001/jama.2011.659. PMID: 21610240; PMCID: PMC3105776.
116. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001 May 9;285(18):2370-5. Doi: 10.1001/jama.285.18.2370. PMID: 11343485.

117. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, *et al.* Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocard.* 2005;18(12):1440-1463. Doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
118. Badano LP, Kolas 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/jev042.
119. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, *et al.* EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(4):355-383. Doi: 10.1093/ehjci/jev354.