

Função do Átrio Esquerdo na Miocardiopatia Chagásica

Function of the Left Atrium in the Chagas' Cardiomyopathy

Maria do Carmo Pereira Nunes, Márcia de Melo Barbosa, Édson Siqueira da Rocha, Manoel Otávio da Costa Rocha

Hospital Socor - Serviço de Ecocardiografia EcoCenter e Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte, MG

Objetivo

Estudar a função do átrio esquerdo em portadores de miocardiopatia dilatada de etiologia chagásica e correlacioná-la à função diastólica e à classe funcional.

Métodos

Estudados 75 portadores de miocardiopatia chagásica de julho de 1999 a maio de 2001, submetidos a exame clínico, eletrocardiograma e ecocardiograma transesofágico. A função do átrio esquerdo foi avaliada por meio das velocidades no apêndice atrial esquerdo e do reverso atrial na veia pulmonar. O grupo controle constou de 20 pacientes normais.

Resultados

A idade foi de 48 ± 13 anos e 69% eram homens. A maioria dos pacientes estava em classe funcional I e II (88%), em tratamento convencional para insuficiência cardíaca. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de $39 \pm 13\%$. Os indicadores de função diastólica associaram-se aos de função sistólica e à classe funcional. Os portadores de padrão pseudonormal ou restritivo de disfunção diastólica apresentavam maior diâmetro do átrio esquerdo, menores velocidades do fluxo no apêndice atrial esquerdo, e maior duração do reverso atrial. Não houve diferença entre os pacientes com padrão normal e relaxamento diastólico anormal em relação ao grupo controle.

Conclusão

A função atrial esquerda constitui um importante parâmetro na avaliação dos pacientes com miocardiopatia chagásica, e relaciona-se às funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo.

Palavras-chave

doença de Chagas, miocardiopatia, átrio esquerdo e ecocardiograma transesofágico

Objective

To study the function of the left atrium in carriers of dilated cardiomyopathy of chagasic etiology and relate it to the diastolic function and to the functional class.

Methods

We studied 75 chagasic with cardiomyopathy patients from July to 1999 to May to 2001, submitted to clinical exams, electrocardiogram and transesophageal echocardiogram. The left atrium function was assessed by means of the velocities in the left atrial appendix and the atrial reverse in the pulmonary vein. The control group consisted of 20 normal patients.

Results

The age was 48 ± 13 years old and 69% were men. Most of patients (88%) were in functional classes I and II, under a conventional treatment for cardiac insufficiency. The fraction of ejection of the left ventricle was $39 \pm 13\%$. The indicators of diastolic function associate to those of systolic function and the functional class. Patients with pseudonormal or restrictive pattern of diastolic dysfunction presented a larger diameter of the left atrium, lower flow velocities in the left atrial appendix and a longer duration of the atrial reverse. There was no difference among the patients with normal pattern and abnormal diastolic relaxation in relation to the control group.

Conclusion

The left atrial function is an important parameter in the assessment of patients with chagasic myocardial pathology and it is related to the systolic and diastolic functions of the left ventricle.

Key words

chagas' disease, cardiomyopathy, left atrium and transesophageal echocardiogram

O padrão de enchimento do ventrículo esquerdo propicia importantes informações clínicas e prognósticas em pacientes com insuficiência cardíaca¹⁻⁴. Entretanto, a função diastólica compreende uma seqüência complexa de eventos inter-relacionados e depende de vários fatores, como idade, freqüência cardíaca e função ventricular^{1,5-7}. A função atrial esquerda tem recebido menor atenção como possível determinante da dinâmica do enchimento ventricular, presumivelmente devido às dificuldades técnicas para se avaliar o tamanho e a função dessa câmara.

O ecodopplercardiograma constitui o principal instrumento para avaliação não-invasiva da função diastólica ventricular esquerda⁶⁻⁸. Múltiplos parâmetros empregados são influenciados pelas condições de carga e complacência ventricular, além das pressões de enchimento. A função do átrio esquerdo, influenciada diretamente pela pressão diastólica do ventrículo esquerdo, representa um marcador estável da duração e gravidade da disfunção diastólica, apresentando valor prognóstico⁴.

Na doença de Chagas, a disfunção diastólica pode ser precoce, precedendo o comprometimento sistólico⁹⁻¹³. Porém, seu padrão de enchimento ventricular esquerdo não tem sido sistematicamente estudado e relacionado com a função atrial esquerda, na fase avançada da cardiopatia chagásica. O presente estudo visa avaliar a função do átrio esquerdo em pacientes com miocardiopatia chagásica e verificar sua correlação com a função diastólica do ventrículo esquerdo e classe funcional.

Métodos

Foram estudados 75 pacientes, portadores de miocardiopatia dilatada chagásica, procedentes do Ambulatório de Referência em doença de Chagas do Hospital das Clínicas da UFMG, recrutados consecutivamente, no período de julho de 1999 a maio de 2001. Os exames ecocardiográficos foram realizados no EcoCenter - Hospital Socor, em Belo Horizonte.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de doença de Chagas e acometimento cardíaco definido ao ecocardiograma pela presença de dilatação do ventrículo esquerdo (diâmetro diastólico ≥ 55 mm ou 27 mm/m²) medido ao modo M, e fração de ejeção $\leq 55\%$, pelo método de Teichholz^{14,15} e excluídos aqueles com outras cardiopatias associadas, hipertensão arterial, diabetes mellitus, disfunção tireoidiana, doença pulmonar e alcoolismo, bem como os casos com fibrilação atrial ou marcapasso.

Todos os pacientes submeteram-se a exame clínico, visando determinar a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) e eletrocardiograma de 12 derivações.

Foram incluídos os 20 pacientes (controles), submetidos ao ecocardiograma transesofágico no nosso serviço. As indicações clínicas do exame foram variadas, sendo que não foram selecionados pacientes com evento isquêmico cerebral para pesquisa de fonte cardíaca de êmbolos. Apesar dos valores normais das velocidades no apêndice estarem estabelecidos, o objetivo foi selecionar um grupo controle para identificar valores normais das velocidades no nosso serviço, aferidas por um único examinador, e comparar essas medidas com às da literatura. Esses pacientes apresentavam ou não doenças diversas, mas que não cursavam com alterações do átrio esquerdo. Todos estavam em ritmo sinusal à monitorização eletrocardiográfica durante o ecocardiograma transesofágico, embora não tenha sido obtido o eletrocardiograma.

Os ecocardiogramas foram realizados por um único examinador logo após inclusão no estudo, utilizando-se aparelho Hewlett-Packard 5500, com transdutores de 2,5 e 3,5 Mhz e as medidas realizadas conforme técnica estabelecida^{16,17}.

Para estudo da função diastólica do ventrículo esquerdo, foram analisadas as velocidades do fluxo mitral e das veias pulmonares, além da medida do tempo de relaxamento isovolumétrico¹⁸. De acordo com essas medidas, o padrão de enchimento ventricular esquerdo foi classificado em: normal, relaxamento diastólico anormal (RDA), pseudonormal e restritivo, segundo a literatura⁵⁻⁷.

O ecocardiograma transesofágico foi realizado usando-se transdutor multiplano de 5 MHz - Hewlett-Packard, com obtenção de imagens seqüenciais padronizadas, seguindo a rotina do serviço¹⁹. A análise do fluxo das veias pulmonares foi realizada com o emprego do Doppler em cores, colocando a amostra de volume a 0,5 cm do orifício de entrada da veia pulmonar superior esquerda, com velocidade de 100 m/s²⁰ (fig. 1).

As velocidades no apêndice atrial esquerdo foram obtidas com o Doppler pulsátil, posicionando-se a amostra de volume em sua via de entrada a 1cm da cavidade atrial esquerda²¹. A velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo foi obtida pela medida do fluxo positivo que antecede o QRS do eletrocardiograma (após a contração atrial). A velocidade de enchimento foi medida pela velocidade máxima do fluxo negativo seguido (fig. 2). Ambas as medidas foram feitas em três ciclos cardíacos consecutivos, usando-se valores médios de três medidas.

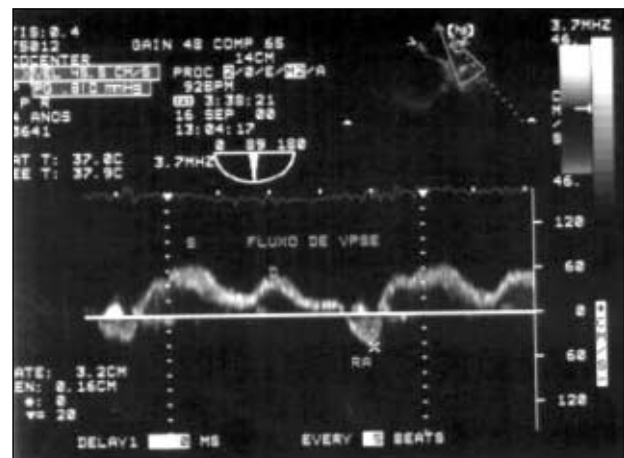


Fig. 1 - Fluxo de veia pulmonar superior esquerda obtido ao Doppler ecocardiograma transesofágico, evidenciando dois picos anterógrados (sistólico e diastólico), seguidos do reverso atrial. VPSE - veia pulmonar superior esquerda; S - pico sistólico; D - pico diastólico; RA - reverso atrial.

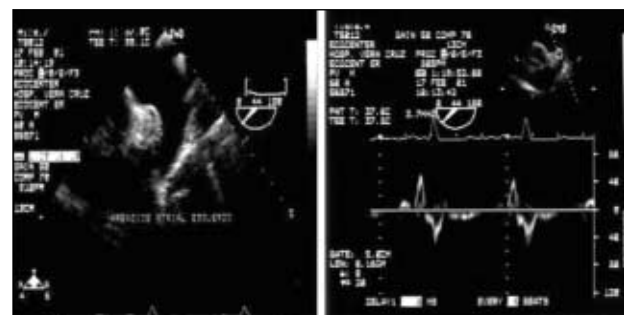


Fig. 2 - Apêndice atrial esquerdo e o registro de suas velocidades (padrão bifásico) ao ecocardiograma transesofágico.

A função do átrio esquerdo foi avaliada através das velocidades de enchimento (V1) e de ejeção (V2) do apêndice atrial esquerdo (AAE) e da velocidade de pico do fluxo reverso atrial na veia pulmonar.

Foram excluídos os pacientes com fibrilação atrial, marcapasso ou regurgitação mitral importante, definida subjetivamente pela avaliação da área do jato regurgitante em relação a área do átrio esquerdo pelo Doppler em cores.

As variáveis contínuas foram analisadas através de suas estatísticas descritivas e a diferença entre as médias foi comparada pelo teste *t* de Student, considerando-se as amostras independentes. Análise de variância (ANOVA) foi empregada, quando apropriada. As variáveis discretas e categóricas foram tabuladas por sua frequência absoluta e relativa. O teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para testar associação e/ou homogeneidade. A relação entre as variáveis clínicas e Doppler ecocardiográficas foi analisada pelo método de regressão linear simples.

Resultados

A idade média dos pacientes com miocardiopatia chagásica foi de 48±13 anos (26-73), sem diferença em relação ao grupo controle (52±15 anos). A proporção do sexo masculino foi de 69% nos chagásicos e 60% no controle. A maioria dos pacientes chagásicos estava em classe funcional I e II (tab. I).

História de tromboembolismo cerebral ocorreu em 14 (19%) pacientes. Estavam em uso de inibidor da ECA 70 pacientes, de amiodarona 29, de diuréticos 24, de anticoagulantes 13, de digital 10 e apenas 3 de beta-bloqueadores. Treze (18%) pacientes estavam usando anticoagulante oral.

As alterações eletrocardiográficas mais frequentes foram bloqueio do ramo direito (54%) e extra-sístoles ventriculares (53%). Bloqueio do ramo esquerdo ocorreu em 18% dos pacientes e ritmo de fibrilação atrial em 5%.

A média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de 39±13%. As medidas ao modo M encontram-se na tabela I.

A classificação dos pacientes conforme a função diastólica acha-se na figura 3. Os parâmetros empregados para avaliação da disfunção diastólica associaram-se aos da função sistólica e a classe funcional. Exceto pela velocidade máxima do fluxo reverso atrial, todos os outros parâmetros empregados para avaliação da função atrial esquerda foram diferentes nos pacientes com padrão pseudonormal e restritivo em relação aos demais (tab. II).

As velocidades máximas do reverso atrial nos pacientes com padrão pseudonormal e restritivo foram semelhantes, diferindo em sua duração.

Não houve diferença de V1 e V2 entre os pacientes com padrão normal e RDA e o grupo controle (p=0,21 e p=0,46). A velocidade do reverso atrial também foi semelhante entre os grupos.

As velocidades no AAE correlacionaram-se com o padrão de disfunção diastólica. Alterações das pressões de enchimento ventricular, como ocorridas nos casos com padrão pseudonormal ou restritivo, resultaram em velocidades mais baixas no AAE (fig. 3). O diâmetro do átrio esquerdo associou-se ao padrão de função diastólica (fig. 4).

Trombo dentro do AAE foi encontrado em quatro (5%) pacientes, e não se associou a tromboembolismo cerebral ou às velocidades do fluxo, embora velocidades baixas (V1 = 32,0 cm/s) tendessem a se associar a trombos (p=0,07). As velocidades do fluxo

no AAE correlacionaram-se negativamente (r=-0,7) com o diâmetro do AE (fig. 5).

Discussão

Vários métodos têm sido desenvolvidos para se estimar a função contrátil do átrio esquerdo. Em geral, são trabalhosos, deman-

Variáveis	Chagásicos	Controle
Dados clínicos		
Idade (anos)	47,8±13,1	53,3±15,7
Sexo masculino	52 (69%)	14 (70%)
Classe funcional (NYHA)		
I	26 (35%)	13 (65%)
II	40 (53%)	6 (30%)
III	5 (7%)	1 (5%)
IV	4 (5%)	0
FC (bpm)	67,4±12,9	74,5±17,6
PAS (mmHg)	111,7±16,1	148,7±18,3
PAD (mmHg)	74,1±11,3	100,6±12,3
Medidas		
VED (mm)	63,1±8,7	49,3±5,6
VES (mm)	50,7±11,3	31,5±5,9
FE (%)	39,5±12,7	66,4±7,1
FS (%)	20,2±7,5	34,5±4,7
AE (mm)	41,9±6,9	36,8±4,6

As variáveis estão dispostas em número (%) ou média ± DP. FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; VED - diâmetro diastólico do VE; VES - diâmetro sistólico do VE; FE - fração de ejeção; FS - fração de encurtamento; AE - átrio esquerdo.

Parâmetros	Controle ^δ	Normal/RDA	PN/Restritivo	p*
AE (mm)	36,8±4,6	37,8±3,8	45,9±66,4	p<0,00001
V1 (cm/s)	63,7±13,9	72,4±18,7	44,1±25,1	p<0,00001
V2 (cm/s)	58,0±10,9	60,6±14,4	42,6±20,3	p<0,0001
Reverso atrial				
Vmáx. (cm/s)	24,7±4,2	22,7±10,5	27,2±13,2	p=0,16
Duração (ms)	121,3±23,1	120,9±36,7	167,1±34,9	p<0,0001

*Grupo normal/RDA em relação ao PN/Restritivo; δ - Sem diferença com o grupo normal/RDA; RDA - relaxamento diastólico anormal; PN - pseudonormal; Vmáx - velocidade máxima do fluxo reverso atrial.

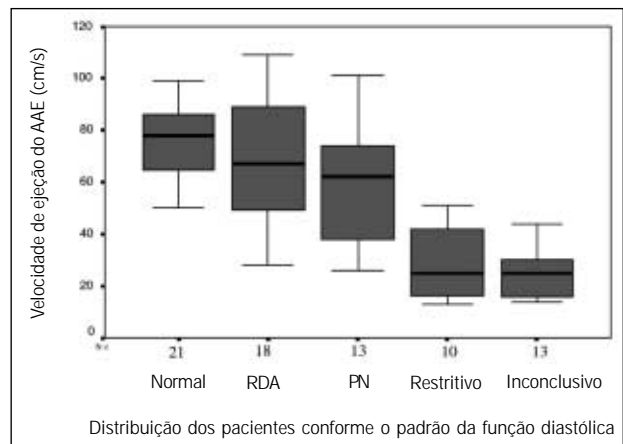


Fig. 3 - Associação entre a velocidade de ejeção do AAE e função diastólica ventricular esquerda nos pacientes com miocardiopatia chagásica. Normal (21 pacientes); RDA - Relaxamento diastólico anormal (18); PN - padrão pseudonormal (13); Restritivo (10) e inconclusivo (13).

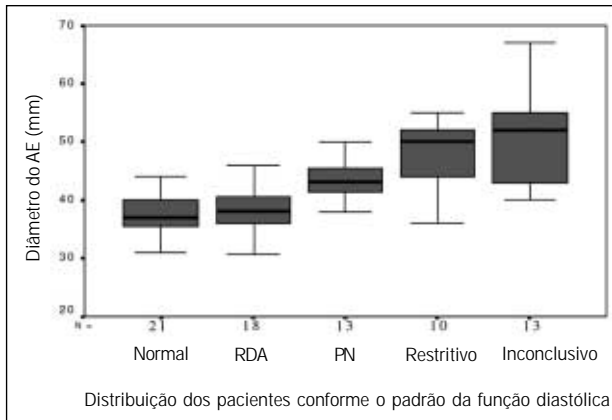


Fig. 4 - Associação entre o diâmetro do átrio esquerdo e função diastólica ventricular esquerda nos pacientes com miocardiopatia chagásica. Normal (21 pacientes); RDA - Relaxamento diastólico anormal (18); PN - padrão pseudonormal (13); Restritivo (10) e inconclusivo (13).

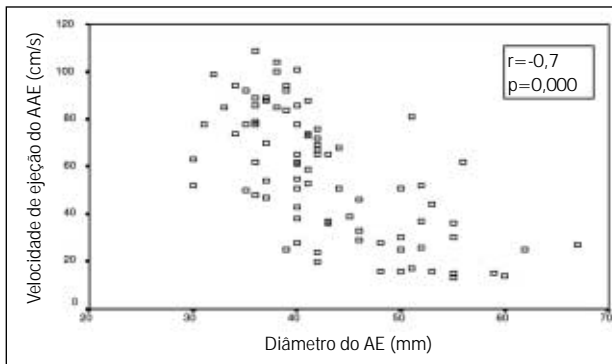


Fig. 5 - Correlação entre o diâmetro do AE e velocidade de ejeção do AAE.

dam tempo e não são usados na prática clínica. As velocidades no apêndice atrial esquerdo emergem como método aplicável, clinicamente, para se estimar a função atrial¹. Nosso objetivo foi estimar a função atrial esquerda por essa técnica e correlacionar aquela função com os padrões de disfunção diastólica na miocardiopatia dilatada chagásica.

Ao contrário do que ocorre na estenose mitral reumática, em pacientes com ritmo sinusal, não há associação clara entre diâmetro do átrio esquerdo e as velocidades no apêndice atrial^{22,23}. Nos pacientes com fibrilação atrial, o fluxo do apêndice é irregular, como demonstrado na literatura e, portanto, seus valores não foram mensurados no presente estudo²⁴⁻²⁹.

Os valores das velocidades no AAE, obtidos no nosso estudo, nos pacientes com função diastólica normal ou relaxamento diastólico anormal, estão dentro dos limites da normalidade, quando comparados ao grupo controle. O tamanho do átrio esquerdo correlacionou-se com essas velocidades. A dilatação atrial foi mais freqüente nos pacientes com intenso comprometimento da função contrátil ventricular esquerda, apresentando disfunção diastólica avançada e fração de ejeção deprimida, estando as alterações associadas à disfunção do AAE. Agmon e cols. consideram que a contratilidade do apêndice é afetada pela disfunção sistólica e/ou diastólica, primariamente, devido à elevação das pressões de enchimento ventricular²². Tripodskiadis e cols.³⁰, por outro lado, sugerem que exista uma miopatia atrial esquerda na miocardiopatia dilatada, que contribui para a depressão da função atrial, podendo preceder, desenvolver-se simultaneamente com o processo miopático ventricular, ou segui-lo.

lto e cols.³¹ salientam que a função do AAE melhora após o tratamento da insuficiência cardíaca e demonstraram correlação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e da velocidade de esvaziamento do apêndice atrial ($r=0,8$, $p<0,0005$).

O perfil do fluxo venoso pulmonar constitui outra estratégia correntemente empregada para estudo da função do átrio esquerdo. A análise do registro do reverso atrial pode ser limitada ao ecodopplercardiograma transtorácico, mesmo com a evolução dos transdutores³². O transesofágico permanece como uma estratégia útil, permitindo obtenção de um traçado nítido e medidas acuradas das velocidades do fluxo venoso pulmonar. Hoit e Gabel³³, em estudo experimental, demonstraram que o fluxo reverso durante a sístole atrial esteve ausente nos casos de disfunção atrial isolada ou combinada, e apresentou velocidade aumentada após disfunção ventricular esquerda isolada. Na miocardiopatia chagásica, a perda da sístole atrial efetiva pode causar a queda do débito cardíaco, podendo explicar as diferenças na evolução clínica dos pacientes e um prognóstico desfavorável.

O átrio esquerdo está diretamente exposto à pressão diastólica do ventrículo esquerdo. A sua dimensão é determinada, portanto, pelos mesmos fatores que influenciam o enchimento diastólico. É considerado um indicador mais estável, refletindo a duração e a gravidade da disfunção diastólica⁴. A elevação crônica da pressão atrial esquerda nos portadores de padrão restritivo de disfunção diastólica pode causar falência mecânica atrial, levando à diminuição da velocidade do reverso atrial, como ocorreu no presente estudo, sem diferença entre os pacientes com formas mais leves de acometimento da diástole⁷.

O aumento da dimensão do átrio esquerdo associa-se à doença cardiovascular e representa fator de risco para fibrilação atrial, acidente vascular cerebral e morte^{34,35}. Moller e cols.⁴ demonstraram que o aumento do volume atrial esquerdo foi um forte preditor de mortalidade após infarto agudo do miocárdio. O valor prognóstico persistiu após estratificação para preditores clínicos de eventos e para índices ecodopplercardiográficos convencionais de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Esses autores verificaram, ainda, a associação entre o volume e a dimensão do átrio esquerdo ($p<0,001$). No presente estudo, o volume do átrio esquerdo não foi analisado.

Em outro estudo, Tsang e cols.³⁶ mostraram que a dimensão do átrio esquerdo foi preditora de desenvolvimento de fibrilação atrial não-valvular. A disfunção diastólica crônica reflete a extensão das alterações no substrato atrial, predispondo a anormalidades eletrofisiológicas e desenvolvimento de arritmias. Esse mecanismo também pode contribuir para as complicações tromboembólicas, classicamente associadas à insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. Assim, os pacientes com padrão restritivo de disfunção diastólica apresentam maior predisposição para ocorrência de fibrilação atrial e eventos tromboembólicos. No entanto, no presente estudo, os pacientes com padrão restritivo não foram homogêneos em relação à função atrial. A velocidade do reverso atrial nesses pacientes variou de aumentada, sugerindo função atrial preservada e disfunção diastólica, a normal ou reduzida, na presença de disfunção atrial.

Concluindo, a função atrial esquerda constitui um importante parâmetro na avaliação dos pacientes com miocardiopatia chagásica, estando relacionada com as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo.

Referências

- Ito T, Suwa M, Otake Y et al. Left ventricular Doppler filling pattern in dilated cardiomyopathy: relation to hemodynamics and left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:18-25.
- Hansen A, Haass M, Zugck C et al. Prognostic value of doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1049-55.
- Kamel CS, Siqueira-Filho AG, Barreto LFM et al. Insuficiência cardíaca congestiva. Correlação entre a classe funcional e as funções sistólica e diastólica avaliadas pela ecocardiografia com Doppler. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76:127-31.
- Moller JE, Graham SH, Oh JK et al. Left atrial volume a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2207-12.
- Nishimura RA, Tajik J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: doppler echocardiography is the clinician's rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 8-18.
- Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas J et al. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1753-60.
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-75.
- Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK et al. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10: 271-91.
- Martínez OR, Guerra CH, Molina CA et al. Estudio de la función diastólica ventricular izquierda en pacientes con enfermedad de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1986; 47: 31-6.
- Sousa ACS, Marin-Neto JA, Maciel BC et al. Disfunção sistólica e diastólica nas formas indeterminada, digestiva e cardíaca crônica da moléstia de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1988; 50: 293-99.
- Maciel BC, Almeida Filho OC, Schmidt A et al. Função ventricular na moléstia de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1994; 4:144-51.
- Mady C, Ianni BM, Arteaga E et al. Capacidade funcional máxima e função diastólica em portadores de cardiomiopatia chagásica sem insuficiência cardíaca congestiva. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69:237-41.
- Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP et al. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the regional diastolic function in Chagas'disease. *Eur J Echocardiogr* 2001;2: 94-9.
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37:7-15.
- Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM et al. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol* 1984;54:596-99.
- Tajik AJ, Seward JB, Hagler DJ et al. Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image orientation, structure, identification and validation. *Mayo Clin Proc* 1978;53:271-303.
- Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J et al. Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-82.
- Rakowski H, Appleton C, Chan KL et al. Canadian consensus recommendations for de measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:736-60.
- Seward JB, Khandheria BK, Freeman WK et al. Multiplane transesophageal echocardiography: image orientation, examination technique, anatomic correlations, and clinical applications. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:523-51.
- Castello R, Pearson AC, Lenzen P et al. Evaluation of pulmonary venous flow by transesophageal echocardiography in subjects with a normal heart: comparison with transthoracic echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:65-71.
- Özer N, Tokgözoğlu L, Övünç K et al. Left atrial appendage function in patients with cardioembolic stroke in sinus rhythm and atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:661-65.
- Agmon Y, Khandheria B K, Gentile F et al. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1867-77.
- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I et al. Age-associated changes in left atrial appendage function: a population-based transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 117:163 A (abstract).
- Pozzoli M, Febo O, Torbicki A et al. Left atrial appendage dysfunction: a cause of thrombosis? Evidence by transesophageal echocardiography-Doppler studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4: 435-41.
- Fernández MAG, Torrecilla EG, Román DS et al. Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *Am Heart J* 1992; 124: 955-61.
- Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole M et al. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993; 24: 1015-19.
- Li YH, Lai LP, Shyu KG et al. Clinical implications of left atrial appendage function: its influence on thrombus formation. *Int J Cardiol* 1994; 43: 61-6.
- Yao S, Meisner JS, Factor SM et al. Assessment of left atrial appendage structure and function by transesophageal echocardiography: A Review. *Echocardiography* 1998; 15:243-53.
- Klein AL, Murray D, Grimm RA et al. Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:691-704.
- Triposkiadis F, Pitsavos C, Boudoulas H et al. Left atrial myopathy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1994; 128:308-15.
- Ito T, Suwa M, Kobashi A, Yagi H et al. Influence of altered loading conditions on left atrial appendage function in vivo. *Am J Cardiol* 1998;81:1056-59.
- Tabaca T, Thomas JD, Klein AL. Pulmonary venous flow by doppler echocardiography: revisited 12 years later. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1243-50.
- Hoit BD, Gabel M. Influence of left ventricular dysfunction on the role of atrial contraction. an echocardiographic-hemodynamic study in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1713-9.
- Benjamin EJ, Agostino RBD, Belanger AJ et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. the framingham heart study. *Circulation* 1995; 92:835-41.
- Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW et al. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1036-43.
- Tsang TSM, Gersh BG, Appleton CP 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; 40:1636-44.