

## Cardiomiopatia Atrial Esquerda como Geradora de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

*Left Atrial Cardiomyopathy as a Generator of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*

Antonio José Lagoeiro Jorge,<sup>1,2</sup> Wolney de Andrade Martins,<sup>1,2</sup> Evandro Tinoco Mesquita,<sup>1,2</sup> Marcio Roberto Moraes de Carvalho<sup>2</sup>

Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF),<sup>1</sup> Niterói, RJ – Brasil

Faculdade de Medicina – Universidade Federal Fluminense (UFF),<sup>2</sup> Niterói, RJ – Brasil

### Resumo

O átrio esquerdo (AE) é uma estrutura anatômica importante para a manutenção da hemodinâmica fisiológica do sistema cardiovascular. A cardiomiopatia atrial (CMPa), definida como qualquer alteração na estrutura, arquitetura, contratilidade ou eletrofisiologia dos átrios, está associada com implicações clínicas adversas, e é responsável por fibrilação atrial e acidente vascular cerebral. A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep), com predominância de fibrilação atrial (FA) consiste em um fenótipo clínico único, caracterizado por disfunção mecânica do átrio esquerdo, sintomas congestivos e prognóstico ruim. Devido à forte associação entre CMPa e ICFep, o diagnóstico da CMPa tem relevância clínica em pacientes com ICFep. O objetivo desta revisão é ajudar a identificar CMPa como um fator de risco para o desenvolvimento da ICFep.

### Introdução

O átrio esquerdo (AE) é uma estrutura anatômica de grande importância para a manutenção da hemodinâmica fisiológica do sistema cardiovascular, servindo como reservatório, condutor ou bomba, funções que contribuem para o enchimento do ventrículo esquerdo (VE). Consequentemente, a disfunção atrial esquerda está associada com implicações clínicas adversas, destacando-se, assim, a importância e a aplicabilidade de seu diagnóstico. Tal fato é conhecido no contexto da estenose mitral, estenose aórtica, fibrilação atrial (FA), e recentemente tem chamado atenção na síndrome de insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFep).<sup>1</sup>

A ICFep é uma síndrome de alta prevalência e alta morbidade e mortalidade. A fisiopatologia do fenótipo da ICFep foi parcialmente descrita, com dúvidas ainda cruciais,

### Palavras-chave

Função do Átrio Esquerdo; Fibrilação Atrial; Insuficiência Cardíaca Diastólica

**Correspondência:** Antonio José Lagoeiro Jorge •

Avenida Marques do Paraná, 303, 6º andar. CEP 24030-215, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: antoniolagoeiro@id.uff.br

Artigo recebido em 18/08/2022, revisado em 26/08/2022, aceito em 26/08/2022

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abchf.20220055>

que certamente levaram a um atraso no estabelecimento de um tratamento modificador da doença, que só começou a avançar nos últimos anos.<sup>2</sup> A ICFep é uma síndrome altamente prevalente, particularmente em pacientes idosos hipertensos do sexo feminino, e um dos mecanismos observado nesse grupo de pacientes é a cardiomiopatia atrial (CMPa).<sup>3</sup> Tanto a CMPa como a ICFep estão associadas com aumento do AE, o qual é um marcador reconhecido de disfunção diastólica do VE, associado de modo independente com risco aumentado de morbidade e mortalidade. O papel das três fases da função do AE é menos conhecido, principalmente naqueles pacientes sem história de FA e com função atrial esquerda normal.<sup>4</sup>

O objetivo desta revisão é ajudar a identificar a CMPa como um fator de risco para o desenvolvimento de ICFep.

Para estruturar este artigo de revisão, realizou-se uma pesquisa em dois bancos de dados, Medline e Scielo, das seguintes palavras-chave em inglês: “heart failure with preserved ejection fraction; atrial fibrillation; atrial myocardiopathy”. A pesquisa ocorreu em junho de 2022. Estudos prospectivos e retrospectivos foram incluídos, e casos clínicos e resumos apresentados em reuniões clínicas foram excluídos. Opiniões divergentes quanto à relevância dos artigos foram resolvidas por consenso entre os autores.

### CMPa e ICFep

#### Os átrios

Os átrios possuem uma estrutura muito complexa, que se difere daquela dos ventrículos e contribui para a fisiologia cardíaca. Essa complexidade estrutural tem importantes implicações para a função mecânica atrial que são atualmente identificadas como marcadores de CMPa.<sup>5</sup> Os átrios afetam o enchimento ventricular e servem como um reservatório, mas também são elementos importantes do sistema de condução cardíaco, ao protegerem o nó sinusal e o nó atrioventricular. Os átrios também secretam peptídeo natriurético atrial (ANP) e peptídeo natriurético do tipo B (BNP), que são importantes reguladores da homeostase.<sup>6,7</sup>

Cada átrio apresenta uma morfologia característica do corpo e apêndice (Figura 1). No corpo, há um componente venoso com orifícios das veias sistêmicas e pulmonar, e um componente vestibular que circunda a saída do átrio.<sup>8</sup> O septo interatrial separa os corpos atriais. O componente venoso do AE está localizado de modo posterossuperior, e recebe as veias pulmonares nos quatro cantos, formando uma cúpula proeminente.<sup>8</sup>

O apêndice do AE é menor e mais estreito que o apêndice do átrio direito, com diferentes formas e uma abertura distinta para o corpo atrial que cobre a artéria circunflexa esquerda. Existem diferentes morfologias do apêndice atrial esquerdo descritas na literatura, e a morfologia do apêndice parece estar correlacionada com o risco de trombogênese.<sup>9</sup> No entanto, embora a existência do apêndice atrial esquerdo parece ser inapropriada, essa estrutura tem um papel na regulação de volume. Estudos animais mostraram que a eliminação do apêndice do AE pode inibir a manifestação de sede como resultado de hipovolemia.<sup>10</sup>

Os cardiomiócitos do átrio são cilindros geometricamente complexos, e a única diferença morfológica microscópica clara entre os cardiomiócitos do átrio e do ventrículo é o tamanho. O diâmetro transversal do cardiomiócito atrial é de 12µm, e o diâmetro do cardiomiócitos ventricular é de aproximadamente 22µm.<sup>11,12</sup>

Os átrios têm uma série de características eletrofisiológicas que os tornam diferentes dos ventrículos e susceptíveis ao desenvolvimento de arritmias.<sup>7</sup> Os cardiomiócitos atriais têm propriedades de potencial de ação diferentes dos ventrículos, principalmente devido à distribuição de canais iônicos distintos.<sup>13</sup> A corrente de potássio atrial é menor que a corrente ventricular, resultando em um potencial de repouso menos negativo e um aumento mais gradual da repolarização da fase 3 (Figura 2). Essas características eletrofisiológicas celulares têm implicações para o mecanismo de ação dos medicamentos antiarrítmicos e podem também alterar as respostas às arritmias cardíacas.<sup>14</sup>

A função da bomba do AE representa o aumento no enchimento do VE devido à contração atrial ativa, e é estimada por medidas do débito cardíaco com e sem sístole atrial efetiva. A importância da contribuição do AE para o enchimento do VE e o débito cardíaco ainda é controversa.<sup>7</sup>

A função de condução do AE ocorre principalmente durante a diástole ventricular e representa o transporte do volume sanguíneo que não pode ser atribuído às funções de reservatório ou bomba, correspondendo a aproximadamente um terço do fluxo atrial.<sup>15</sup> Há uma relação recíproca entre a função de condução e a função de reservatório do VE; uma

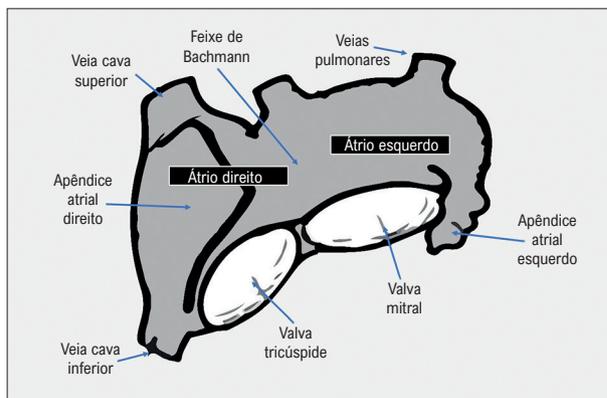
redistribuição entre essas funções é um importante mecanismo compensatório que facilita o enchimento do VE na presença de isquemia miocárdica, doença cardíaca hipertensiva e estenose mitral. A função de condução é estimada pelo fluxo transmitral diastólico precoce, fluxo da veia pulmonar na diástole, e deformação (*strain*) do AE no início da diástole.<sup>7</sup>

### Definição da CMPa

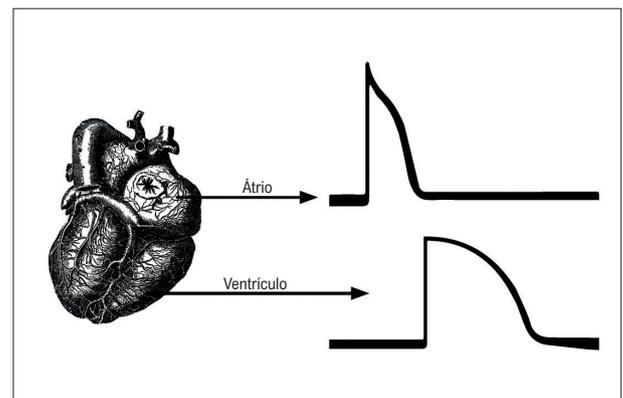
A CMPa pode ser definida como qualquer alteração na estrutura, arquitetura, contratilidade ou eletrofisiologia que afeta os átrios, com potencial de produzir manifestações clínicas relevantes, principalmente arritmogênicas.<sup>7</sup>

Doenças e síndromes tais como hipertensão arterial sistêmica, ICFEP, IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), diabetes mellitus, e miocardite, ou condições tais como envelhecimento e anormalidades endócrinas induzem ou contribuem para MCPa. Contudo, as alterações não são necessariamente específicas às doenças, e as características patológicas geralmente têm muitas semelhanças.<sup>16,17</sup> A extensão das alterações patológicas pode variar ao longo do tempo e local no átrio, resultando em diferenças substanciais entre indivíduos e intraindividuais. Condições pró-inflamatórias tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, possivelmente medida por interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa, estão associadas com arritmias atriais.<sup>18</sup> Além disso, enquanto alguns processos patológicos podem afetar os átrios de maneira muito seletiva, como no remodelamento induzido por FA, a maioria das cardiomiopatias que afetam os átrios também envolvem os ventrículos em maior ou menor extensão.<sup>7</sup>

O Consenso EHRA/HRS/APHS/SOLAECE<sup>7</sup> propôs uma classificação fisiopatológica para as cardiomiopatias atriais, com definição de quatro classes pela *European Heart Rhythm Association* (EHRA): (I) alterações dos cardiomiócitos, (II) alterações predominantemente fibróticas; (III) combinação de patologia dos cardiomiócitos com fibrose; (IV) infiltração não colagenosa (com ou sem alterações de cardiomiócitos) (Tabela 1). Essa simples classificação ajuda a definir a patologia primária subjacente em várias condições clínicas. No entanto, a classe pode mudar ao longo do tempo e variar quanto aos locais atriais em alguns pacientes. Assim, essa



**Figura 1** – Representação das porções superior e inferior dos átrios direito e esquerdo; o feixe de Bachmann faz parte do sistema de condução dos átrios.<sup>7</sup>



**Figura 2** – Potencial de ação no miócito atrial e no miócito ventricular.<sup>7</sup>

**Tabela 1 – Classificação da cardiomiopatia atrial**

Classe	Caracterização histológica
I	Principais alterações morfológicas ou moleculares que afetam os cardiomiócitos em termos de hipertrofia celular e miocitólise; sem fibrose patológica importante ou outras alterações intersticiais
II	Alterações predominantemente fibróticas; cardiomiócitos com aparência normal
III	Combinação de alterações do cardiomiócitos (p.ex. hipertrofia celular, miocitólise) e alterações fibróticas
IV	Alteração da matriz intersticial sem acúmulo de fibras colágenas
IVa	Acúmulo de amiloide
IVf	Infiltração gordurosa
IVi	Células inflamatórias
IVo	Outras alterações intersticiais

*EHRA/HRS/APHS/SOLAECE Expert Consensus<sup>7</sup>*

classificação é meramente descritiva e, diferentemente de outras classificações tais como da *New York Heart Association* (NYHA), não há progressão na gravidade da classe I à classe IV. Essa classificação pode ser útil para descrever alterações patológicas em biópsias e para correlacionar achados de exames de imagens com doenças.<sup>7</sup>

### Fibrilação atrial

A FA é a arritmia mais comum em pacientes com doença cardíaca, afetando um número estimado de 33 milhões de pessoas no mundo.<sup>19</sup> É importante enfatizar que a MCPa pode ser induzida ou exacerbada pela FA, que por sua vez apresenta características clínicas, fisiopatológicas, e epidemiológicas únicas. A CMPa mediada por FA ocorre quando a FA é a única causa de disfunção ventricular em pacientes com cardiomiopatia ou IC.<sup>20</sup> Similar a outras cardiomiopatias causadas por outras arritmias, a cardiomiopatia induzida por FA pode ser ao menos em parte revertida com restauração do ritmo sinusal, criando, assim, uma oportunidade crucial para intervenção clínica.<sup>19</sup>

Estudos clínicos e experimentais elucidaram os mecanismos fisiopatológicos da arritmia, principalmente a nível molecular. Remodelamento elétrico, contrátil e estrutural, anormalidades no manejo do cálcio, desequilíbrio autonômico, e fatores genéticos parecem exercer um papel crucial no início e na manutenção da FA. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos exatos da FA não são completamente compreendidos, e não se sabe se a FA é uma cardiomiopatia não classificada ou uma doença distinta.<sup>21</sup>

Segundo triângulo da arritmogênese de Coumel, são necessários três pilares no início da FA clínica: (a) o fator desencadeante; (b) o substrato arritmogênico; e (c) os fatores de modulação. A interação entre esses três elementos determina o cenário clínico da FA<sup>21</sup> (Figura 3).

Vários fatores de modulação contribuem para o início e a manutenção da FA, sendo o envelhecimento um fator de risco significativo para o desenvolvimento de FA. Estudos fundamentais conduzidos por Spach e Dolber descreveram evidências microscópicas de fibrose em associação com um desajuste elétrico de conexões no átrio humano envelhecido. Essas alterações estruturais foram associadas com anisotropia de condução, fornecendo um substrato necessário para o fenômeno de reentrada.<sup>22</sup>

O papel da inflamação no início da FA baseia-se no fato de que estados inflamatórios tais como miocardite, pericardite e cirurgia cardíaca são geralmente associados com arritmia. Achados histológicos de miocardite atrial foram identificados em pacientes com FA isolada.<sup>23</sup> Vários estudos epidemiológicos prospectivos confirmaram que a inflamação pode conferir um risco aumentado de FA. A relação epidemiológica entre a incidência de câncer e FA também corrobora a tese de que a inflamação seria o gatilho comum entre as duas condições clínicas.<sup>24</sup>

A obesidade está associada com incidência aumentada de FA. Há um risco de 3% a 8% maior de nova FA a cada aumento na unidade do Índice de Massa Corporal (IMC),<sup>25,26</sup> independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares tais como dislipidemia, hipertensão e diabetes. Os mecanismos pelos quais a obesidade pode levar à FA são desconhecidos. O aumento no tamanho do AE correlaciona-se com IMC e é possível explicação para o início da FA nesses pacientes. A disfunção diastólica pode ser resultante de espessamento do miocárdio, e aumento do volume plasmático ou da ativação neurohormonal.<sup>27-30</sup> Uma interpretação adicional aponta para a ação inflamatória de vesículas extracelulares de gordura epicárdica e sua influência na apoptose celular, fibrose, e efeito pró-arritmico no desenvolvimento da CMPa.

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um forte preditor da incidência de FA. A AOS induz hipoxemia intermitente e hipercapnia, ativação simpática, e alterações na pressão arterial. Pressão intratorácica elevada causada por inspiração contra uma via aérea obstruída leva a um aumento no gradiente de pressão transmural, que por sua vez, leva à distensão atrial. Ainda, a AOS está associada com disfunção diastólica.<sup>31</sup> Esses mecanismos fisiopatológicos podem levar à maior vulnerabilidade para FA. Foi mostrado que pacientes com AOS apresentam maior taxa de recorrência de FA após cardioversão bem-sucedida que pacientes sem AOS, e tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas reduz a ocorrência de FA.<sup>32</sup>

### Cardiomiopatia atrial, FA e ICfEP

O miocárdio atrial é afetado por muitas condições cardíacas e não cardíacas e é, em alguns aspectos, mais sensível que o miocárdio ventricular.<sup>33,34</sup> Há três importantes mecanismos no desenvolvimento da CMPa: fibrose, disfunção elétrica, e disfunção mecânica. A inflamação atrial é um fator chave na formação da fibrose atrial e no risco aumentado de FA.<sup>35</sup> A fibrose progressiva pode levar a anomalias de condução bem como a

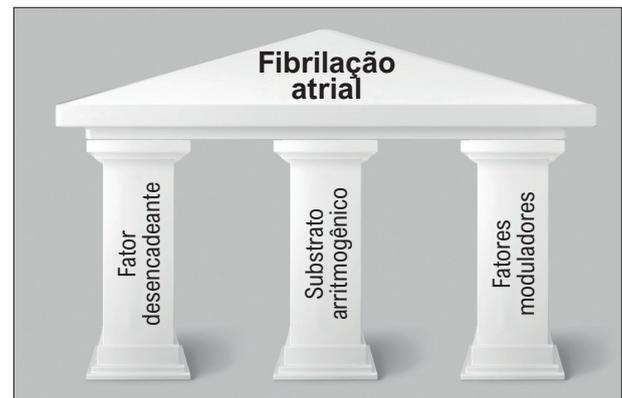
alterações estruturais no átrio. A perda de miócitos viáveis e o aumento na espessura do tecido da parede causado por fibrose excessiva leva à diminuição da função atrial<sup>36</sup> (Figura 4).

Os átrios são ativados, além dos três tratos internodais especializados, por meio de cardiomiócitos funcionais,<sup>37</sup> de modo que qualquer alteração no miocárdio atrial pode causar distúrbios eletrofisiológicos significativos. Além disso, células atriais, tanto cardiomiócitos como outras células tais como fibroblastos e células endoteliais, reagem rapidamente e extensivamente a estímulos patológicos e são influenciadas por muitos fatores genéticos predisponentes. As respostas incluem hipertrofia e disfunção contrátil dos cardiomiócitos atriais, alterações arritmogênicas no canal iônico do cardiomiócitos, proliferação dos fibroblastos atriais, aumento da inervação, e alterações trombogênicas.<sup>38</sup> Portanto, as doenças atriais têm um grande impacto no desempenho cardíaco, ocorrência de arritmia, principalmente FA, e risco aumentado de acidente vascular.<sup>39,40</sup>

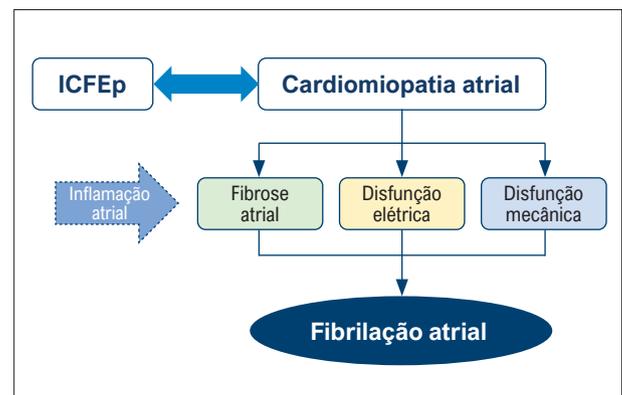
A IC é uma causa comum da FA<sup>33</sup> e o fenótipo atrial induzido pela doença é complexa. Um componente particularmente importante é a fibrose atrial, que em modelos experimentais ocorre mais precocemente no curso da IC, e em maior extensão que nos ventrículos, ao menos em parte devido a diferenças fenotípicas dos fibroblastos atrioventriculares.<sup>34</sup> Na IC, a fibrose ocorre lentamente e o substrato induzido pela FA acompanha predominantemente fibrose que outros componentes do remodelamento atrial, tais como alterações na corrente iônica ou das conexinas. Ainda na IC, um aumento na pressão ou no volume do ventrículo é um forte estímulo para o aumento e remodelamento atrial. Em condições crônicas, o volume e a tensão do AE correlacionam-se com a pressão diastólica final do VE independentemente da fração de ejeção. O estresse mecânico induz o estiramento e o espessamento dos átrios. A fibrose atrial é perpetuada pela distensão atrial e está relacionada à ativação de cascatas de sinalização pró-fibrótica e pela apoptose/necrose das células, bem como à ativação de um programa genético fetal.<sup>7</sup>

Diferentemente do remodelamento induzido pela FA, mudanças na corrente iônica na IC não reduzem a duração do potencial de ação ou a velocidade de condução e, portanto, não contribuem diretamente para a formação de arritmias.<sup>41</sup>

A ICfEP com FA predominante é um fenótipo clínico único, caracterizado pela disfunção mecânica do AE, sintomas congestivos, e prognóstico ruim. A CMPa é uma condição comum entre pacientes com ICfEP e FA e está associada com piores resistências vascular pulmonar e função ventricular direita, e consumo mais alto de oxigênio. Além disso, esses pacientes apresentam anormalidades na função atrial direita que levam à congestão venosa aumentada. Pacientes com ICfEP e FA predominante podem apresentar um claro remodelamento do AE sem necessariamente um pior desempenho do VE. Enquanto a perda da função contrátil do AE causada por FA contribui, sem dúvida, para manifestações clínicas da CMPa, uma



**Figura 3** – Segundo triângulo da arritmogênese de Coumel, são necessários três pilares no início da arritmia clínica: (a) o fator desencadeante; (b) o substrato arritmogênico; e (c) os fatores de modulação.<sup>21</sup>



**Figura 4** – A cardiomiopatia atrial é composta por fibrose atrial, disfunção elétrica e disfunção mecânica. A avaliação desses três componentes é realizada por métodos diferentes.<sup>35</sup> ICfEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

menor complacência do AE causa comprometimento da função hemodinâmica.<sup>38</sup>

Recentemente, um novo elemento foi identificado como um fator contribuinte para a fisiopatologia da ICfEP. A dilatação dos anéis das válvulas tricúspide e mitral contribui para a regurgitação da válvula ao piorar o remodelamento atrial, e pode levar a uma sobrecarga em um ventrículo rígido e reduzido, causando assim um aumento na pressão de enchimento.<sup>42</sup> A dilatação do anel mitral também causa regurgitação mitral funcional, contribuindo ainda mais para a disfunção do AE. Esses dados sugerem que a CMPa pode ocorrer desproporcionalmente à disfunção do VE na ICfEP com predominância da FA.<sup>1</sup>

A ICfEP e a FA possuem características fisiopatológicas e sintomas em comum incluindo deficiência relativa de óxido nítrico,<sup>34</sup> dispneia e intolerância ao exercício. Tais sintomas não específicos na FA isolada são comumente atribuídos à arritmia. No entanto, esses pacientes apresentam, provavelmente, CMPa, e a restauração do ritmo sinusal

pode não aliviar os sintomas completamente. Deve-se considerar que esses pacientes apresentem ICfEP como FA predominante. De fato, em uma coorte de pacientes com FA e dispneia sem etiologia clara, a probabilidade de uma ICfEP não diagnosticada foi maior que 50%.<sup>43</sup> Recentemente, um escore de risco para ICfEP, o escore H2FpEF, identificou a FA como a variável clínica mais importantes na predição de ICfEP em pacientes com dispneia. Assim, a CMPa secundária à FA é um dos principais fatores contribuintes para a patogênese da ICfEP.<sup>43</sup>

A distensão do AE na ICfEP devido à elevação crônica da pressão de enchimento do VE e da pressão no AE resulta em remodelamento do AE. Assim, o tamanho do átrio está geralmente aumentado na ICfEP, o que não só se tornou um critério diagnóstico, como também é um fator prognóstico útil.<sup>44</sup> Embora a disfunção diastólica do VE seja uma alteração fisiopatológica fundamental na ICfEP, é difícil determinar essa condição exclusivamente pela ocorrência de disfunção diastólica. De fato, recomendou-se incluir a dilatação do AE (volume do AE > 32mL/m<sup>2</sup>) como uma anormalidade estrutural adicional no diagnóstico de ICfEP nas diretrizes da *European Society of Cardiology*<sup>45</sup> e na Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca.<sup>46</sup> Estudos prévios mostraram que pacientes com ICfEP apresentaram um AE de maior tamanho que pacientes hipertensos com hipertrofia do VE. De fato, a hipertrofia do VE é um precursor comum da ICfEP e um indicador de pressão aumentada do AE, levando ao remodelamento atrial.<sup>47,48</sup>

Um estudo populacional do tipo coorte<sup>3</sup> mostrou que dois terços dos pacientes com ICfEP apresentaram FA antes (fator de risco), concomitantemente ou após o diagnóstico de ICfEP (comorbidade), destacando a interação entre essas duas condições. No diagnóstico da ICfEP, pacientes com FA (prévia ou concomitante) eram mais velhos, e apresentavam átrio com maiores dimensões, pior disfunção diastólica, e níveis mais elevados de BNP em comparação a pacientes em ritmo sinusal, consistente com IC mais avançada. O desenvolvimento de FA incidente foi associado com idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, disfunção renal, dilatação do AE e disfunção diastólica no diagnóstico de IC. Importante mencionar que tanto FA prevalente como FA incidente foram associadas com pior sobrevida na ICfEP, mesmo após ajuste quanto a potenciais fatores de confusão. Esses dados sugerem que a FA pode ser um fator de risco e, potencialmente, uma comorbidade de mortalidade aumentada na ICfEP, independentemente de outros fatores de risco conhecidos.<sup>3</sup>

### A ICfEP aumenta o risco de CMPa e FA

O mecanismo mais comumente reconhecido pelo qual a ICfEP conduz à FA é o remodelamento funcional e estrutural do AE, substrato para a CMPa. Em pacientes com ICfEP, volumes do AE são 68% maiores em comparação a controles pareados por idade, e 40% maiores que em pacientes com doença cardíaca hipertensiva sem IC.<sup>49</sup> Um AE aumentado é um substrato pró-arritmico associado com fibrose atrial,<sup>49</sup> e a distribuição anormal de *gap junctions*

e perda do acoplamento das células em áreas de fibrose contribuem para o remodelamento elétrico, aumento da refratariedade atrial e desenvolvimento de FA.<sup>50,51</sup>

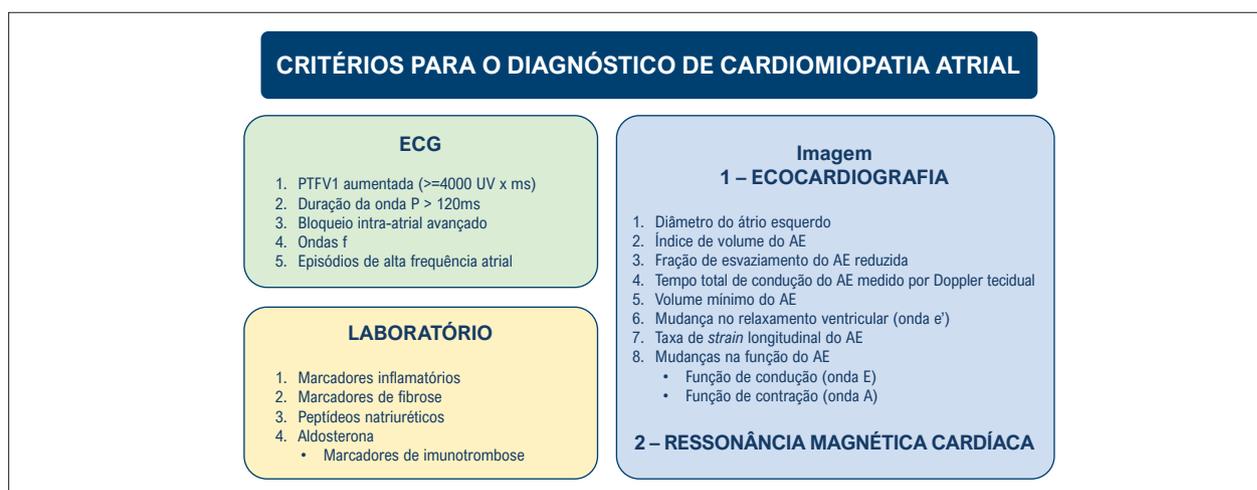
Na CMPa, também observa-se o importante papel das *gap junctions* no remodelamento atrial, envolvendo proteínas conexinas<sup>52</sup> e a consequente heterogeneidade da propagação de impulso, estabelecendo circuitos de reentrada que predisõem à FA.<sup>52</sup> Nesse caso, estudos não conseguiram ainda definir a doença de base, se ICfEP ou CMPa. Portanto, há ainda um dilema diagnóstico em se discriminar ICfEP de CMPa/FA devido a sintomas em comum como falta de ar e intolerância ao exercício. No entanto, é importante distinguir uma condição de outra de maneira precisa, devido, em parte, da fisiopatologia potencialmente diferente.<sup>42</sup> Assim, a sobreposição de FA e ICfEP dificulta a interpretação de um mecanismo causal definitivo com base nas características clínicas.<sup>52</sup>

### Mecanismos pelos quais a CMPa e a FA conduzem à ICfEP

A CMPa leva à dilatação do AE, altera a função atrial e causa fibrose atrial e, por isso, pode ser causa direta de ICfEP. De fato, uma cardioversão bem-sucedida da FA está associada com restauração da função de bomba propulsora do átrio e melhora do enchimento ventricular, com um aumento na contribuição atrial para o enchimento ventricular de 30% para 47% um mês após o retorno do ritmo sinusal.<sup>53</sup> A FA também está associada com fibrose do miocárdio do VE, que, por sua vez, contribui para a disfunção diastólica e ICfEP. Ainda, o remodelamento do anel atrioventricular com regurgitação mitral e tricúspide progressiva pode ser outro mecanismo pelo qual a CMPa causa ICfEP. A depleção de ANP, observada na FA permanente, pode levar a mais vasoconstrição e congestão, dando condições para o desenvolvimento de ICfEP incidente.<sup>54</sup>

A ICfEP e a CMPa apresentam mecanismos fisiopatológicos em comum, uma vez que muitos pacientes com ICfEP apresentam FA. Além disso, ambas provavelmente compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns, tais como inflamação sistêmica, ativação neuro-humoral, atividade aumentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, função endotelial, liberação reduzida de ANP, remodelamento do anel mitral e tricúspide, incompetência cronotrópica, e taquicardiomiopatia.<sup>52</sup>

Na CMPa, o desenvolvimento da IC é geralmente atribuído à taquicardia ou à cardiomiopatia induzida por alterações hemodinâmicas, efeitos celulares, e ativação neuro-hormonal. As alterações hemodinâmicas que levam à CMPa são: diástase mais curta, redução do débito cardíaco, efeitos estruturais como remodelamento excêntrico do VE, fibrose subendocárdica e perfusão miocárdica deficiente. As principais alterações celulares relacionadas à CMPa incluem mudanças no citoesqueleto, ruptura da matriz mitocondrial e manipulação anormal do cálcio. Finalmente, a ativação neuro-hormonal, como o aumento na atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de peptídeos natriuréticos, também estaria envolvida no desenvolvimento da CMPa.<sup>55,56</sup>



**Figura 5** – Principais critérios laboratoriais, de eletrocardiograma e ecocardiograma para o diagnóstico de cardiomiopatia atrial.<sup>57</sup> ECG: eletrocardiografia; PTFV1: força terminal da onda na derivação 1; AE: átrio esquerdo.

### Diagnóstico da CMPa

O diagnóstico correto da CMPa é importante e inclui exames de eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca e biomarcadores, que identificam e quantificam disfunção elétrica, mecânica e estrutural nos átrios (Figura 5).

Um ECG anormal pode dar informações sobre distúrbios de condução e remodelamento elétrico. Estudos que analisaram parâmetros eletrocardiográficos apresentaram definições muito heterogêneas da CMPa<sup>57</sup> (Figura 6).

A análise de ondas f pode ser adequada para detectar tanto alterações fisiológicas como estruturais nos átrios. FA de ondas grossa (“coarse-wave”) definida como amplitude da onda f na derivação V1  $\geq 1$ mm, está associada à redução da fração de ejeção do AE e da velocidade máxima de esvaziamento atrial.<sup>57</sup> A amplitude de onda f está fortemente correlacionada com volume do AE medido por ecocardiografia.<sup>58</sup>

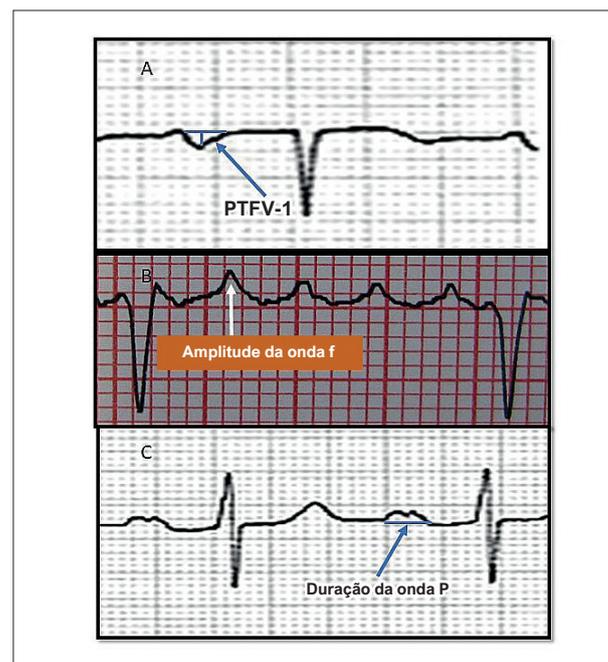
A onda P representam a despolarização atrial e está associada a remodelamento elétrico do AE. Os parâmetros de onda P incluem sua duração, dispersão, eixo, voltagem, bloqueio atrial e força terminal da onda na derivação V1 (PTFV1).<sup>59</sup> Os parâmetros de onda P são preditivos de acidente vascular cerebral isquêmico, independentemente de FA, sugerindo que eles podem refletir o remodelamento independente de arritmogênese.<sup>59</sup>

A PTFV1 é um marcador eletrocardiográfico do remodelamento atrial. A onda P na derivação V1 é normalmente bifásica, em que a segunda porção negativa da onda P representa a propagação da excitação no AE. A PTFV1 é determinada multiplicando-se a amplitude da segunda porção da onda P por sua largura. Uma PTFV1  $\geq -4,000\mu\text{V} \times \text{ms}$  é considerada patológica.<sup>57</sup>

Uma análise de ECG utilizando inteligência artificial foi realizada para detectar CMPa em 613 pacientes com ICFeP.<sup>60</sup> O método baseia-se em um algoritmo assistido por computador que analisa dados de ECG de 12 derivações de repouso e inclui critérios sobre a probabilidade de FA. A doença cardíaca

estrutural foi mais grave nos pacientes com maior probabilidade de FA avaliada por inteligência artificial, com hipertrofia do VE, maiores volumes do AE, e diminuição no reservatório do AE no ecocardiograma. Cada aumento em 10% na probabilidade de FA por inteligência artificial resultou em um risco 31% maior de se desenvolver FA incidente em pacientes com ritmo sinusal e sem FA prévia. Na população total, cada aumento de 10% na probabilidade de FA por inteligência artificial levou a um aumento de 12% no risco de morte.

A ecocardiografia é o método de imagem de escolha para rastrear e monitorar pacientes com morfologia e função



**Figura 6** – Exemplos de alterações eletrocardiográficas que podem indicar cardiomiopatia atrial;<sup>57</sup> PTFV-1: força terminal da onda na derivação.

anormais do AE, devido ao seu uso amplo, não invasivo, e de baixo custo. Assim, o ecocardiograma pode ser útil na detecção da CMPa. Em estudos que investigaram a utilidade do ecocardiograma, a CMPa foi identificada ao se demonstrar uma associação entre tamanho anormal do AE e desfechos clínicos primários tais como FA e recorrência da FA após acidente vascular cerebral isquêmico.<sup>57</sup>

O Índice de Volume do AE (IVAE) é mais preciso para estimar o tamanho atrial que o diâmetro do AE.<sup>57</sup> Um IVAE aumentado foi descrito como um marcador precoce da CMPa e está geralmente presente em pacientes com FA.<sup>61</sup>

Além das anormalidades no volume atrial esquerdo que indicam um remodelamento estrutural, a avaliação da função atrial pode fornecer outros indicadores importantes da presença de CMPa. Tanto um AE aumentado como uma fração de vazão diminuída no AE são fenômenos comuns em pacientes com FA, com uma correlação negativa entre tamanho do AE e fração de vazão.<sup>61</sup>

A avaliação da função do AE também é possível por medidas de ecocardiograma com Doppler, e função alterada do AE pode ser indicativo de CMPa. Enquanto a função de condução do AE, representada pela velocidade da onda E transmitral, aumenta com a maior incidência da FA, ocorre um efeito oposto sobre a função contrátil, representada pela velocidade da onda A transmitral cardíaco, e a velocidade Doppler do tecido anular mitral.<sup>61</sup>

Outro importante marcador de CMPa é a deformação (*strain*) do AE, um processo cíclico analisado em três fases: fase de reservatório, fase de condução e fase de contração. Traços do *strain* do AE obtidos por ecocardiografia com *speckle tracking* são em grande parte, reflexos do *strain* no VE, uma vez que o AE e o VE compartilham o anel mitral.<sup>62</sup> A superioridade do *strain* atrial sobre o IVAE, uma variável bem estabelecida para a avaliação dos pacientes com ICPEp, foi discutida.<sup>63</sup>

O exame de CMR é considerado o padrão ouro para avaliar alterações funcionais e estruturais no coração. A RMC com gadolínio apresenta bom desempenho na avaliação de fibrose atrial. A fibrose atrial identificada por esse método pode ajudar a selecionar pacientes elegíveis para ablação da FA e prever o curso da disfunção do nó sinoatrial, progressão da FA, e risco de acidente vascular cerebral em pacientes com FA.<sup>7</sup>

Vários biomarcadores circulantes, incluindo marcadores inflamatórios e de fibroses, e peptídeos atriais, foram propostos para estimar o remodelamento atrial e CMPa. No entanto, os resultados são conflitantes, uma vez que os biomarcadores relacionados à inflamação e à fibrose não são específicos para essas condições. Assim, o valor clínico dos biomarcadores na avaliação de CMPa não está claro, bem como seu uso rotineiro no rastreamento é questionável.

### Tratamento da CMPa

O tratamento da CMPa deve incluir o controle dos fatores de risco subjacentes, anticoagulação e o uso de terapia medicamentosa definida nas diretrizes.<sup>19</sup> O controle da frequência cardíaca é o primeiro passo para o controle de sintomas clínicos e restauração da função cardíaca. O controle da frequência cardíaca com cardioversão em curto prazo também pode ser uma tentativa na fase inicial.

Para o tratamento em longo prazo, evidências corroboram o uso de ablação da FA como estratégia preferencial para pacientes que são bons candidatos ao método. O controle da frequência cardíaca em longo prazo pode ser usado como alternativa para pacientes que não são bons candidatos para ablação da FA ou que preferem uma estratégia conservadora, mesmo sabendo que essa pode ser inferior à ablação em desfechos clínicos de longo prazo. Se monitorados de perto, as drogas antiarrítmicas podem ser usadas em um grupo de pacientes, de modo independente ou como adjuvante à ablação para auxiliar no controle do ritmo cardíaco. Quando esse controle não é possível, ou quando o controle da taxa farmacológica é inadequado, a ablação do nó atrioventricular com estimulação fisiológica pode ser considerada.

Muitos ensaios controlados randomizados e registros observacionais multicêntricos demonstraram a superioridade da ablação da FA sobre a terapia medicamentosa para manutenção do ritmo sinusal. No entanto, recorrências tardias são comuns e estão associadas com substrato atrial mais avançado e doença cardíaca estrutural.<sup>19</sup>

### Conclusão

A CMPa foi associada com ICPEp e tem um impacto significativo sobre a função atrial e desenvolvimento de arritmias, principalmente FA. A FA ocorre em mais da metade dos indivíduos com ICPEp, e a ICPEp ocorre em mais de um terço dos indivíduos com FA. Embora a ICPEp e a CMPa frequentemente coexistam, há muitas questões não respondidas sobre a fisiopatologia, sintomatologia, diagnóstico e prognóstico de ambas as condições. Quando combinadas, a CMPa e a ICPEp oferecem um prognóstico ruim aos pacientes.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Jorge AJL; Redação do manuscrito: Jorge AJL, Martins WA, Mesquita ET, Carvalho MRM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jorge AJL, Martins WA, Mesquita ET.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Referências

- Patel RB, Shah SJ. Therapeutic Targeting of Left Atrial Myopathy in Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2020;5(5):497-9. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0136.
- Roger VL. Heart Failure Epidemic: It's Complicated.... *Circulation.* 2018;138(1):25-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.028478.
- Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal Relationship and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction: A Community-based Study. *Circulation.* 2013;128(10):1085-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001475.
- Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al. Impaired Left Atrial Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(10):1096-103. doi: 10.1002/ejhf.147.
- Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology: Implications for Management. *Circulation.* 2011;124(20):2264-74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893.
- Hoit BD. Left Atrial Size and Function: Role in Prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):493-505. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.055.
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLACE Expert Consensus on Atrial Cardiomyopathies: Definition, Characterization, and Clinical Implication. *Europace.* 2016;18(10):1455-90. doi: 10.1093/europace/euw161.
- Cabrera JA, Sánchez-Quintana D. Cardiac Anatomy: What the Electrophysiologist Needs to Know. *Heart.* 2013;99(6):417-31. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301154.
- Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate with the Risk of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation? Results from a Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(6):531-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.032.
- Stöllberger C, Schneider B, Finsterer J. Elimination of the Left Atrial Appendage to Prevent Stroke or Embolism? Anatomic, Physiologic, and Pathophysiologic Considerations. *Chest.* 2003;124(6):2356-62. doi: 10.1378/chest.124.6.2356.
- Corradi D, Callegari S, Benussi S, Maestri R, Pastori P, Nascimbene S, et al. Myocyte Changes and Their Left Atrial Distribution in Patients with Chronic Atrial Fibrillation Related to Mitral Valve Disease. *Hum Pathol.* 2005;36(10):1080-9. doi: 10.1016/j.humpath.2005.07.018.
- Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, et al. Structural Basis of End-stage Failure in Ischemic Cardiomyopathy in Humans. *Circulation.* 1994;89(1):151-63. doi: 10.1161/01.cir.89.1.151.
- Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S. Differential Distribution of Cardiac Ion Channel Expression as a Basis for Regional Specialization in Electrical Function. *Circ Res.* 2002;90(9):939-50. doi: 10.1161/01.res.0000018627.89528.6f.
- Ehrlich JR, Biliczki P, Hohnloser SH, Nattel S. Atrial-selective Approaches for the Treatment of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):787-92. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.067.
- Hitch DC, Nolan SP. Descriptive Analysis of Instantaneous Left Atrial Volume-with special Reference to Left Atrial Function. *J Surg Res.* 1981;30(2):110-20. doi: 10.1016/0022-4804(81)90002-0.
- Corradi D. Atrial Fibrillation from the Pathologist's Perspective. *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(2):71-84. doi: 10.1016/j.carpath.2013.12.001.
- Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural Remodeling in Atrial Fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(12):782-96. doi: 10.1038/ncpcardio1370.
- Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M, Stricker BH, Ikram MA, Heeringa J, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Development of Atrial Fibrillation. *Int J Cardiol.* 2019;276:118-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.056.
- Qin D, Mansour MC, Ruskin JN, Heist EK. Atrial Fibrillation-Mediated Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(12):e007809. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007809.
- Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, Spinale FG, Lakkireddy D, Olshansky B. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(15):1714-28. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.038.
- Kallergis EM, Goudis CA, Vardas PE. Atrial Fibrillation: A Progressive Atrial Myopathy or a Distinct Disease? *Int J Cardiol.* 2014;171(2):126-33. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.009.
- Spach MS, Dolber PC. Relating Extracellular Potentials and Their Derivatives to Anisotropic Propagation at a Microscopic Level in Human Cardiac Muscle. Evidence for Electrical Uncoupling of Side-to-side Fiber Connections with Increasing Age. *Circ Res.* 1986;58(3):356-71. doi: 10.1161/01.res.58.3.356.
- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients with Lone Atrial Fibrillation. *Circulation.* 1997;96(4):1180-4. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1180.
- Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into Onco-cardiology: Atrial Fibrillation in Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(10):945-53. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.026.
- Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, et al. Risk of New-onset Atrial Fibrillation in Relation to Body Mass Index. *Arch Intern Med.* 2006;166(21):2322-8. doi: 10.1001/archinte.166.21.2322.
- Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and Obesity as Risk Factors for Atrial Fibrillation or Flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med.* 2005;118(5):489-95. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.031.
- Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The Impact of Obesity on Left Ventricular Mass and Geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1991;266(2):231-6.
- Messerli FH, Ventura HO, Reisin E, Dreslinski GR, Dunn FG, MacPhee AA, et al. Borderline Hypertension and Obesity: Two Prehypertensive States with Elevated Cardiac Output. *Circulation.* 1982;66(1):55-60. doi: 10.1161/01.cir.66.1.55.
- Engeli S, Sharma AM. The Renin-angiotensin System and Natriuretic Peptides in Obesity-associated Hypertension. *J Mol Med (Berl).* 2001;79(1):21-9. doi: 10.1007/s001090000144.
- Shaihov-Teper O, Ram E, Ballan N, Brzezinski RY, Naftali-Shani N, Masoud R, et al. Extracellular Vesicles From Epicardial Fat Facilitate Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2021 Jun 2;143(25):2475-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052009.
- Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Left Ventricular Mass and Diastolic Function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1632-6. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2007014.
- Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2003;107(20):2589-94. doi: 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circ Res.* 2014;114(9):1453-68. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
- Burstein B, Libby E, Calderone A, Nattel S. Differential Behaviors of Atrial Versus Ventricular Fibroblasts: A Potential Role for Platelet-derived Growth Factor in Atrial-ventricular Remodeling Differences. *Circulation.* 2008 Apr 1;117(13):1630-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748053.
- Packer M. Characterization, Pathogenesis, and Clinical Implications of Inflammation-Related Atrial Myopathy as an Important Cause of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e015343. doi: 10.1161/JAHA.119.015343.

36. Lebek S, Wester M, Pec J, Poschenrieder F, Tafelmeier M, Fisser C, et al. Abnormal P-wave Terminal Force in Lead V1 is a Marker for Atrial Electrical Dysfunction but not Structural Remodelling. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):4055-66. doi: 10.1002/ehf2.13488.
37. Sims BA. Pathogenesis of Atrial Arrhythmias. *Br Heart J.* 1972;34(4):336-40. doi: 10.1136/hrt.34.4.336.
38. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91(1):265-325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009.
39. Hoit BD. Left Atrial Size and Function: Role in Prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):493-505. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.055.
40. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeiffenberger J, Morawietz H, Strugala D, et al. Acute Atrial Tachyarrhythmia Induces Angiotensin II Type 1 Receptor-mediated Oxidative Stress and Microvascular Flow Abnormalities in the Ventricles. *Eur Heart J.* 2009;30(11):1411-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehp046.
41. Li D, Melnyk P, Feng J, Wang Z, Petrecca K, Shrier A, et al. Effects of Experimental Heart Failure on Atrial Cellular and Ionic Electrophysiology. *Circulation.* 2000;101(22):2631-8. doi: 10.1161/01.cir.101.22.2631.
42. Kuo JY, Jin X, Sun JY, Chang SH, Chi PC, Sung KT, et al. Insights on Distinct Left Atrial Remodeling Between Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:857360. doi: 10.3389/fcvm.2022.857360.
43. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
44. Fang F, Lee AP, Yu CM. Left Atrial Function in Heart Failure with Impaired and Preserved Ejection Fraction. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29(5):430-6. doi: 10.1097/HCO.000000000000091.
45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
46. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
47. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, et al. Cardiovascular Features of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Versus Nonfailing Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy in the Urban Baltimore community: the role of Atrial Remodeling/Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(2):198-207. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.050.
48. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, et al. The Pathophysiology of Heart Failure with Normal Ejection Fraction: Exercise Echocardiography Reveals Complex Abnormalities of both systolic and Diastolic Ventricular Function Involving Torsion, Untwist, and Longitudinal Motion. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):36-46. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.037.
49. Knackstedt C, Gramley F, Schimpf T, Mischke K, Zarse M, Plisiene J, et al. Association of Echocardiographic Atrial Size and Atrial Fibrosis in a Sequential Model of Congestive Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Pathol.* 2008;17(5):318-24. doi: 10.1016/j.carpath.2007.12.003.
50. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, et al. Electrical Remodeling of the Atria in Congestive Heart Failure: Electrophysiological and Electroanatomic Mapping in Humans. *Circulation.* 2003;108(12):1461-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000090688.49283.67.
51. Tanaka K, Zlochiver S, Vikstrom KL, Yamazaki M, Moreno J, Klos M, et al. Spatial Distribution of Fibrosis Governs Fibrillation Wave Dynamics in the Posterior Left Atrium During Heart Failure. *Circ Res.* 2007;101(8):839-47. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.153858.
52. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(20):2217-28. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.048.
53. Shite J, Yokota Y, Yokoyama M. Heterogeneity and Time Course of Improvement in Cardiac Function After Cardioversion of Chronic Atrial Fibrillation: Assessment of Serial Echocardiographic Indices. *Br Heart J.* 1993;70(2):154-9. doi: 10.1136/hrt.70.2.154.
54. van den Berg MP, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ. Depletion of Atrial Natriuretic Peptide During Longstanding Atrial Fibrillation. *Europace.* 2004;6(5):433-7. doi: 10.1016/j.eupc.2004.04.006.
55. Ellis ER, Josephson ME. Heart Failure and Tachycardia-induced Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):296-306. doi: 10.1007/s11897-013-0150-z.
56. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of an Irregular Ventricular Rhythm on Cardiac Output. *Am J Cardiol.* 1996;78(12):1433-6. doi: 10.1016/s0002-9149(97)89297-1.
57. Kreimer F, Gotzmann M. Left Atrial Cardiomyopathy - A Challenging Diagnosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:942385. doi: 10.3389/fcvm.2022.942385.
58. Aysha MH, Hassan AS. Diagnostic Importance of Fibrillatory Wave Amplitude: A Clue to Echocardiographic Left Atrial Size and Etiology of Atrial Fibrillation. *J Electrocardiol.* 1988;21(3):247-51. doi: 10.1016/0022-0736(88)90099-4.
59. Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG, Cygankiewicz I, Soliman EZ, Gorenek B, et al. P Wave Parameters and Indices: A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research-A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrocardiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(4):e010435. doi: 10.1161/CIRCEP.121.010435.
60. Verbrugge FH, Reddy YNV, Attia ZI, Friedman PA, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. Detection of Left Atrial Myopathy Using Artificial Intelligence-Enabled Electrocardiography. *Circ Heart Fail.* 2022;15(1):e008176. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008176.
61. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, Ruff CT, Antman EM, Grip LT, et al. Left Atrial Structure and Function in Atrial Fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J.* 2014;35(22):1457-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehf500.
62. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of Left Atrial, Right Ventricular, and Right Atrial Deformation Imaging using Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography: A Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):591-600. doi: 10.1093/ehjci/ey042.

