

Volume Atrial Esquerdo como Índice de Função Diastólica

Left Atrial Volume as an Index of Diastolic Function

Antônio Carlos Sobral Sousa

Universidade Federal de Sergipe e Hospital São Lucas de Aracajú - Aracajú, SE

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) constitui uma das principais causas de morte e internações hospitalares em nosso meio, segundo dados do Datasus¹. Essa síndrome clínica é progressiva e caracterizada por adaptações cardíacas e sistêmicas complexas que variam ao longo da evolução da doença².

Verificou-se, todavia, que em aproximadamente 30% a 50% dos indivíduos que desenvolvem ICC a função sistólica, estimada pela fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE), apresenta-se normal ou relativamente normal³. Portanto, a razão da descompensação cardíaca desses pacientes é a disfunção diastólica do VE, justificando o termo “insuficiência cardíaca diastólica”⁴.

Ainda se conhece pouco sobre a história natural dessa doença, particularmente no que se refere aos mecanismos causadores de morte nos pacientes afetados⁵, embora seja reconhecida sua prevalência em certas populações como idosos e mulheres, e que usualmente antecede a disfunção sistólica na maioria das afecções cardíacas, inclusive na miocardiopatia chagásica⁶⁻⁹.

Existem poucas publicações concernentes à incidência de ICC em portadores de disfunção diastólica evidenciada pela ecocardiografia Doppler. Foi demonstrado, numa população de indivíduos maiores de 65 anos sem evidências clínicas de doença cardíaca, que a detecção desse tipo de disfunção através da ecocardiografia Doppler tem valor preditivo para o desenvolvimento de ICC em 11% a 15%, num período de cinco anos¹⁰.

DIÁSTOLE E TIPOS DE DISFUNÇÃO DIASTÓLICA

Na conceituação clínica mais usualmente empregada¹¹, a fase diastólica do ciclo cardíaco, inicia-se com o fechamento das valvas semilunares, compreende a maior parte do relaxamento ventricular ativo, com os períodos de relaxamento isovolumétrico e de enchimento ventricular rápido, assim como a diástase ou enchimento passivo e, finalmente, o período que envolve a contração atrial. A ilustração gráfica desse conceito pode ser apreciada na figura 1.

Apesar de inúmeros fatores independentes afetarem as propriedades diastólicas do VE, suas ações convergem

para o gradiente de pressão transmitral que, em última análise, é o determinante físico do enchimento ventricular esquerdo¹².

No período de relaxamento isovolumétrico, o VE comporta-se como uma câmara isolada, uma vez que as valvas aórtica e mitral encontram-se fechadas; portanto, o seu volume não se modifica enquanto se registra queda progressiva da pressão intracavitária. O relaxamento do coração também é o determinante fundamental do enchimento ventricular rápido, que decorre da abertura da valva mitral conseqüente à queda da pressão no interior do VE, abaixo da verificada no átrio esquerdo (AE)¹³. Trata-se de um processo dependente de energia, que corresponde à seqüestração ativa, contragradiente, do íon cálcio liberado da troponina durante a ativação contrátil¹⁴.

O enchimento ventricular rápido que, em circunstâncias normais, é responsável por 80% do enchimento ventricular, deve-se ainda à pressão no átrio esquerdo no momento da abertura da valva mitral (pré-carga) e ao recolhimento elástico (sucção) do VE. Esse fenômeno ocorre porque as fibras musculares encurtadas no final da sístole, juntamente com a matriz colágena, funcionam como uma mola comprimida para gerar forças de recolhimento na fase inicial da diástole¹⁴, proporcionando queda da pressão do VE, a despeito do progressivo incremento do seu volume. O esvaziamento do AE proporciona a equalização manométrica entre as câmaras esquerdas, constituindo-se a fase de diástase.

Nessa fase, que é influenciada pela complacência (relação pressão/volume) do VE, o enchimento ventricular decorre, basicamente, do fluxo venoso pulmonar, uma vez que o AE se comporta como um “conduto passivo”, possibilitando a passagem direta do sangue das veias pulmonares até o VE¹⁵. A contração atrial, que acontece no final do período diastólico, contribui para 15% a 20% do enchimento ventricular, em pessoas normais¹⁶, e depende de interações do VE com o pericárdio e com o ventrículo direito (VD), do sincronismo atrioventricular (intervalo PR do eletrocardiograma), do ritmo cardíaco (perda da contração atrial na presença de arritmias como a fibrilação atrial) e das pressões no AE e VE^{14,17,18}.

O VE normal deve ser capaz de acomodar um volume significativo de sangue sem provocar elevação na pressão diastólica. Desse modo, a proporção do enchimento

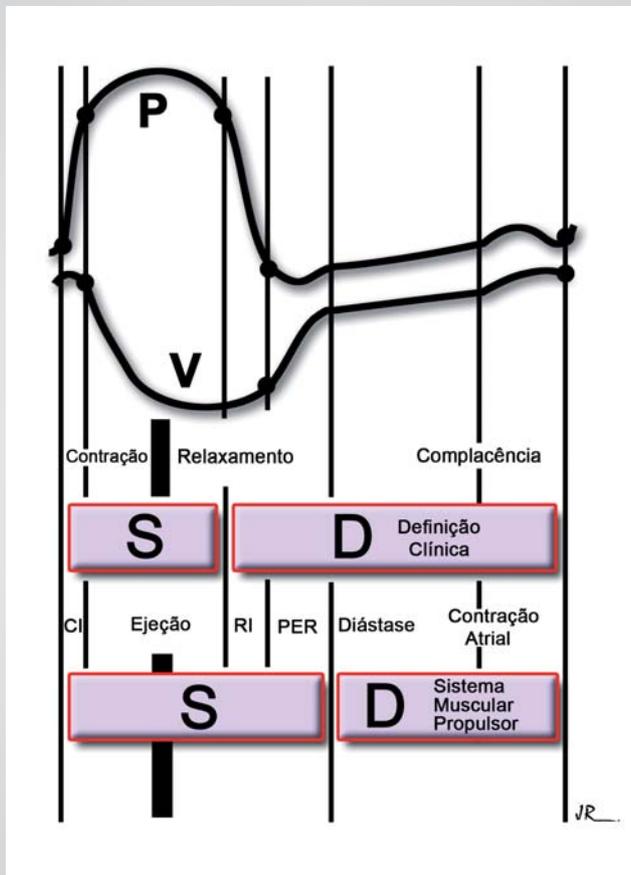


Fig. 1 - Ciclo cardíaco dividido em períodos temporais correspondentes à definição clínica e à concepção do coração como sistema muscular-propulsor, dos eventos sistólico (S) e diastólico (D); P - curva de pressão ventricular; V - curva de volume ventricular; CI - contração isovolumétrica; RI - relaxamento isovolumétrico; PER - período de enchimento ventricular rápido. Observar que, na concepção mecânica do coração, a sístole engloba não somente as fases de contração e ejeção, como abrange todo o período de relaxamento ativo, incluindo, também, o enchimento ventricular rápido. Adaptado de Marin-Neto e Sousa (1988).

ventricular durante as fases inicial e final da diástole é dependente do relaxamento miocárdico, do recolhimento elástico, da complacência do VE e da pressão do AE, que derivam da interação entre o processo de enfermidade cardíaca e a volemia¹⁴.

Muitos pacientes com ICC e função sistólica preservada têm, predominantemente, mecanismos diastólicos que determinam os sintomas de dispnéia e fadiga. Nesses indivíduos, o VE não é dilatado e contrai normalmente, entretanto a função diastólica é comprometida¹⁹. Na insuficiência cardíaca diastólica, o VE tem complacência diminuída e é incapaz de encher adequadamente com pressões normais. Essa condição resulta na redução do volume diastólico final, que causa queda no volume sistólico e sintomas de baixo débito cardíaco, e/ou elevação da pressão diastólica final que, por sua vez, determina o surgimento de sintomas de congestão pulmonar²⁰. Assim, as características da ICC (inabilidade do coração em bombear sangue para manter as necessidades metabólicas teciduais, preservando as pressões de enchimento) podem decorrer, primariamente, por anormalidades lusitrópicas⁹.

Existem três tipos básicos de disfunção diastólica:

a) aumento da rigidez ventricular, comum na doença isquêmica do coração, no idoso, na amiloidose cardíaca e na endomiocardiopatia; b) hipertrofia ventricular, cujo principal responsável é a HAS; c) interferências mecânicas, causadas pela estenose mitral, mixoma de AE, pericardite constrictiva e tamponamento cardíaco¹⁹.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

Parte da dificuldade em se estudar a função diastólica do VE deve-se ao fato de que os seus principais determinantes (o relaxamento e a complacência) atuam em diferentes fases da diástole, com sobreposição no tempo de ação. Além de sofrerem interação mútua, são, também, influenciados, conforme exposto acima, pela função sistólica do VE, pela frequência cardíaca (FC) e pelo sistema de condução cardíaco.

A análise do padrão de enchimento ventricular promove informações valiosas sobre o desempenho diastólico do VE. Historicamente, o estudo hemodinâmico através do cateterismo cardíaco tem sido o padrão de referência para a aquisição dessas informações²¹. Todavia, seu caráter invasivo torna essa metodologia inviável para a prática clínica rotineira. Avaliações da função diastólica

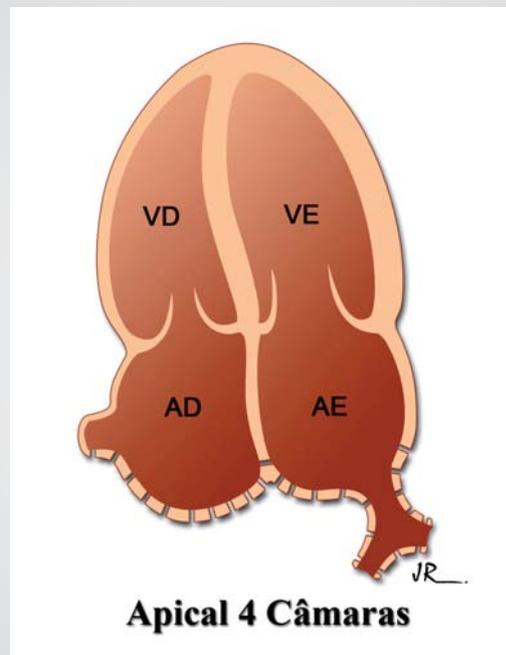


Fig. 2 - Representação esquemática do ecocardiograma bidimensional obtido na posição apical de 4 câmaras. Note que no período diastólico, com a valva mitral aberta, o átrio esquerdo fica diretamente exposto às pressões de enchimento da câmara ventricular esquerda.

podem, também, ser obtidas, de forma não-invasiva, pela determinação do volume ou dimensões do VE durante o ciclo cardíaco, pela angiografia radioisotópica²², ou mediante a ecocardiografia Doppler^{12,23}.

O emprego da ecocardiografia Doppler na avaliação da função diastólica iniciou-se na década de 1970 com Gibson & Brown²⁴, os quais desenvolveram método de análise da variação contínua da dimensão ventricular esquerda, utilizando um sistema computadorizado de aproveitamento de traçado ecocardiográfico. Em nosso meio, essa técnica foi padronizada por Marin-Neto e Sousa²⁵ e utilizada na demonstração da disfunção diastólica precoce da doença de Chagas⁶, mostrando-se reprodutível, porém laboriosa, o que de certa forma limita a sua utilização corriqueira.

VOLUME DO ÁTRIO ESQUERDO

Conforme visto anteriormente, alterações no relaxamento e na complacência do VE secundários a defeito na interação actina/miosina e aumento na deposição de colágeno ou das propriedades viscoelásticas do coração promovem elevação da PD_2VE e, conseqüentemente, elevação da pressão no AE para manter o enchimento ventricular²⁶. O aumento da tensão parietal leva à dilatação da câmara atrial, que, portanto, reflete a disfunção diastólica do VE^{27,28}. O AE se comporta como um reservatório durante a sístole ventricular, como um conduto que permite a passagem do sangue procedente das veias pulmonares para o VE no início da diástole e como uma câmara contrátil, ativa, no final da diástole.

Durante o período diastólico, essa câmara atrial está diretamente exposta às pressões do VE, através da valva mitral aberta²⁸, conforme ilustrado na figura 2. Portanto, o tamanho do AE sofre grande influência dos mesmos fatores que determinam o enchimento ventricular²⁶, constituindo-se, desse modo, em um parâmetro estável que reflete a duração e a severidade da disfunção lusitropica²⁹. Por essa razão, tem sido considerado que a dimensão do AE é um potente preditor de eventos adversos em várias situações clínicas, a saber: a) acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico³⁰; b) fibrilação atrial (FA) crônica³¹; c) falência ventricular esquerda³²; d) regurgitação mitral³³ e e) disfunção diastólica²⁹.

Os métodos corriqueiramente disponíveis para a determinação do tamanho do AE, mediante a ecocardiografia Doppler, são a medida da dimensão ântero-posterior obtida na projeção paraesternal em eixo maior e cálculo do volume utilizando, também, as projeções apicais em duas ou quatro câmaras³⁴. A medida uniplanar da dimensão ântero-posterior tem acurácia reduzida e baixa reprodutibilidade, para a quantificação da dimensão atrial esquerda, em virtude de limitações técnicas, tais como a angulação do feixe de ultra-som, a geometria irregular do AE e pelo fato de que o crescimento dessa câmara não é uniforme em razão da limitação física imposta pelo esterno e pela coluna vertebral³⁵.

Isso pode, em parte, explicar os resultados conflitantes descritos na literatura especializada quando o tamanho do AE avaliado pela dimensão ântero-posterior é utilizado, como variável, para estabelecer prognóstico em certas situações clínicas; em portadores de FA crônica, que

participaram do estudo AFASAK³⁶, a dimensão ântero-posterior não teve valor em prever tromboembolismo, enquanto em outra investigação (SPAF)³⁷, utilizando população semelhante, essa variável foi o melhor preditor de AVC.

Por sua vez, o volume do AE (VAE) geralmente pode ser obtido de várias maneiras: a) método do cubo³⁸, segundo o qual a câmara atrial tem um formato esférico, através da seguinte fórmula: $AE = 4/3 \pi \times (\text{dimensão ântero-posterior}/2)^3$; b) método elipsóide³⁹, assumindo forma elíptica do AE, mediante a fórmula: $4/3 \pi \times \text{dimensão ântero-posterior}/2 \times \text{comprimento}/2 \times \text{dimensão médio-lateral}/2$, em que o comprimento é a distância entre o ponto de coaptação das cúspides da valva mitral e a parede superior do AE e dimensão médio-lateral é a dimensão transversa, obtidos na posição apical de quatro câmaras. Todos os cálculos devem ser realizados ao final da sístole; c) método biplanar área-comprimento⁴⁰, usando a fórmula: $0,85 \times \text{área em 4 câmaras} \times \text{área em 2 câmaras/eixo perpendicular}$, na qual as áreas são obtidas nas posições apicais, excluindo-se o apêndice atrial esquerdo e a confluência das veias pulmonares; o comprimento perpendicular é medido entre o plano do anel da VM e a porção superior do AE; d) método dos discos de Simpson uniplanar ou biplanar⁴¹, no qual o operador procede ao traçado do endocárdio atrial esquerdo nas projeções apicais em 2 e 4 câmaras, conforme exemplificado na figura 3.

As metodologias de medidas do VAE que melhor se aplicam à prática clínica são as que utilizam a técnica

de Simpson, quer seja uniplanar³⁴ ou biplanar⁴². Lester e cols.³⁴ observaram que a técnica uniplanar, derivada da posição apical em 4 câmaras, representa medida acurada do verdadeiro tamanho do AE. Segundo Schiller & Foster⁴³, o volume do AE, normalizado para a superfície corporal, é um índice da dimensão atrial esquerda que parece ser melhor indicador do verdadeiro tamanho dessa cavidade, e concluíram, com base em experiência pessoal, que o valor normal para o índice de volume do AE, em ambos os sexos, é de 21 ml/m², sendo 32 ml/m² o limite superior de normalidade (com intervalo de confiança de 90% do percentil 95). O método de Simpson para obtenção do VAE já foi validado em estudos clínicos, utilizando-se técnica de angiografia biplanar⁴⁴ e de cinetomografia computadorizada⁴⁵. Mais recentemente, Khankirawatana e cols.⁴², comparando vários modos de aferição do volume do AE, demonstraram, também, a grande acurácia da técnica de Simpson.

Alguns estudos^{46,47} reportaram que o tamanho do AE naturalmente aumentaria com a idade. Essas observações ganham reforço com a constatação de que 70% dos pacientes com FA apresentam mais de 65 anos de idade⁴⁸. Assim, a senescência pode proporcionar alterações que culminariam com a dilatação e a disfunção do AE, aumentando, assim, a predisposição para arritmias atriais⁴⁹. Entretanto, nesses estudos foram utilizados parâmetros derivados do modo-M para a avaliação da dimensão atrial, técnica que, de modo comprovado, é geometricamente menos rigorosa. Thomas e cols.⁵⁰ não encontraram variações significativas no VAE produzidas

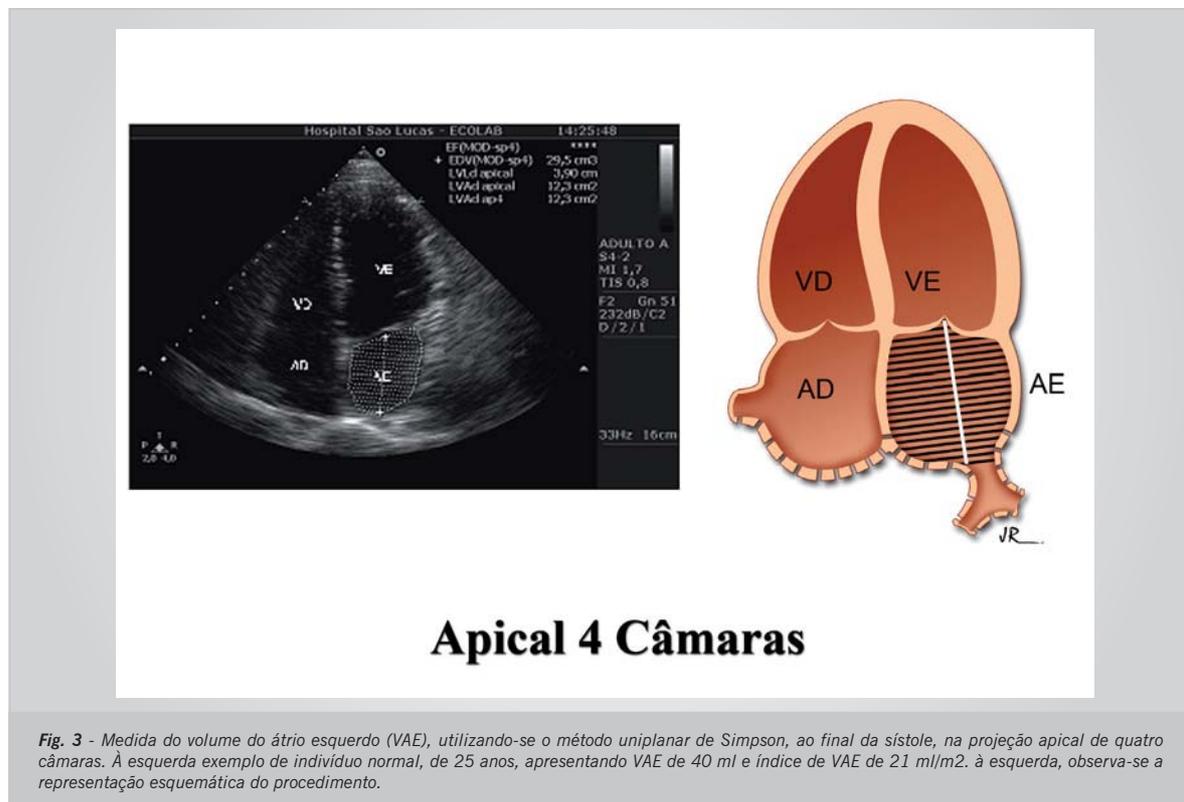


Fig. 3 - Medida do volume do átrio esquerdo (VAE), utilizando-se o método uniplanar de Simpson, ao final da sístole, na projeção apical de quatro câmaras. À esquerda exemplo de indivíduo normal, de 25 anos, apresentando VAE de 40 ml e índice de VAE de 21 ml/m². À esquerda, observa-se a representação esquemática do procedimento.

pelo envelhecimento, mediante o método de Simpson, sugerindo, portanto, que a constatação de aumento do AE traduz manifestação patológica, e não um processo fisiológico de envelhecimento. Ainda nessa investigação, os autores constataram que, para compensar a diminuição do enchimento ventricular que ocorre nas fases iniciais da diástole (dependentes do relaxamento), o idoso aumenta o volume de esvaziamento ativo (contração atrial), de modo que o volume total de esvaziamento permanece inalterado. O aumento da velocidade da onda A do fluxograma mitral, observado nos idosos (vide abaixo), reflete esse fenômeno.

O VAE tem sido considerado índice independente de variações agudas de pré-carga e, portanto, proporciona avaliação mais acurada da disfunção ventricular^{18,34}. Todavia, Barberato e cols.⁵¹, em publicação recente, demonstraram pela primeira vez que o índice de volume do AE é afetado por modificações agudas da pré-carga, utilizando um modelo clínico de variação de volume oferecido pela hemodiálise. Vale ressaltar, entretanto, que essa dependência da pré-carga observada foi menor do que a sofrida pelos índices derivados do Doppler.

Vários estudos clínicos têm atestado a utilidade do VAE no prognóstico de diversas patologias. Tsang e cols.⁵², avaliando um grupo de pacientes sem história de valvopatias, demonstraram que essa variável traduz uma sensível expressão morfofisiológica do grau de disfunção diastólica do VE e, ainda, se constitui em útil marcador de risco cardiovascular. Cioffi e cols.⁵³, estudando a relação entre a geometria ventricular esquerda e a dimensão do AE em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, constataram que a hipertrofia concêntrica do VE se associa a maior VAE, traduzindo, portanto, maior grau de comprometimento da função diastólica, avaliada, também, pelo fluxograma mitral, do que a hipertrofia excêntrica. Nesse estudo, o grau de incremento da câmara atrial se correlacionou, similarmente, com a massa do VE, nos dois padrões de geometria ventricular. O mesmo grupo, em publicação anterior, havia demonstrado, todavia, que, em portadores de doença valvar aórtica crônica, o aumento volumétrico do AE está diretamente associado à massa do VE, no contexto da geometria concêntrica.

Tem sido revelado, também, o seu valor como preditor de FA. Tsang e cols.⁵⁴, estudando uma população de idosos, de ambos os sexos, que se encontravam, no início da investigação, em ritmo sinusal e sem doenças cardíacas significativas, observaram que um aumento de 30% do VAE se acompanhava de incremento de 43% no risco de apresentar FA. Os autores verificaram,

ainda, que o valor preditivo dessa variável para o surgimento de FA em idosos aparentemente saudáveis é superior ao obtido mediante a combinação de fatores clínicos e medida do AE ao modo-M. Moller e cols.⁵⁵ concluíram que o índice de VAE é um robusto preditor de mortalidade precoce após infarto agudo do miocárdio e que também adicionava informações prognósticas aos parâmetros clínicos e às medidas convencionais de função sistólica e diastólica do VE. Nessa investigação foi ainda observado que quando esse índice se encontrava normal, o prognóstico do paciente era favorável, mesmo que a sua função sistólica estivesse comprometida. Beinart e cols.⁵⁶ observaram, em população semelhante, que esse índice, obtido nas primeiras 48 horas da admissão, é também um preditor independente de mortalidade tardia, incorporando informações adicionais às obtidas clínicas e ecocardiográficas. Recentemente, Sabharwal e cols.⁵⁷ relataram que, na miocardiopatia isquêmica ($FE \leq 0,40$), o VAE foi fator independente em prever mortalidade, dentre vários parâmetros clínicos e ecocardiográficos avaliados, resultados análogos aos descritos anteriormente por Rossi e cols.⁵⁸, em portadores de miocardiopatia dilatada.

Estudando uma população de idosos, Barnes e cols.⁵⁹ demonstraram a importância do VAE como preditor independente do primeiro AVC isquêmico e de morte, em indivíduos sem FA prévia. Apesar de ser atrativa a concepção de que o aumento da dimensão do AE propiciaria maior aparecimento de FA e, conseqüentemente, maior incidência de AVC, os investigadores especulam a existência de outro mecanismo para explicar tal associação, já que apenas 15% de todos os acidentes isquêmicos cerebrais são atribuídos à FA⁶⁰. Em estudo populacional, recentemente publicado, Prichett e cols.⁶¹ verificaram que a disfunção diastólica está associada ao aumento do índice de VAE, independentemente da presença de doença cardiovascular, de disfunção sistólica do VE e de hipertrofia ventricular, e, ainda, que esse índice é um indicador fidedigno da presença de disfunção lusitropica de grau importante.

CONCLUSÕES

A avaliação do VAE, mediante a ecocardiografia Doppler, se constitui em índice sensível que expressa a severidade da disfunção diastólica do VE, além de fornecer informações prognósticas em diversas cardiopatias. Aos poucos essa metodologia vai se incorporando à prática cotidiana, graças à sua relativa facilidade técnica e ao potencial de informações relevantes que podem gerar, facilitando o manuseio dos pacientes que a utilizam.

REFERÊNCIAS

1. DATASUS. Departamento de informática do SUS. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>.
2. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
3. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 1097-105.
4. Zile MR, Baicu CR, Gaasch WH. Diastolic heart failure. Abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953-9.
5. Redfield MM. Understanding "diastolic" heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 1930-1.
6. Sousa ACS, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Jr L, Amorim DS, Barreto-Martins LE. Disfunção sistólica e diastólica nas formas indeterminada, digestiva e cardíaca crônica da moléstia de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1988; 50: 293-9.
7. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-55.
8. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R. outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function: the cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137: 631-9.
9. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004; 55: 373-94.
10. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shermanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1042-8.
11. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 318-25.
12. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin* 2000; 18: 513-46.
13. Grossman W, McLaurin LP. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Int Med* 1976; 84: 316-26.
14. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO & Braunwald E. (ed.) *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7 th Edition. s. 1.*: Elsevier Saunders; 2005: 457-89.
15. Gilbert JC, Glantz SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relations. *Circ Res* 1989; 64: 827.
16. Mirsky I, Pasipoularides A. Clinical assessment of diastolic function. *Prog Card Dis* 1990; 32: 291.
17. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Douglas OS. Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 221-5.
18. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 459-67.
19. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO & Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7 th Edition.* Elsevier Saunders; 2005: 509-38.
20. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1557-64.
21. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-21.
22. Bonow RO. Radionuclide angiographic evaluation of left ventricular diastolic function. *Circulation* 1991; 84: 1208.
23. Sousa ACS. Novos métodos de avaliação da função diastólica. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 2001; 3: 13-28.
24. Gibson DG, Brown, D. Measurement of instantaneous left ventricular dimension and filling rate in man, using echocardiography. *Br Heart J* 1973; 35: 1141.
25. Marin-Neto JA, Sousa ACS. Avaliação do desempenho diastólico do ventrículo esquerdo mediante técnica ecocardiográfica computadorizada. *Arq Bras Cardiol* 1988; 50: 141-4.
26. Basnight MA, Gonzalez MS, Kershenovich SC, Appleton CP. Pulmonary venous flow velocity: relation to hemodynamics, mitral flow velocity and left atrial volume, and ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4: 547-58.
27. Greenberg BH, Chatterjee K, Parmley W, Werner J, Holly A. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J* 1979; 98: 742-51.
28. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1972-82.
29. Simek CL, Feldman MD, Haber HL. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 37-47.
30. Benjamin EJ, D'Agostinho RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 92: 835-41.
31. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89: 724-30.
32. Modena MG, Muia N, Sgura FA. Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *Clin Cardiol* 1997; 20: 553-60.
33. Pizzarello RA, Turnier J, Padhmanabhan VT. Left atrial size, pressure, and V wave height in patients with isolated, severe, pure mitral regurgitation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1984; 10: 445-54.
34. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999; 84: 829-32.
35. Wade M, Chandraratana P, Ried C. Accuracy of nondirected and directed M-mode echocardiography as an estimate of left atrial size. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1208-11.
36. Petersen P, Kastrup J, Larsen SH. Risk factors for thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 819-21.
37. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. II: echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
38. Schabelman S, Schiller NB, Silverman NH. Left atrial volume estimation by two-dimensional echocardiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1981; 7: 165-78.
39. Weyman AE. Left ventricular inflow tract II: the left atrium, pulmonary veins, and coronary sinus. In: Weyman AE, ed. *Principles and Practice of Echocardiography. 2nd Ed.* Philadelphia (Pa): Lea & Febiger; 1994: 471-97.
40. Ren J-F, Kotler MN, DePace NL, Mintz GS, Kimbiris D, Kalman P, Ross J. Two-dimensional echocardiographic determination of left atrial emptying volume: a noninvasive index in quantifying the degree of nonrheumatic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 729-36.
41. Gutman J, Wang Y, Wahr D, Schiller N. Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1983; 51: 336-40.
42. Khankirawatana B, Khankirawatana RN, Porter T. How should left atrial size be reported? Comparative assessment with use of multiple echocardiographic methods. *Am Heart J* 2004; 147: 369-74.

43. Schiller N, Foster E. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart* 1996; 75 (suppl 6): 17-26.
44. Bartunek J, Vantrimpont PJ, De-Bruyne B. Left atrial-volume determination by echocardiography: validation by biplane angiography in the setting of balloon valvoplasty. *Int J Card Imaging* 1994; 10: 263-8.
45. Kircher B, Abbott JA, Pau S, et al. Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Heart J* 1991; 121: 864-71.
46. Gardin JM, Henry WL, Savage DD, Ware JH, Burn C, Borer JS. Echocardiographic measurements in normal subjects: evaluation of an adult population without clinically apparent heart disease. *J Clin Ultrasound* 1979; 7: 439.
47. Triposkiadis F, Tentolouris K, Androulakis A. Left atrial mechanical function in the health elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volumes and transmitral flow velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 801-9.
48. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM D', Agostinho RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
49. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, Hillege H, Lie KI. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1666-72.
50. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DYC, Schiller NB, Ross DL. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging; is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1630-5.
51. Barberato SH, Mantilla DEV, Misocami M, Gonçalves SM, Bignelli AT, Riella MC, Pecoits-Filho R. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1208-10.
52. Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1284-9.
53. Cioffi G, Mureddu GF, Stefanelli C, Simine G. Relationship between left ventricular geometry and left atrial size and function in patients with systemic hypertension. *J hypertens* 2004; 22: 1589-96.
54. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB. 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: 1636-44.
55. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright S, Park SW, Bailey KR, Pellika PA. Left atrial volume. A powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2207-12.
56. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, Matetzky S, Behar S, Eldar M, Feinberg MS. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 327-34.
57. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volumes as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 760-3.
58. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, Enriquez-Sarano M. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1425-30.
59. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JA, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, Petty GW, Wiebers DO, Tsang TSM. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1008-14.
60. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Tex.
61. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 87-92.