

Função de Reserva do Átrio Esquerdo na Avaliação da Função Diastólica Indeterminada

Left Atrial Reserve Function in Assessing Indeterminate Diastolic Function

Silvio Henrique Barberato^{1,2}, Rafael Borsoi¹

Quanta Diagnóstico por Imagem,¹ Curitiba, PR; CardioEco – Centro de Diagnóstico Cardiovascular,² Curitiba, PR, Brasil.

Resumo

Fundamento: A elevação das pressões de enchimento secundária à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo ocupa papel central na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. Mesmo assim, as diretrizes internacionais falham em detectar a disfunção diastólica em uma parte dos casos.

Objetivo: Avaliar a função de reserva do átrio esquerdo, estimada pelo *strain* longitudinal de pico do átrio esquerdo, nos casos de função diastólica indeterminada.

Método: Estudo observacional com indivíduos em ritmo sinusal e fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada, submetidos ao ecocardiograma e divididos em três grupos conforme a análise conjunta da relação E/e' e do volume de átrio esquerdo indexado: Grupo 1, se pressões de enchimento normais; Grupo 2, se pressões de enchimento elevadas e Grupo 3, se pressões de enchimento indeterminadas. *Speckle tracking* bidimensional foi empregado para medir o *strain* longitudinal de pico do átrio esquerdo. Análise de variância, teste *t* Student e curva receptor-operador (ROC) foram empregados na análise estatística.

Resultado: Foram incluídos 58 pacientes, com 61 ± 14 anos, sendo 57% mulheres, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $62 \pm 7\%$. Os Grupos 2 e 3 tiveram *strain* longitudinal de pico do átrio esquerdo menor que o Grupo 1 ($20 \pm 5\%$ versus $22 \pm 6\%$ versus $30 \pm 8\%$, respectivamente, $p=0,004$), mas não diferiram entre si ($p=0,93$). O *strain* longitudinal de pico do átrio esquerdo foi preditor de pressões de enchimento elevadas ($p=0,026$, área sob a curva= $0,80$), obtendo-se sensibilidade de 60% e especificidade de 80% com valor de corte $\leq 20\%$.

Conclusão: A função de reserva do átrio esquerdo dos indivíduos com função diastólica indeterminada é similar à dos indivíduos com disfunção diastólica avançada, conferindo ao *strain* longitudinal de pico do átrio esquerdo o potencial de auxiliar na reclassificação da função diastólica indeterminada.

Palavras-chave: Função Diastólica; Átrios do coração; Insuficiência cardíaca; Ecocardiografia.

Abstract

Background: Elevation of left ventricular filling pressures secondary to diastolic dysfunction plays a central role in the pathophysiology of heart failure. However, international guidelines still fail to diagnose diastolic dysfunction in some cases.

Objective: To evaluate left atrial reservoir function in indeterminate diastolic function

Method: Observational study with individuals in sinus rhythm and preserved left ventricular ejection fraction, submitted to echocardiogram and divided into three groups according to the combined analysis of E/e' ratio and indexed left atrium volume: Group 1, if normal left ventricular filling pressures; Group 2, if increased left ventricular filling pressures and Group 3, if indeterminate left ventricular filling pressures. Two-dimensional speckle tracking was used to measure peak left atrial strain (LAS). Analysis of variance, Student's *t* test and receiver-operator curve (ROC) were used in the statistical analysis.

Results: We included 58 patients who had 61 ± 14 years old, 57% of whom were women, and had average left ventricular ejection fraction $62 \pm 7\%$. Groups 2 and 3 had lower LAS than Group 1 ($20 \pm 5\%$ versus $22 \pm 6\%$ versus $30 \pm 8\%$, respectively, $p = 0.004$), but did not differ between them ($p = 0.93$). LAS was a good predictor of elevated left ventricular filling pressures ($p = 0.026$; area under the curve = 0.80), obtaining sensitivity of 60% and specificity of 80% with a cut-off value $\leq 20\%$.

Conclusion: The findings suggest that the left atrial reservoir function of individuals with indeterminate diastolic function is similar to that of individuals with advanced diastolic dysfunction, rendering LAS the potential to support the reclassification of indeterminate diastolic function.

Keywords: Diastolic function; Left atrium; Heart failure; Echocardiography.

Correspondência: Silvio H. Barberato •

E-mail: silviohb@cardiol.br

Artigo recebido em 17/3/2021; revisado em 18/3/2021; aceito em 9/4/2021

DOI: 10.47593/2675-312X/20213402eabc196



Introdução

A elevação das Pressões de Enchimento (PE) secundária à Disfunção Diastólica (DD) do Ventrículo Esquerdo (VE) é a principal determinante hemodinâmica do desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca.¹ Assim, é fundamental, na prática cardiológica, responder se existe DD subjacente em indivíduos com dispneia de origem desconhecida e/ou suspeita de insuficiência cardíaca, especialmente naqueles com fração de ejeção preservada. A ecocardiografia fornece informações não invasivas essenciais sobre estrutura, função e hemodinâmica cardíacas e deve ser realizada em todos os pacientes nos quais há suspeita clínica de insuficiência cardíaca. Diretriz publicada pela *American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging* (ASE/EACVI) recomenda que a análise não invasiva da presença de aumento das PE leve em conta a abordagem integrada dos seguintes parâmetros ecocardiográficos: relação E/e' (razão entre a velocidade diastólica precoce do fluxo mitral ao Doppler pulsátil – E – e a velocidade diastólica precoce do anel mitral ao Doppler tecidual – e'), Velocidade do Refluxo Tricúspide (VRT) e Volume do Átrio Esquerdo Indexado (VAEi) pela superfície corpórea.² Quando mais da metade dos parâmetros está alterada, as PE são consideradas anormais. Entretanto, os critérios definitivos não são completamente preenchidos em todos os casos e, dessa forma, a presença e/ou grau de DD podem ser relatados como indeterminados.² Frequentemente, isso ocorre quando não é possível a obtenção da curva de refluxo tricúspide (pela própria ausência do refluxo ou traçado inadequado), e os outros dois parâmetros são conflitantes.

O átrio esquerdo (AE) desempenha importante papel fisiológico na dinâmica do enchimento do VE, funções de reserva, conduto e contração atrial. Nas fases iniciais da DD do VE, quando se eleva isoladamente a pressão diastólica final do VE e esse aumento é transmitido ao AE, pode ocorrer diminuição da função de reserva previamente à dilatação da câmara.³ A técnica ecocardiográfica de *speckle-tracking* bidimensional é capaz de medir a deformação do AE durante a fase de reserva, i.e., o *strain* longitudinal de pico do AE (SAE), com o potencial de fornecer um marcador subclínico de disfunção diastólica.¹

O objetivo deste estudo é avaliar o SAE nos casos de função diastólica indeterminada, em comparação aos casos com PE normais e elevadas.

Métodos

Por meio de estudo observacional transversal, com amostra aleatória de indivíduos encaminhados ao serviço de ecocardiografia para realização de exame solicitado pelo médico assistente, foram selecionados aqueles que estavam em ritmo sinusal, com Fração de Ejeção do VE (FEVE) $\geq 50\%$. Foram excluídos portadores de valvopatias significativas (refluxo de grau moderado ou grave, estenose de qualquer grau e com prótese valvar), cardiopatias congênitas ou pericardiopatias. Dados demográficos e clínicos básicos foram anotados a partir de uma ficha preenchida por todos os pacientes antes do exame, e o Termo de Consentimento foi assinado.

Os indivíduos foram submetidos ao ecodopplercardiograma transtorácico completo em ecocardiógrafo comercialmente disponível (Epiq7, Philips Medical Systems). A FEVE foi calculada pelo método bidimensional de Simpson em todos os pacientes e, adicionalmente, pelo método tridimensional em uma parte da amostra. Hipertrofia miocárdica foi diagnosticada com índice de massa do VE $> 95 \text{ g/m}^2$ para mulheres ou $> 115 \text{ g/m}^2$ para homens. A análise da função diastólica contou com a coleta dos seguintes parâmetros: ondas E e A do fluxo mitral ao Doppler pulsátil, relação E/A, velocidade e' ao Doppler tecidual, relação E/e' , VRT e VAEi. Os valores de corte empregados para a distinção da presença ou não de elevação das PE foram relação $E/e' \geq 15$ (média do anel septal e lateral) e VAEi $> 34 \text{ mL/m}^2$.² Os casos foram, então, divididos em três grupos, com as PE definidas de acordo com a análise conjunta desses dois parâmetros: Grupo 1 (PE normais), com relação E/e' e VAEi normais; Grupo 2 (PE elevadas), com relação E/e' e VAEi aumentados e Grupo 3 (PE indeterminadas), com um parâmetro normal e um aumentado.

A VRT $> 2,8 \text{ m/s}$ foi excluída nesta análise por ser, na prática clínica, o parâmetro comumente não exequível (curva de refluxo tricúspide ausente ou inadequada), que resulta no achado de função diastólica indeterminada. Em paralelo, uma análise secundária tradicional da função diastólica do VE foi realizada, conforme os algoritmos específicos preconizados na diretriz ASE/EACVI (incluindo relação E/e' , VAEi e VRT).² A DD foi classificada em ordem crescente de gravidade: grau I, se relaxamento ventricular diminuído sem aumento das PE; grau II, se relaxamento diminuído coexistindo com aumento das PE, e grau III, se PE muito elevadas, com padrão restritivo do fluxo mitral. O *speckle tracking* bidimensional foi utilizado para medir o SAE, com imagem do AE em *zoom* no corte apical de quatro câmaras e análise por *software* semiautomático comercialmente disponível (Cardiac Motion Quantification, QLAB 9.0, Philips Medical Systems). O início do complexo QRS foi utilizado como ponto de referência zero, por convenção resultando em *strain* atrial com valor positivo (Figura 1).⁴ A taxa de quadros por segundo (*frame rate*) empregada foi de 50 a 70 quadros por segundo. A borda endocárdica atrial foi identificada manualmente clicando em três pontos e permitindo ao *software* a geração da região de interesse. Em seguida, foi realizada a otimização de forma manual, excluindo-se veias pulmonares e apêndice atrial esquerdo. A região de interesse foi ajustada para incluir a parede atrial (em geral, 3 mm). A inspeção visual da imagem em movimento assegurou a adequação do rastreamento miocárdico (*tracking*). O AE foi dividido em seis segmentos, e a média do *strain* longitudinal positivo de pico (máximo) dos segmentos, que representa a função de reserva, foi registrada.⁴ Adicionalmente, foi calculado o *strain* longitudinal global do VE a partir da análise dos três cortes apicais usuais.

As variáveis contínuas estão expressas em média com desvio-padrão e as variáveis categóricas em porcentagens e números absolutos. A análise estatística foi realizada por meio de *software* apropriado (IBM SPSS Statistics 22) e incluiu análise de variância, teste t de Student, teste do qui-quadrado, curva receptor-operador (ROC) e análise de regressão logística multivariada. Significância estatística foi definida com $p < 0,05$.

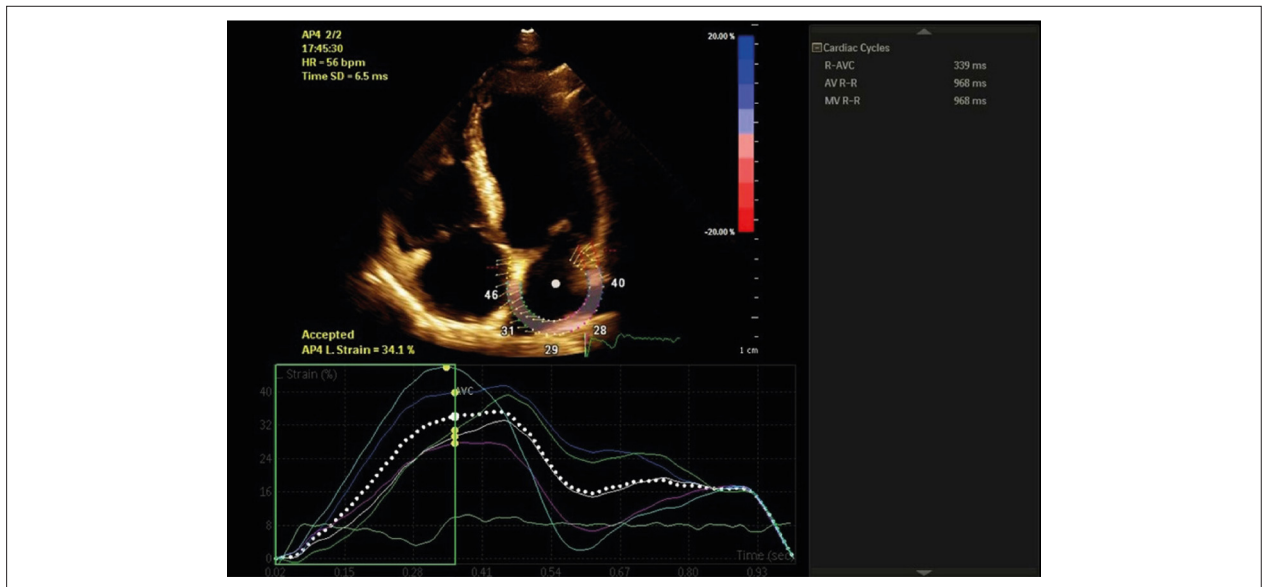


Figura 1 – Átrio esquerdo no corte apical de quatro câmaras, com análise da deformação atrial por software semiautomático. O início do complexo QRS foi utilizado como ponto de referência zero, por convenção, resultando em strain atrial com valor positivo.

Resultados

Foram incluídos 58 pacientes, com a idade média de 61 ± 14 , 57% de mulheres, 50% hipertensos, 22% diabéticos, 12% tabagistas e 36% dislipidêmicos. As principais características demográficas e clínicas da população estudada estão contidas na Tabela 1. O percentual médio da fração de ejeção ao bidimensional foi $62 \pm 7\%$. Hipertrofia miocárdica foi encontrada em 21% da amostra (12 pacientes, sendo oito do tipo concêntrica e quatro do tipo excêntrica). A dimensão média do AE foi 34 ± 5 mm, e o VAEi foi 28 ± 7 mL/m². As principais características ecocardiográficas da população estudada estão contidas na Tabela 2. Os indivíduos com PE aumentadas eram mais velhos (74 ± 8 versus 59 ± 14 anos, $p = 0,023$) e tinham maior proporção de hipertensão arterial (100% versus 45%, $p=0,026$) do que aqueles com PE normais. Não houve diferenças em relação a sexo, índice de massa corporal, FEVE e strain longitudinal global do VE.

Pela análise conjunta da relação E/e' e VAEi, as PE foram consideradas normais em 66% (Grupo 1), aumentadas em 5% (Grupo 2) e indeterminadas em 29% (Grupo 3) da população estudada. Os Grupos 2 e 3 tiveram SAE menor que o Grupo 1 ($20 \pm 5\%$ versus $22 \pm 6\%$ versus $30 \pm 8\%$, respectivamente; $p=0,004$), mas não diferiram entre si ($p = 0,93$). A Figura 2 demonstra a comparação das médias do SAE entre os grupos. O SAE foi preditor de PE elevadas ($p = 0,026$, Área Sob a Curva – ASC = 0,80), obtendo-se sensibilidade de 60% e especificidade de 80%, com valor de corte $\leq 20\%$ (Figura 3). A análise de regressão logística multivariada corrigida para idade e VAEi mostrou que o SAE foi preditor independente da presença de PE aumentadas pelos critérios adotados.

Pelos critérios das diretrizes da ASE/EACVI, a DD foi diagnosticada em 55% dos indivíduos, sendo 46% grau I e 9%

Tabela 1 - Principais características demográficas e clínicas da população estudada.

Variável	n=58
Idade, anos	61±14
Sexo masculino	43 (25)
IMC	26±37
PAS, mmHg	134 ± 24
PAD, mmHg	79 ± 19
Frequência cardíaca, bpm	68 ± 11
Dispneia	28 (16)
Hipertensão arterial	50 (29)
Diabetes	22 (13)
Dislipidemia	36 (21)
Tabagismo	12 (7)
Sedentarismo	38 (22)
Infarto do miocárdio prévio	7 (4)
Angina pectoris	7 (4)
História familiar de DAC	21 (12)
BRA	31 (18)
IECA	9 (5)
Bloqueador de canal de cálcio	9 (5)
Betabloqueador	34 (20)
Diuréticos	17 (10)
Estatinas	36 (21)
Ácido acetilsalicílico	26 (15)

Resultados expressos como média +- desvio-padrão ou porcentagens e números absolutos. IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DAC: doença arterial coronariana; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina.

grau II. Houve declínio gradual do SAE com o aumento do grau de DD (normal = $35 \pm 6\%$, DD grau I = $23 \pm 7\%$, DD grau II = $18 \pm 6\%$; $p < 0,001$). Em 14 pacientes (24%), não foi possível obter curva de refluxo tricúspide para a medida da VRT, restando VRT média $2,4 \pm 0,4$ m/s nos demais pacientes.

Discussão

Os achados deste estudo sugerem que a função de reserva do AE (estimada pelo SAE) dos indivíduos com função diastólica indeterminada é similar a dos indivíduos com DD, e que o SAE diminui progressivamente com a gravidade da DD.

Diversos estudos e a experiência clínica apontam

que a estimativa não invasiva das PE do VE fornecida pela ecocardiografia é útil na tomada de decisão clínica, mas problemas persistem em relação à sensibilidade e ao valor preditivo positivo, notadamente nos indivíduos com FE preservada ($> 50\%$) e em alguns cenários clínicos específicos.¹ A diretriz ASE/EACVI, baseada em uma abordagem “tripartite” (relação E/e' , VAEi e VRT) aumenta a especificidade no achado de elevação da PE, mas falha em detectar DD em aproximadamente 8% a 15% dos casos.⁵⁻⁷ Boa parte do problema consiste no fato de que nem todos os indivíduos têm refluxo tricúspide, e, em uma parcela dos que têm, nem sempre a medida adequada da VRT é exequível. Estima-se que em até 40% dos indivíduos não é possível obter um sinal Doppler adequado da curva de refluxo tricúspide.⁸ Nessa situação, uma porção essencial do algoritmo torna-se ausente e, caso os outros dois parâmetros (E/e' e VAEi) sejam conflitantes, a função diastólica resulta “indeterminada”, impossibilitando a determinação das PE.

Na década passada, estudos pioneiros sobre a deformação atrial esquerda empregando a técnica de *speckle tracking* propuseram que a diminuição da função de reserva, estimada pela medida do SAE, funcionaria como marcador subclínico da DD.³ Neste escopo, Singh et al. comprovaram a relação entre a gravidade da DD e o valor do SAE. Os autores demonstraram que o SAE tem correlação inversa com o grau de DD e a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA).⁵ O melhor desempenho diagnóstico parece ser com o valor de corte $< 19\%$, o qual separa a DD grau III dos demais graus de função diastólica.⁵ Estudo invasivo posterior do mesmo grupo demonstrou que o SAE $< 20\%$ tem maior acurácia do que o algoritmo da diretriz ASE/EACVI na predição de PE elevadas.⁹ Nosso estudo, embora com metodologia diferente na estratificação dos grupos e sem contar com os dados hemodinâmicos invasivos, encontrou também o valor de corte do SAE $< 20\%$ como preditor de PE elevadas. Vale ressaltar que a própria definição dos valores de normalidade do SAE encontra-se em aberto, uma vez

Tabela 2 - Principais características ecocardiográficas da população estudada.

Variável	n = 58
Porcentual da FE ao bidimensional	62 ± 6
Porcentual da FE ao tridimensional*	61 ± 8
DDVE, mm	48 ± 5
Índice de massa do VE, g/m ²	88 ± 26
DAE, mm	34 ± 5
VAEi, mL/m ²	28 ± 7
Onda E, cm/s	78 ± 17
Onda A, cm/s	80 ± 24
Relação E/A	$1,0 \pm 0,4$
e' média, cm/s	$7,6 \pm 2,6$
Relação E/e'	12 ± 3
VRT, m/s	$2,4 \pm 0,4$
Porcentual do SLG do VE [†]	$-18,9 \pm 1,9$
Porcentual do SAE na fase de reserva	$26,2 \pm 8,1$

FE: fração de ejeção; DDVE: dimensão diastólica do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; DAE: dimensão do átrio esquerdo; VAEi: volume do átrio esquerdo indexado; E: velocidade diastólica precoce do fluxo mitral; A: velocidade de contração atrial do fluxo mitral; e' : velocidade diastólica precoce do anel mitral; VRT: velocidade do refluxo tricúspide; SLG: strain longitudinal global; SAE: strain do átrio esquerdo. Resultados expressos como média \pm desvio-padrão. * n = 27; † n = 44.

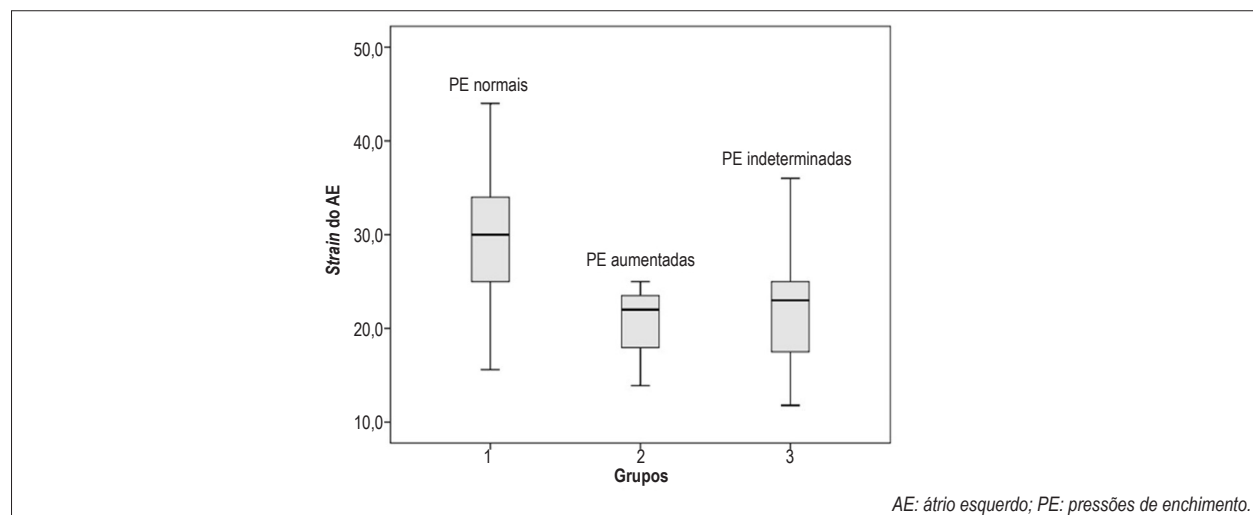


Figura 2 – Comparação das médias do strain longitudinal de pico do átrio esquerdo entre os grupos.

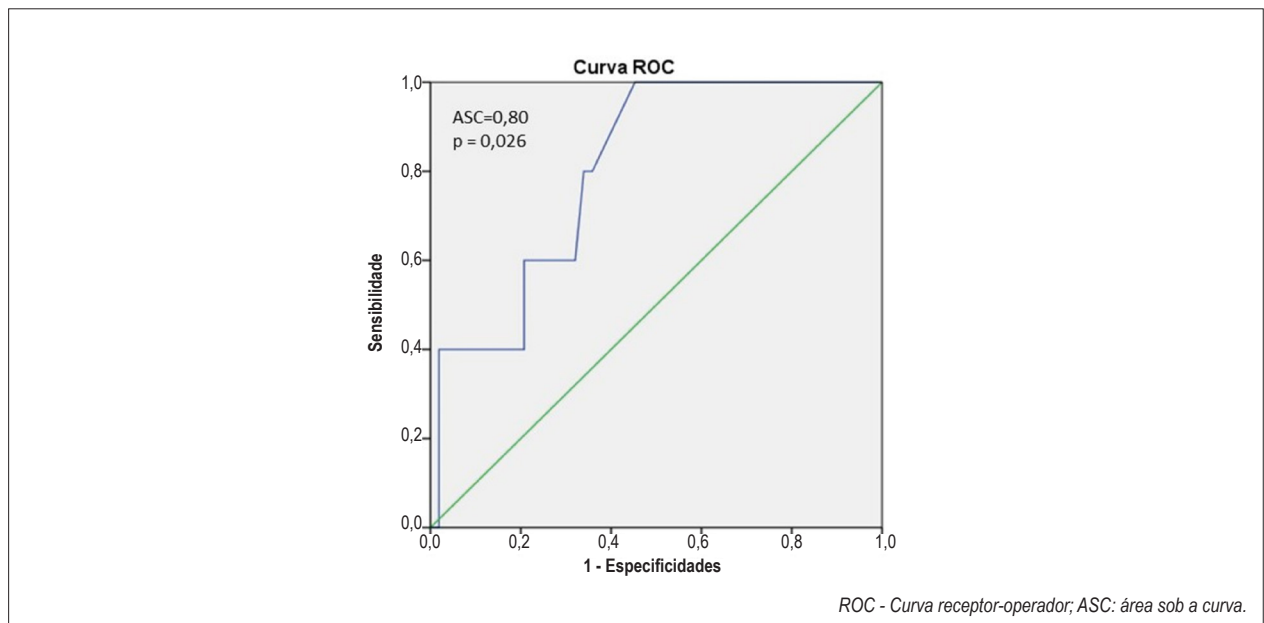


Figura 3 – Curva receptor-operador (ROC) do strain longitudinal de pico do átrio esquerdo para detecção de pressões de enchimento elevadas.

que a função de reserva do AE sofre a influência de diversos fatores, como idade, função sistólica do VE, aquisição uni ou biplanar da imagem do AE e versão do software empregado. Em metanálise publicada por Pathan et al., referiu-se valor normal médio do SAE de 39%, com mínimo valor esperado de 27,6%.¹⁰ Por sua vez, o estudo NORRE encontrou valor normal médio do SAE de 42%, com o mínimo valor esperado 26%.¹¹ Consequentemente, também o valor de corte definitivo do SAE a ser usado como marcador de PE elevada ainda não está completamente definido.

O remodelamento e a disfunção do AE secundários ao aumento das pressões no VE associam-se com mais sintomas clínicos, menor capacidade de exercício e desfechos clínicos adversos. Morris et al. demonstraram que o SAE foi preditor de hospitalização e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com FE preservada, ressaltando a potencial aplicação clínica da determinação ecocardiográfica da função atrial de reserva.¹² O presente estudo aponta que a função de reserva do AE na situação conhecida como função diastólica “indeterminada” pode estar reduzida de forma semelhante àquela encontrada nos indivíduos com DD grave, o que deve chamar a atenção do cardiologista para um seguimento clínico mais rigoroso nesses pacientes.

Por outro lado, este estudo tem limitações que devem ser ressaltadas. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo pequeno, composto por um grupo selecionado de pacientes ambulatoriais sem arritmias, disfunção sistólica do VE, valvopatias ou afecções pericárdicas. Em segundo lugar, a presença das PE aumentadas não foi confirmada por meio de avaliação invasiva. Em terceiro lugar, os valores de corte do SAE aqui apresentados não podem ser adotados de forma generalizada, pois sabe-se que diferentes marcas comerciais de aparelhos de ecocardiografia podem ter variações significativas das estimativas obtidas em um mesmo indivíduo. Além disso, o software de detecção

semiautomática da deformação miocárdica empregado neste estudo, originalmente projetado para uso no VE, foi adaptado para avaliar o AE.

Conclusão

Os achados sugerem que a função de reserva do átrio esquerdo dos indivíduos com função diastólica indeterminada é similar à dos indivíduos com disfunção diastólica avançada. Em termos práticos, o *strain* do átrio esquerdo mostra grande potencial para auxiliar na reclassificação dos casos de função diastólica indeterminada obtidos pelos algoritmos atuais. Estudos prospectivos em maior escala são necessários para validar os valores de normalidade do *strain* do átrio esquerdo na população geral e os valores de corte indicativos de elevação da pressão diastólica do ventrículo esquerdo em populações portadoras de doenças cardiovasculares, antes que essa técnica passe a fazer parte da avaliação clínica da disfunção diastólica. Parece razoável supor que o *strain* do átrio esquerdo será incorporado às futuras diretrizes, no intuito de reduzir as taxas de função diastólica “indeterminada”.

Contribuição dos autores

Barberato SH; Obtenção de dados: Barberato SH, Borsoi R; Análise e interpretação dos dados: Barberato SH, Borsoi R; Análise estatística: Barberato SH; Obtenção de financiamento: Barberato SH; Redação do manuscrito: Barberato SH; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barberato SH, Borsoi R.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

1. Fernandes-Silva MM, Barberato SH. O que o cardiologista espera do ecocardiograma na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada? *Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc.* 2020;33(1):e0003.
2. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
3. Hortegal R, Abensur H. Como eu faço análise da função diastólica nos casos indeterminados pela Diretriz da American Society of Echocardiography 2016? *Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc.* 2020;33(3):ecom13.
4. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt JU; Industry representatives; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):591-600.
5. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA strain for categorization of LV diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(7):735-43.
6. Balaney B, Medvedofsky D, Mediratta A, Singh A, Ciszek B, Kruse E, et al. Invasive validation of the echocardiographic assessment of left ventricular filling pressures using the 2016 diastolic Guidelines: head-to-head comparison with the 2009 Guidelines. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(1):79-88.
7. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(4):380-6.
8. Wang YC, Huang CH, Tu YK. Pulmonary hypertension and pulmonary artery acceleration time: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(2):201-10.e3.
9. Singh A, Medvedofsky D, Mediratta A, Balaney B, Kruse E, Ciszek B, et al. Peak left atrial strain as a single measure for the non-invasive assessment of left ventricular filling pressures. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(1):23-32.
10. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):59-70.e8.
11. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):630-8.
12. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(10):1405-15.