

# Impacto da Ablação da Fibrilação Atrial na Pressão de Enchimento Ventricular Esquerdo e Remodelamento Atrial Esquerdo

*Impact of Atrial Fibrillation Ablation on Left Ventricular Filling Pressure and Left Atrial Remodeling*

Simone Nascimento dos Santos<sup>1,2</sup>, Benhur Davi Henz<sup>1</sup>, André Rodrigues Zanatta<sup>1</sup>, José Roberto Barreto<sup>1</sup>, Kelly Bianca Loureiro<sup>1</sup>, Clarissa Novakoski<sup>1</sup>, Marcus Vinícius Nascimento dos Santos<sup>1</sup>, Fabio F. Giuseppin<sup>1</sup>, Edna Maria Oliveira<sup>1</sup>, Luiz Roberto Leite<sup>1</sup>

Instituto Brasília de Arritmia<sup>1</sup> - Universidade de Brasília; Faculdade de Medicina (UnB)<sup>2</sup>, Brasília, DF - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) está associada a novos episódios de fibrilação atrial (FA), e a estimativa das pressões de enchimento do VE através da razão E/e' está relacionada a um pior prognóstico em pacientes com FA. Entretanto, não se sabe se a restauração do ritmo sinusal pode reverter este processo.

**Objetivo:** Avaliar o impacto da ablação da FA na estimativa da pressão de enchimento do VE.

**Métodos:** Um total de 141 pacientes foi submetido à ablação por radiofrequência (RF) para o tratamento da FA refratária a drogas. Foi realizado ecocardiograma transtorácico 30 dias antes e 12 meses após a ablação. Foram avaliados os parâmetros funcionais do VE, volume do átrio esquerdo indexado (VAEi) e Doppler transmitral pulsado e Doppler tecidual do anel mitral (e' e E/e'). Dezoito pacientes apresentavam FA paroxística, 102 persistente e 21 pacientes FA persistente de longa duração. O acompanhamento incluiu ECG e monitoramento pelo sistema Holter 24h, 3, 6 e 12 meses após a ablação.

**Resultados:** Cento e dezessete pacientes (82,9%) não apresentaram FA durante o acompanhamento (média de 18 meses  $\pm$  5 meses). O VAEi apresentou redução significativa no grupo com sucesso ( $30,2 \text{ mL/m}^2 \pm 10,6 \text{ mL/m}^2$  para  $22,6 \text{ mL/m}^2 \pm 1,1 \text{ mL/m}^2$ ,  $p < 0,001$ ) em comparação ao grupo sem sucesso ( $37,7 \text{ mL/m}^2 \pm 14,3 \text{ mL/m}^2$  para  $37,5 \text{ mL/m}^2 \pm 14,5 \text{ mL/m}^2$ ,  $p = \text{ns}$ ). A melhora da estimativa da pressão de enchimento do VE, avaliada através da redução na razão E/e', foi observada apenas após ablação com sucesso ( $11,5 \pm 4,5$  vs.  $7,1 \pm 3,7$ ,  $p < 0,001$ ), não sendo observada em pacientes com FA recorrente ( $12,7 \pm 4,4$  vs.  $12 \pm 3,3$ ,  $p = \text{ns}$ ). A taxa de sucesso foi menor no grupo com FA persistente de longa duração (57% vs. 87%,  $p = 0,001$ ).

**Conclusão:** A ablação da FA com sucesso está associada ao remodelamento reverso do átrio esquerdo (AE) e a uma melhora da estimativa na pressão de enchimento do VE. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(6):485-492)

**Palavras-chave:** Fibrilação Atrial; Remodelamento Atrial; Ablação por Cateter; Ecocardiografia; Débito Cardíaco; Função Ventricular.

## Abstract

**Background:** Left ventricular (LV) diastolic dysfunction is associated with new-onset atrial fibrillation (AF), and the estimation of elevated LV filling pressures by E/e' ratio is related to worse outcomes in patients with AF. However, it is unknown if restoring sinus rhythm reverses this process.

**Objective:** To evaluate the impact of AF ablation on estimated LV filling pressure.

**Methods:** A total of 141 patients underwent radiofrequency (RF) ablation to treat drug-refractory AF. Transthoracic echocardiography was performed 30 days before and 12 months after ablation. LV functional parameters, left atrial volume index (LAVind), and transmitral pulsed and mitral annulus tissue Doppler (e' and E/e') were assessed. Paroxysmal AF was present in 18 patients, persistent AF was present in 102 patients, and long-standing persistent AF in 21 patients. Follow-up included electrocardiographic examination and 24-h Holter monitoring at 3, 6, and 12 months after ablation.

**Results:** One hundred seventeen patients (82.9%) were free of AF during the follow-up (average, 18  $\pm$  5 months). LAVind reduced in the successful group ( $30.2 \text{ mL/m}^2 \pm 10.6 \text{ mL/m}^2$  to  $22.6 \text{ mL/m}^2 \pm 1.1 \text{ mL/m}^2$ ,  $p < 0.001$ ) compared to the non-successful group ( $37.7 \text{ mL/m}^2 \pm 14.3 \text{ mL/m}^2$  to  $37.5 \text{ mL/m}^2 \pm 14.5 \text{ mL/m}^2$ ,  $p = \text{ns}$ ). Improvement of LV filling pressure assessed by a reduction in the E/e' ratio was observed only after successful ablation ( $11.5 \pm 4.5$  vs.  $7.1 \pm 3.7$ ,  $p < 0.001$ ) but not in patients with recurrent AF ( $12.7 \pm 4.4$  vs.  $12 \pm 3.3$ ,  $p = \text{ns}$ ). The success rate was lower in the long-standing persistent AF patient group (57% vs. 87%,  $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** Successful AF ablation is associated with LA reverse remodeling and an improvement in LV filling pressure. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(6):485-492)

**Keywords:** Atrial Fibrillation; Atrial Remodeling; Catheter Ablation; Echocardiography; Stroke Volume; Ventricular Function.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Simone Nascimento dos Santos •

SMDB conjunto 16 lote 5 casa A, Lago Sul, CEP 71680-160, Brasília, DF - Brasil

Email: simonens@cardiol.br; sns2003@uol.com.br

Artigo recebido em 02/02/14; revisado em 19/06/14; aceito em 31/07/14

DOI: 10.5935/abc.20140152

### Introdução

A disfunção diastólica de grau 1 é frequentemente considerada normal na população idosa, mas descobriu-se que ela é um fator preditivo independente para fibrilação atrial (FA)<sup>1</sup>. A disfunção diastólica aumenta a probabilidade de FA porque anormalidades no relaxamento do ventrículo esquerdo (VE) levam à redução do esvaziamento passivo do átrio esquerdo (AE), aumento do volume e pressão do AE e distensão das veias pulmonares (VPs), ocasionando remodelamento elétrico<sup>2-4</sup>. Não se sabe se a ocorrência de FA pioraria ou ainda levaria ao aumento da pressão de enchimento do VE. Há evidências de que a razão da velocidade do fluxo diastólico mitral inicial (E) e velocidade diastólica inicial no anel mitral (e') (E/e') pode ser útil para estimar a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo<sup>5-9</sup>.

A ablação por cateter surgiu como a estratégia mais promissora para o tratamento da FA<sup>10-13</sup>. Uma vez que a restauração do ritmo sinusal está associada com a remodelamento reverso e melhora da função do AE<sup>14-16</sup>, nós supomos que a ablação da FA com sucesso melhoraria a pressão de enchimento do VE. Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto da ablação da FA na pressão de enchimento do VE, estimada através da razão E/e'.

### Métodos

#### População de Pacientes

Neste estudo, incluímos prospectivamente pacientes consecutivos que apresentavam FA sintomática e refratária a drogas, que haviam sido encaminhados ao Instituto de Brasília de Arritmia para ablação entre Janeiro de 2007 e Julho de 2010. Pacientes com FA paroxística, persistente ou persistente de longa duração foram classificados de acordo com as diretrizes AHA/ACC/ESC/HRS<sup>17</sup>. Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados: doença cardíaca valvular significante, primeiro episódio de FA, trombos ou tumores no AE, hipertireoidismo, angina ou infarto do miocárdio que tivessem ocorrido há menos de 6 meses da ablação, ou contra-indicação relacionadas ao uso de varfarina. Pacientes submetidos a procedimentos prévios de ablação percutânea ou cirúrgica para FA também foram excluídos. Terapia anticoagulante com varfarina foi administrada por ao menos um mês antes da ablação e ao menos 4 meses após a ablação em todos os pacientes, incluindo aqueles com FA paroxística. Setenta e três por cento dos pacientes estavam tomando inibidor da enzima conversora de angiotensina-I (IECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), durante o ecocardiograma basal e de acompanhamento. Não houve alteração significativa da medicação administrada durante o estudo, com exceção da interrupção da terapia anticoagulante nos casos de ablação bem sucedida em pacientes com baixo risco (CHADS 2 ≤ 1) para ocorrência de embolia.

O ecocardiograma transesofágico (ETE) foi realizado dentro de 24 horas antes a ablação para eliminar suspeita de trombos em AE. A aprovação para este estudo foi obtida junto ao comitê de ética local, e o termo de consentimento foi obtido junto a todos os pacientes.

### Estudo eletrofisiológico e técnica de ablação

Um cateter multipolar foi inserido no seio coronário através da veia jugular para registro e estimulação. Antes da primeira punção transeptal foram administrados 3.000 UI de heparina via intravenosa, e doses adicionais de heparina foram administradas para manter o tempo de coagulação ativada > 350 segundos.<sup>18</sup> Após o acesso transeptal, um cateter circular para mapeamento foi utilizado para guiar o isolamento das quatro veias pulmonares (VPs). A ablação foi realizada utilizando-se um cateter de 8 mm com ponta não-irrigada (35 W, 50°C) ou cateter de 3.5 mm com ponta irrigada (25-30W, 42°C) para conseguir o isolamento do antrum das PVs. O objetivo final da ablação foi a eliminação completa dos potenciais de veia pulmonar. Lesões lineares adicionais foram realizadas em FA persistente de longa duração, como relatado previamente<sup>18</sup>. A ablação foi realizada na região antral de todas as VPs guiada pela presença de potenciais de VPs no cateter de mapeamento circular, com o objetivo de obter o isolamento das VPs. Modificações adicionais do substrato do AE foram realizadas a critério do cirurgião, em sua maioria em pacientes com FA persistente de longa duração, e incluíram teto, linha istmo mitral, ablação do sinus coronário e eletrogramas atriais complexos fracionados a critério do cirurgião. Em linhas gerais, eletrogramas atriais complexos fracionados foram definidos como eletrogramas contínuos ou multicomponentes registrados durante a fibrilação atrial. Não foram feitas tentativas de reinduzir a FA após a ablação.

Quando taquicardia do átrio esquerdo foi induzida, a técnica de mapeamento *entrainment* foi utilizada para identificar áreas críticas para o circuito de reentrada. Em pacientes com histórico de flutter atrial, foi realizada ablação adicional do istmo cavo-tricúspide.

O ecocardiograma intracardíaco (EIC) foi utilizado para guiar a punção transeptal e ablação com a utilização dos sistemas de ultrassom Sequoia™ ou Cypress™ (Siemens Medical Solutions USA Inc., Divisão de Ultrassom, Mountain View, CA) e um cateter ACUNAV® defletível, de 5,5-10 MHz e transdutor *phased-array* (Siemens Medical Solutions USA, Inc.) com Doppler de onda pulsada. Imagens da EIC também foram utilizadas para evitar ablação dentro das VPs ou do apêndice do AE. A partir de Janeiro de 2007, os EICs também passaram a ser usados para guiar a visualização do esôfago.

#### Ecocardiograma transtorácico (ETT)

ETT foi realizado 30 dias antes e 12 meses após a ablação da FA, utilizando o Sequoia™ (Siemens Medical Solutions USA Inc.). As seguintes variáveis foram mensuradas: Diâmetro e volume do VE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e massa do VE, diâmetro e volume do AE, ondas E e A do Doppler pulsado transmitral, ondas e' e a' do Doppler tecidual do anel mitral septal e anel mitral lateral, e quantificação da regurgitação mitral. O volume do AE foi medido utilizando-se o método de Simpson, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, posteriormente o volume do AE foi indexado (VAEi) dividindo-se o valor pela área da superfície corporal (valor de referência < 29 mL/m<sup>2</sup>)<sup>19</sup>. O Doppler tecidual do anel mitral foi utilizado para estimar a pressão de enchimento

do VE por ser menos carga-dependente e sua execução ser mais viável em pacientes com FA. O VAEi e razão E/e' puderam ser consistentemente registrados durante o ritmo sinusal ou FA. Noventa e três pacientes (66%) apresentavam FA durante as medidas do ecocardiograma basal. Nestes pacientes, foi feita a média de cinco medidas para o cálculo de todos os dados.

### Acompanhamento

Após a realização da ablação, a terapia anticoagulante foi mantida por ao menos 4 meses, e drogas antiarrítmicas foram usadas por 3 meses em todos os pacientes. Durante o primeiro ano de acompanhamento, ECG foi realizado mensalmente, teste ergométrico realizado no sexto mês, ETT realizado no décimo-segundo mês, e o monitoramento por Holter foi realizado no terceiro, sexto, e décimo segundo mês após a ablação. A recorrência foi definida como FA sintomática ou assintomática através dos registros do ECG, teste ergométrico ou monitoramento por Holter, após um período cego de 3 meses. Todos os pacientes foram seguidos por pelo menos um ano.

### Análise estatística

As variáveis contínuas foram relatadas como média  $\pm$  DP e comparadas com o teste t-Student ou ANOVA. As variáveis categóricas foram relatadas em porcentagem e comparadas com o teste chi-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. O valor de probabilidade  $< 0,05$  foi considerado significativo. A variação interobservador e intraobservador foi calculada e expressa como percentual. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o SPSS® 16 para Mac.

### Resultados

Três pacientes foram excluídos por apresentar regurgitação mitral moderada. A população do estudo compreendeu 141 pacientes [média de idade de 67 anos  $\pm$  11 anos, 71 (50,3%) do sexo masculino]. Dezoito (12,8%) pacientes apresentavam FA paroxística, 102 (72,3%) pacientes apresentavam FA persistente e 21 (14,9%) pacientes apresentavam FA persistente de longa duração. O número médio de drogas antiarrítmicas que falharam foi de  $2,1 \pm 0,7$  por paciente. Cento e vinte seis pacientes (89,3%) foram submetidos a um procedimento, nove pacientes (6,4%) foram submetidos a dois procedimentos e seis pacientes (4,3%) foram submetidos a três procedimentos.

Todos os pacientes foram acompanhados por ao menos um ano. Após um período de acompanhamento médio de  $18 \pm 5$  meses, 117 (82,9%) pacientes estavam em ritmo sinusal, dos quais 70,1% não estavam em terapia com drogas antiarrítmicas e 12,8% em terapia com drogas antiarrítmicas que tinham falhado previamente a ablação. Vinte e quatro pacientes (17,1%) apresentaram ritmo de fibrilação atrial no seguimento, sendo definido como grupo de insucesso.

### Características Basais

As características basais estão apresentadas na Tabela 1. No grupo de insucesso um número maior de pacientes encontrava-se em classe funcional NYHA II (56,4% vs. 75%,

$p < 0,0001$ ) e em FA persistente de longa duração (10,2% vs. 37,5%,  $p = 0,0001$ ) apresentaram, menores valores de VAEi ( $30,2 \text{ mL/m}^2 \pm 10,6 \text{ mL/m}^2$  vs.  $37,7 \text{ mL/m}^2 \pm 14,3 \text{ mL/m}^2$ ,  $p = 0,023$ ), razão E/e' ( $11,5 \pm 4,5$  vs.  $12,7 \pm 4$ ,  $p = 0,01$ ) e razão E/A ( $0,9 \pm 0,3$  vs.  $1,15 \pm 0,5$ ,  $p < 0,0001$ ) e maior FEVE ( $68,6\% \pm 4,9\%$  vs.  $63,5\% \pm 8,6\%$ ,  $p = 0,01$ ) e velocidade e' ( $8,1 \text{ cm/s} \pm 4,3 \text{ cm/s}$  vs.  $6,4 \text{ cm/s} \pm 1,8 \text{ cm/s}$ ,  $p = 0,009$ ) do que pacientes com insucesso. Não houve variação relevante na área da superfície corporal durante o período do estudo.

### Desfecho

Durante o acompanhamento, a ablação foi bem sucedida em uma porcentagem maior de pacientes com FA paroxística e persistente do que em pacientes com FA persistente de longa duração (87% vs. 57%, respectivamente,  $p = 0,001$ ). O isolamento das VPs foi alcançado em todos os pacientes desta coorte. Foram realizadas modificações adicionais do substrato do AE frequentemente em pacientes com FA não-paroxística (teto: paroxística = 3 pacientes vs. não-paroxística = 35 pacientes,  $p = 0,001$ ; linha istmo mitral: paroxística = 0 pacientes vs. não-paroxística = 54 pacientes,  $p < 0,001$ ; CFAE: paroxística = 1 paciente, não-paroxística = 15 pacientes,  $p < 0,01$ ). O tempo médio de execução do procedimento para toda a coorte foi de  $265 \pm 55$  min ( $204 \pm 51$  min para FA paroxística,  $277 \pm 79$  min para FA não-paroxística,  $p = 0,009$ ).

Entre os pacientes com ablação com sucesso, houve melhora significativa na classe funcional NYHA em comparação com pacientes com FA recorrente ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2). Além disso, houve uma redução significativa nos parâmetros de remodelamento reverso do AE em pacientes com sucesso (VAEi:  $30,2 \text{ mL/m}^2 \pm 10,6 \text{ mL/m}^2$  e  $22,6 \text{ mL/m}^2 \pm 1,1 \text{ mL/m}^2$ ,  $p < 0,001$ ) (Figura 1). Além disso, no grupo de pacientes com sucesso houve melhora da estimativa da pressão de enchimento do VE, uma vez que a razão E/e' foi significativamente menor após a ablação ( $11,5 \pm 4,5$  vs.  $7,1 \pm 3,7$ ,  $p < 0,001$ , respectivamente). O mesmo não foi observado nos pacientes com FA recorrente. Da mesma forma, avaliando apenas o grupo de pacientes com FA paroxística, observamos redução no VAEi ( $21,8 \text{ mL/m}^2 \pm 11,9 \text{ mL/m}^2$  to  $14,1 \text{ mL/m}^2 \pm 5,5 \text{ mL/m}^2$ ,  $p < 0,001$ ) e na razão E/e' ( $10,3 \pm 3$  vs.  $5,0 \pm 0,5$ ,  $p < 0,001$ ).

### Reprodutibilidade

Avariabilidade intraobservador na velocidade da onda E, velocidade da onda e' e volume do AE foi de, 2,0%, 3,3% e 2,3%, respectivamente. A variabilidade interobservador na velocidade da onda E, velocidade da onda e' e volume do AE foi de, 3,7%, 3,5% e 4,3%, respectivamente.

### Discussão

Os principais achados deste estudo foram relacionadas à estimativa da pressão de enchimento do VE e remodelamento reverso do AE. Com a utilização de Ecocardiograma Doppler, demonstramos que a ablação da FA com sucesso reduz o volume do AE e melhora a pressão de enchimento do VE estimada através da razão E/e'.

Tabela 1 – Características basais em pacientes com ablação da fibrilação atrial com sucesso e com insucesso

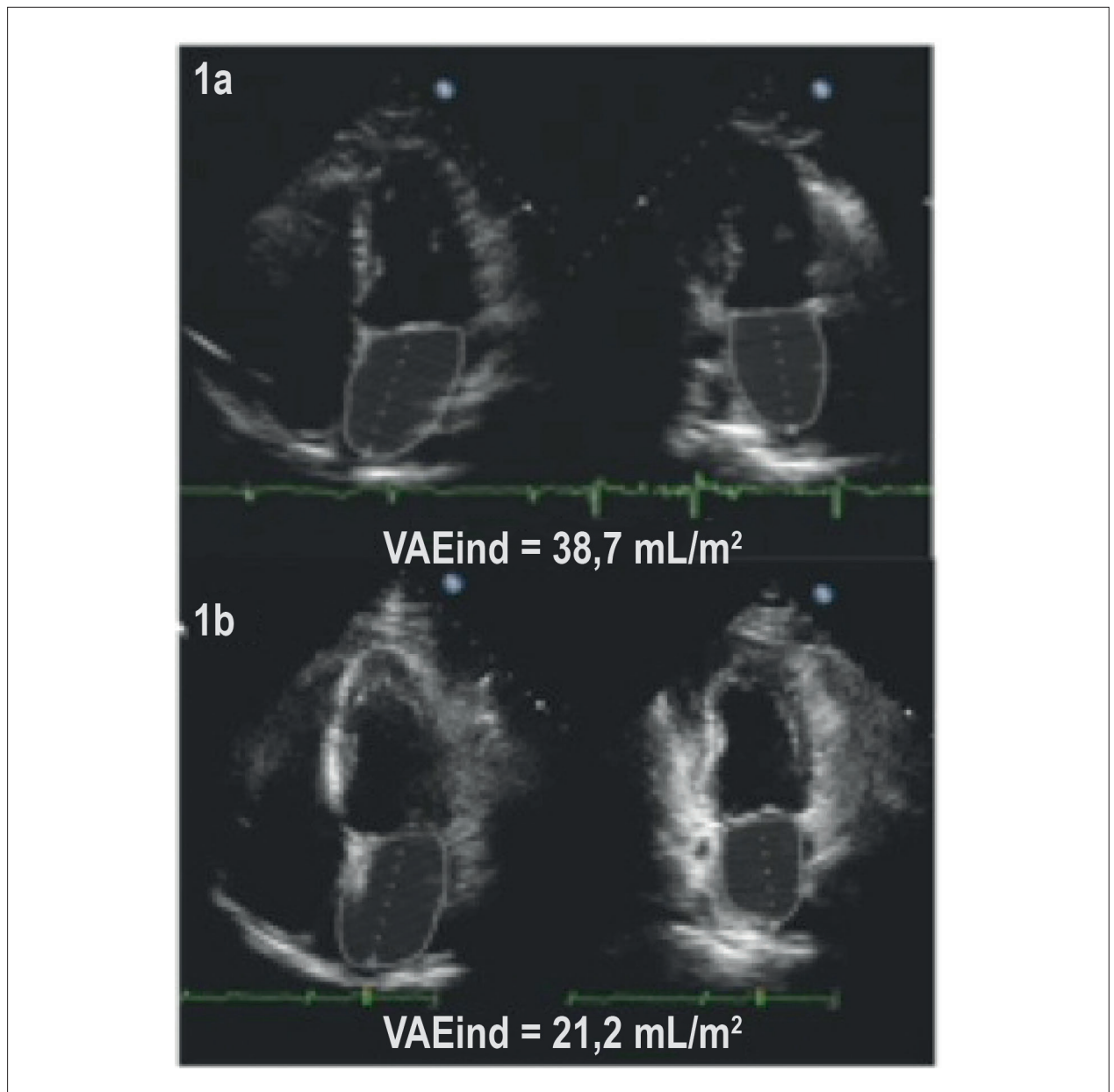
Variável	Grupo com sucesso (n = 117)	Grupo com insucesso (n = 24)	p
Gênero, masculino, n (%)	61 (52,1%)	10 (41,7%)	ns
Idade (anos)	68 ± 12	63 ± 9	ns
CF NYHA	I 51 (43,5%) II 66 (56,4 %)	I 3 (12,5%) II 18 (75%) III 3 (12,5%)	< 0,0001
Tipo de FA	paroxística 18 (15,4%) persistente 87 (74,4%) persistente de longa duração 12 (10,2%)	paroxística 0 persistente 15 (6,4%) persistente de longa duração 9 (37,5%)	0,001
DAC	0	3 (2,6%)	ns
Alcoolismo	18 (15,4%)	3 (12,5%)	ns
Doença de Chagas	9 (7,7%)	6 (25%)	ns
Tabagismo	3 (2,6%)	3 (12,5%)	ns
Hipertensão	69 (59%)	18 (75%)	ns
DM	6 (5,1%)	3 (12,5%)	ns
DPOC	3 (2,6%)	0	ns
DD	61 (52,1%)	17 (52%)	< 0,01
VAE indexado (ml/m <sup>2</sup> )	30,2 ± 10,6	37,7 ± 14,3	0,023
DDVE (mm)	48,7 ± 4,4	47,0 ± 1	ns
DSVE (mm)	29,8 ± 3,4	28,0 ± 2,5	ns
Massa do VE (g)	209,4 ± 49,8	186,2 ± 25,2	ns
FEVE (%)	68,6 ± 4,9	63,5 ± 8,6	0,01
Razão E/A	0,9 ± 0,3	1,15 ± 0,05	< 0,0001
e' (cm/s)	8,1 ± 4,3	6,4 ± 1,8	0,009
a' (cm/s)	10,1 ± 0,4	9,0 ± 1,3	ns
Razão E/e'	11,5 ± 4,5	12,7 ± 4,4	0,01

CF: classe funcional; NYHA: New York Heart Association; FA: fibrilação atrial; DAC: doença arterial coronária; DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DD: disfunção diastólica; VAE indexado: volume do átrio esquerdo indexado; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; e': onda diastólica precoce ao Doppler tecidual do anel mitral; a': onda diastólica tardia ao Doppler tecidual do anel mitral.

Tabela 2 – Características de acompanhamento em pacientes com ablação da fibrilação atrial com sucesso e com insucesso

Variável	Grupo com sucesso (n = 117)		p	Grupo com insucesso (n = 24)		p
	Pré-ablação	Pós-ablação		Pré-ablação	Pós-ablação	
CF NYHA	1,57 ± 0,5	1,1 ± 0,3	< 0,001	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,4	ns
VAE indexado (ml/m <sup>2</sup> )	30,2 ± 10,6	22,6 ± 1,1	< 0,001	37,7 ± 14,3	37,5 ± 14,5	ns
DDVE (mm)	49,0 ± 4,7	49,0 ± 5,1	ns	46,0 ± 0,1	49,0 ± 1,0	0,001
DSVE (mm)	29,9 ± 3,6	29,4 ± 3,4	ns	27,0 ± 3,2	27,0 ± 2,1	ns
Massa do VE (g)	195,3 ± 44,5	192,4 ± 51,8	ns	173,5 ± 27,9	178,5 ± 21,3	ns
FEVE (%)	68,6 ± 4,9	70,0 ± 4,7	ns	63,5 ± 8,6	66,0 ± 3,2	ns
Razão E/A	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,3	ns	1,1 ± 0,05	1,5 ± 0,02	ns
e' (cm/s)	8,1 ± 4,3	9,5 ± 2,5	ns	6,4 ± 1,8	7,9 ± 0,5	ns
a' (cm/s)	10,1 ± 0,4	10,0 ± 0,2	ns	9,0 ± 1,3	8,7 ± 0,9	ns
Razão E/e'	11,5 ± 4,5	7,1 ± 3,7	< 0,001	12,7 ± 4	12,0 ± 3,3	ns
Δ VAE indexado (ml/m <sup>2</sup> )		-7,9 ± 5,5			-1,0 ± 0,9	< 0,0001
Δ razão E/e'		-3,9 ± 3,4			-1,1 ± 0,9	< 0,0001

CF: classe funcional; NYHA: New York Heart Association; VAE indexado: volume do átrio esquerdo indexado; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; e': onda diastólica precoce ao Doppler tecidual do anel mitral; a': onda diastólica tardia ao Doppler tecidual do anel mitral.



**Figura 1** - Exemplo de remodelamento reverso do átrio esquerdo após ablação com sucesso da fibrilação atrial. 1a) Volume indexado do AE antes da ablação; 1b) Volume indexado do AE 12 meses após a ablação.

#### Remodelamento reverso do AE após ablação da FA

As sobrecarga de volume e pressão são reconhecidamente os principais fatores que levam às respostas adaptativas que ocorrem no remodelamento do AE. Essas sobrecargas ocasionam distensão do AE e VPs, o que gera atividade elétrica rápida e desorganizada, favorecendo a ocorrência de FA<sup>3,4</sup>. As respostas adaptativas que levam a este fenômeno são crescimento dos miócitos, hipertrofia, necrose, alterações do tecido conjuntivo fibrocolagenoso e mudanças na expressão de canais iônicos celulares e hormônios atriais, incluindo o peptídeo atrial natriurético<sup>20,21</sup>. Além disso, na ocorrência de sobrecarga de

volume do AE e/ou sobrecarga de pressão do AE, é provável que os miócitos do AE sofram despolarização, aumentando a vulnerabilidade à FA<sup>22</sup>. Após a ocorrência de FA, a arritmia pode ser mantida por um substrato remodelado, mas a própria FA também promove remodelamento atrial ("FA gera FA")<sup>23</sup>. Portanto, conforme sugerido anteriormente, a restauração do ritmo sinusal leva à remodelação reversa do AE após ablação bem sucedida, cardioversão elétrica ou cirurgia cardíaca<sup>24-26</sup>. Bekeuma e cols.<sup>16</sup> demonstraram que o diâmetro do AE reduziu significativamente em pacientes que mantiveram o ritmo sinusal após a ablação; e que a recorrência da FA estava associada com diâmetros



maiores. Verma e cols.<sup>27</sup> relataram resultados similares de redução do diâmetro do AE em uma série de pacientes submetidos à ablação extensiva do antro das VPs<sup>27</sup>. Recentemente, Machino-Ohtsuka e cols.<sup>28</sup> relataram significativa remodelação reversa do AE 12 meses após ablação com sucesso. Achados similares foram evidenciados através de ressonância magnética cardíaca<sup>29</sup>. Nossos resultados estão em concordância com estes estudos porque uma melhora significativa no remodelamento reverso do AE foi observada em nossa população com ablação com sucesso, na qual o VAEi reduziu de  $30,2 \text{ ml/m}^2 \pm 10,6 \text{ ml/m}^2$  para  $22,6 \text{ ml/m}^2 \pm 1,1 \text{ ml/m}^2$  ( $p < 0,001$ ). Utilizamos a medida do volume do AE, o que pode ser considerado mais acurado do que o diâmetro do AE, para avaliar o remodelamento reverso do AE após a ablação da FA. O diâmetro do AE é medido em M-mode utilizando uma única dimensão do AE e pode, portanto, subestimar o tamanho do AE. Por outro lado, o volume do AE indexado é medido utilizando-se a regra biplanar de Simpson (plano apical 4 e 2 câmaras), sendo mais fidedigno. Este método foi validado com tomografia computadorizada<sup>30</sup> ressonância magnética<sup>31</sup>.

É importante ressaltar que o remodelamento reverso do AE também foi observado em pacientes com FA paroxística ( $21,8 \text{ mL/m}^2 \pm 11,9 \text{ mL/m}^2$  para  $14,1 \text{ mL/m}^2 \pm 5,5 \text{ mL/m}^2$ ,  $p < 0,001$ ). Embora nosso grupo tivesse apenas 18 pacientes com FA paroxística, este achado foi consistente. De maneira similar, 49% dos pacientes no estudo de Beukema e cols.<sup>16</sup> tinham FA paroxística e estes pacientes apresentaram uma redução do diâmetro do AE de  $40,5 \pm 4,4$  para  $37,5 \pm 3,5 \text{ mm}$  ( $p < 0,01$ ). No estudo de Tops e cols.<sup>32</sup> 61% dos pacientes tinham FA paroxística, mas este subgrupo não foi comparado com os pacientes que apresentavam FA persistente e FA persistente de longa duração. Estes resultados também foram observados no estudo de Reant e cols.<sup>33</sup>, que mostrou uma redução no diâmetro longitudinal de  $59,7 \text{ mm} \pm 7,3$  para  $53,19 \text{ mm} \pm 7,7 \text{ mm}$  seis meses após ablação no subgrupo de pacientes com FA paroxística.

O remodelamento do substrato do AE parece desempenhar um papel importante na taxa de sucesso da ablação da FA, mas o mecanismo responsável pelo remodelamento reverso do AE após uma ablação com sucesso ainda não foi elucidado. Nossos resultados sustentam os dados reportados por Reant e cols.<sup>33</sup>, que sugeriram que a disfunção diastólica pode causar FA isolada através da combinação do estiramento e aumento do AE e VPs, que são resultantes da pressão diastólica final do VE. Pode-se argumentar que a ablação extensiva provoca o encolhimento do átrio esquerdo e que o remodelamento reverso não estaria relacionado à restauração do ritmo sinusal. Entretanto, em nossos grupos, o remodelamento reverso não foi observado em pacientes com FA recorrente.

### Melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo

A disfunção diastólica é uma causa comum de sobrecarga de volume e/ou pressão, o que leva ao remodelamento do AE, podendo ainda resultar em heterogeneidade estrutural e eletrofisiológica, gerando substrato para a ocorrência de FA. Portanto, não surpreende que a restauração do ritmo sinusal também pudesse melhorar a função diastólica. A restauração do ritmo sinusal após a ablação resulta em remodelamento reverso do AE, mas estes estudos não observaram um benefício claro na função diastólica do VE. A ausência de um benefício claro pode ser explicada pelo fato de que embora o volume indexado

do AE seja um método confiável para avaliar anormalidades na enchimento diastólico do VE<sup>34,35</sup>, este índice é uma medida da função do AE. Entretanto, Hurrell e cols.<sup>36</sup> mostraram que há uma correlação muito boa entre o volume indexado do AE e medida da pressão diastólica invasiva do VE<sup>36</sup>. O volume indexado do AE tem sido utilizado em diferentes situações como uma medida da função diastólica<sup>4,35,37-39</sup>. Através da incorporação de outros métodos para estimar a pressão de enchimento do VE, pudemos demonstrar sua melhora após a restauração e manutenção do ritmo sinusal após a realização da ablação da FA.

Embora a análise do Doppler de onda pulsada do fluxo da válvula mitral e fluxo da VP seja comumente utilizada, estas medições podem ser influenciadas pela pré-carga e pós-carga<sup>9</sup>. Esta limitação é ainda mais pronunciada em pacientes com FA decorrentes de mudanças no enchimento do AE e perda da contração do AE. Nesta situação, o Doppler Tecidual é o método mais acurado para estimar a pressão de enchimento do VE. Em nossa população de estudo, pacientes com ablação da FA sem sucesso, apresentaram menores valores de  $e'$  e maior razão  $E/e'$  do que pacientes com sucesso, o que sugere uma relação entre pressão de enchimento do VE elevada e o insucesso da ablação. Adicionalmente, houve redução significativa na razão  $E/e'$  durante o acompanhamento de pacientes com sucesso, sugerindo que a restauração do ritmo sinusal tem impacto positivo na pressão de enchimento do VE. Os mesmos achados foram observados em pacientes com FA paroxística.

Poucos estudos tentaram avaliar a relação entre FA e padrões de enchimento diastólico ventricular. Melek e cols.<sup>40</sup>. Reportaram o efeito da cardioversão nos parâmetros de Doppler Tecidual em pacientes com FA persistente. Eles não encontraram nenhuma melhora significativa na função diastólica após a restauração do ritmo sinusal com exceção da função atrial, mas o período de acompanhamento foi muito curto. Por outro lado, alguns estudos demonstraram que o comprometimento do enchimento diastólico era um preditor independente de recorrência tardia após cardioversão<sup>41</sup> e ablação<sup>42</sup>.

Sabe-se que pacientes com pronunciado comprometimento do enchimento ventricular apresentam maior risco para FA. O que não está claro é se a FA pode piorar a função diastólica do VE. Durante FA aguda há alguns mecanismos que explicam a piora da função diastólica, por exemplo, perda de contração do AE, taxa e enchimento irregular do LV e pior sincronidade AV. Os dados sobre FA de longa duração ainda são escassos. Algumas sugestões sobre os mecanismos foram obtidos nos estudos de Goette e cols.<sup>43,44</sup>, que mostrou em modelos animais e humanos que a FA leva à baixa regulação da óxido nítrico sintase endotelial e elevação da dimetilarginina assimétrica, que são associados à disfunção vascular e falência cardíaca. Eles também mostraram uma redução nos níveis de aldosterona após a restauração do ritmo sinusal.

Não há muitos dados que comprovem a melhora da função diastólica após ablação da FA com sucesso. Reant e cols.<sup>33</sup> descobriram que a função diastólica melhorou significativamente 12 meses após o procedimento, com um aumento no pico de velocidade diastólica lateral inicial de 29% ( $p < 0,001$ ) na FA paroxística e 46% ( $p < 0,05$ ) em pacientes com FA crônica. Cha e cols.<sup>45</sup> relataram melhora da função diastólica após ablação

da FA bem sucedida. A função diastólica foi classificada de 1 a 4 de acordo com as diretrizes ASE<sup>46</sup>, entretanto todos os pacientes incluídos estavam em ritmo sinusal no momento em que foram realizados seus ecocardiogramas transtorácicos. Nosso estudo incluiu um grande número de pacientes com FA persistente e persistente de longa duração, de forma que 66% deles não estavam em ritmo sinusal durante as medidas ecocardiográficas. Ainda assim, sugerimos uma associação entre a ablação da FA com sucesso e a melhora do enchimento do VE estimado.

### Limitações do Estudo

Embora tenhamos demonstrado uma associação entre a redução do volume indexado do AE e melhora na pressão de enchimento do VE em pacientes com ablação da FA com sucesso, reconhecemos que essa associação pode não ser relacionada apenas à ablação. O remodelamento reverso do AE após ablação da FA com sucesso pode ser resultante não apenas da restauração do ritmo sinusal, como também pode ser consequência do melhor sincronismo atrioventricular. Estudos prospectivos adicionais são necessários para confirmar essa hipótese.

Não realizamos acompanhamento ambulatorial pelo período de sete dias, e recorrências assintomáticas da FA podem não ter sido identificadas. Entretanto, os pacientes foram investigados para recorrências assintomáticas da FA durante o primeiro ano de acompanhamento: ECG foi realizado mensalmente, e monitoramento através de Holter foi efetuado nos terceiro, sexto e décimo segundo meses após a ablação.

Por fim, este foi um estudo não randomizado de braço único, e algumas medidas ecocardiográficas que foram consideradas consequências da ablação podem ter sido influenciadas por outros fatores. Por exemplo, após procedimentos invasivos, alguns pacientes tornam-se mais aderentes ao tratamento farmacológico e exercícios, e isso pode ter levado a alterações nas medidas ecocardiográficas independentemente do procedimento de ablação.

### Referências

1. Tsang TS, 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):1636-44.
2. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2357-63.
3. Wyse DC, Gersh BJ. Atrial fibrillation: a perspective: thinking inside and outside the box. *Circulation.* 2004;109(25):3089-95.
4. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, 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(12):1284-9.
5. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol.* 2003;91(6):780-4.
6. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1527-33.
7. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102(15):1788-94.
8. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation.* 1998;98(16):1644-50.
9. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(11):927-31.
10. Marrouche NF, Dresing T, Cole C, Bash D, Saad E, Balaban K, et al. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(3):464-74.
11. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation of pulmonary vein foci for atrial fibrillation: PV foci ablation for atrial fibrillation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47(Suppl 3):352-6.
12. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation.* 1999;100(11):1203-8.

Como esta é a experiência inicial de um único serviço particular, a maioria dos pacientes encaminhados para ablação foi classificada em FA persistente ou FA persistente de longa duração, de acordo com o consenso HR de 2007, fazendo com que seja difícil comparar este estudo com outros estudos de ablação da FA que têm em sua maioria pacientes com FA paroxística.

### Conclusão

A ablação da FA apresentou resultados melhores em pacientes com FA paroxística e persistente do que naqueles com FA persistente de longa duração. Quando o ritmo sinusal foi mantido consistentemente, houve melhora da estimativa da pressão de enchimento ventricular esquerdo e remodelamento reverso do AE.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos, SN; Henz, BD; Zanatta, AR; Barreto, JR; Leite, LR. Obtenção de dados: Santos, SN; Henz, BD; Zanatta, AR; Barreto, JR; Loureiro, KB; Novakoski, C; Santos, MVN; Giuseppin, FF; Oliveira, EM; Leite, LR. Análise estatística: Santos, SN; Leite, LR. Análise e interpretação dos dados: Santos, SN; Leite, LR. Redação do manuscrito: Santos, SN; Leite, LR. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos, SN; Henz, BD; Leite, LR.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo com dissertações e teses de pós-graduação.

13. Packer DL, Asirvatham S, Munger TM. Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(12 Suppl):S296-309.
14. Hagens VE, Van Veldhuisen DJ, Kamp O, Rienstra M, Bosker HA, Veeger NJ, et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the RAte Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study. *Heart Rhythm.* 2005;2(1):19-24.
15. Fleck T, Wolf F, Bader T, Lehner R, Aigner C, Stix G, et al. Atrial function after ablation procedure in patients with chronic atrial fibrillation using steady-state free precession magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1600-4.
16. Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier AR, Wellens HJ. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation.* 2005;112(14):2089-95.
17. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):854-906.
18. Leite LR, Santos SN, Maia H, Henz BD, Giuseppin F, Oliverira A, et al. Luminal Esophageal Temperature Monitoring with a Deflectable Esophageal Temperature Probe and Intracardiac Echocardiography May Reduce Esophageal Injury During Atrial Fibrillation Ablation Procedures - Results of a Pilot Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(2):149-56.
19. 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.
20. Nattel S. Electrophysiologic remodeling: are ion channels static players or dynamic movers? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10(11):1553-6.
21. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation.* 1996;94(11):2968-74.
22. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, Hordof A, Fenoglio Jr J, Malm JR, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res.* 1983;52(2):188-99.
23. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92(7):1954-68.
24. Perea RJ, Tamborero D, Mont L, De Caralt TM, Ortiz JT, Berruzo A, et al. Left atrial contractility is preserved after successful circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(4):374-9.
25. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2006;354(9):934-41.
26. Mattioli AV, Sansoni S, Lucchi GR, Mattioli G. Serial evaluation of left atrial dimension after cardioversion for atrial fibrillation and relation to atrial function. *Am J Cardiol.* 2000;85(7):832-6.
27. Verma A, Kilicaslan F, Adams JR, Hao S, Beheiry S, Minor S, et al. Extensive ablation during pulmonary vein antrum isolation has no adverse impact on left atrial function: an echocardiography and cine computed tomography analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(7):741-6.
28. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Yanaka S, Nakajima H, Atsumi A, et al. Significant improvement of left atrial and left atrial appendage function after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Circ J.* 2013;77(7):1695-704.
29. Muellerleile K, Groth M, Steven D, Hoffmann BA, Saring D, Radunski UK, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstrates reversible atrial dysfunction after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(7):762-7.
30. Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB, et al. Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Heart J.* 1991;121(3 Pt 1):864-71.
31. Sievers B, Kirchberg S, Addo M, Bakan A, Brandts B, Trappe HJ. Assessment of left atrial volumes in sinus rhythm and atrial fibrillation using the biplane area-length method and cardiovascular magnetic resonance imaging with TrueFISP. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2004;6(4):855-63.
32. Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, Jongbloed MR, van der Wall EE, Schalij MJ. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *Am J Cardiol.* 2006;97(8):1220-2.
33. Reant P, Lafitte S, Jais P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M, et al. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;112(19):2896-903.
34. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or =65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol.* 2006;97(1):83-9.
35. Lim TK, Ashrafian H, Dwivedi G, Collinson PO, Senior R. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(1):38-45.
36. 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(2):459-67.
37. Tsang TS, Barnes ME, Abhayaratna WP, Cha SS, Gersh BJ, Langins AP, et al. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. *Am J Cardiol.* 2006;97(6):916-20.
38. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107(17):2207-12.
39. Hung MJ, Cherng WJ. Analysis of left atrial volume change rate for evaluation of left ventricular diastolic function. *Echocardiography.* 2004;21(7):593-601.
40. Melek M, Birdane A, Goktekin O, Ata N, Celik A, Kilit C, et al. The effect of successful electrical cardioversion on left ventricular diastolic function in patients with persistent atrial fibrillation: a tissue Doppler study. *Echocardiography.* 2007;24(1):34-9.
41. Caputo M, Urselli R, Capati E, Navarri R, Sinesi L, Furiozzi F, et al. Usefulness of left ventricular diastolic dysfunction assessed by pulsed tissue Doppler imaging as a predictor of atrial fibrillation recurrence after successful electrical cardioversion. *Am J Cardiol.* 2011;108(5):698-704.
42. Ejima K, Shoda M, Arai K, Suzuki A, Yagishita D, Yagishita Y, et al. Impact of diastolic dysfunction on the outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;164(1):88-93.
43. Goette A, Hammwöhner M, Bukowska A, Scalera F, Martens-Lobenhoffer J, Dobrev D, et al. The impact of rapid atrial pacing on ADMA and endothelial NOS. *Int J Cardiol.* 2012;154(2):141-6.
44. Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, Melendorf U, Geller JC, Klein HU. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2001;88(8):906-9, A8.
45. Cha YM, Wokhlu A, Asirvatham SJ, Shen WK, Friedman PA, Munger TM, et al. Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: a comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(5):724-32.
46. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165-93.