

## Dessincronia Intra-atrial à Ressonância Magnética Cardíaca para Quantificação da Remodelação Tecidual em Pacientes com Fibrilação Atrial

*Intra-Atrial Dyssynchrony Using Cardiac Magnetic Resonance to Quantify Tissue Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation*

Luisa Allen Ciuffo,<sup>1,2</sup> João Lima,<sup>3</sup> Henrique Doria de Vasconcellos,<sup>2</sup> Muhammad Balouch,<sup>2</sup> Susumu Tao,<sup>2</sup> Saman Nazarian,<sup>2</sup> David D. Spragg,<sup>2</sup> Joseph E. Marine,<sup>2</sup> Ronald D. Berger,<sup>2</sup> Hugh Calkins,<sup>2</sup> Hiroshi Ashikaga<sup>2</sup>

University of New Mexico,<sup>1</sup> New Mexico - Estados Unidos da América

The Johns Hopkins University,<sup>2</sup> Baltimore - Estados Unidos da América

Johns Hopkins Hospital and Health System,<sup>3</sup> Baltimore - Estados Unidos da América

### Resumo

**Fundamento:** Estudos recentes sugerem que o realce tardio com gadolínio (RTG) no átrio esquerdo (AE) pode quantificar a remodelação tecidual subjacente que abriga a fibrilação atrial (FA). No entanto, a quantificação do RTG-AE requer um trabalho intenso de aquisição por ressonância magnética e pós-processamento em centros experientes. A avaliação da dessincronia intra-atrial no AE é uma técnica de imagem emergente que prediz a recorrência da FA após ablação por cateter. Nós levantamos as hipóteses de que 1) a dessincronia intra-atrial está associada ao RTG-AE em pacientes com FA e 2) a dessincronia intra-atrial é maior em pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística.

**Método:** Realizamos um estudo transversal comparando a dessincronia intra-atrial no AE e o RTG-AE em 146 pacientes com história de FA (60,0 ± 10,0 anos, 30,1% com FA não paroxística) submetidos à ressonância magnética cardíaca (RMC) durante ritmo sinusal antes da ablação da FA. Com utilização de RMC com tissue tracking, medimos o strain longitudinal do AE em cortes de duas e quatro câmaras. Definimos a dessincronia intra-atrial como o desvio padrão (DP) do tempo até o pico do strain longitudinal (DP-TPS, em %) e o DP do tempo até o pico do strain antes da contração atrial corrigido pela duração do ciclo (DP-TPS<sub>preAF</sub>, em %). Utilizamos a razão da intensidade da imagem (RIM) para quantificar o RTG-AE.

**Resultados:** A análise da dessincronia intra-atrial levou 9 ± 5 minutos por caso. A análise multivariada mostrou que a dessincronia intra-atrial no AE esteve independentemente associada ao RTG-AE. Além disso, a dessincronia intra-atrial no AE foi significativamente maior em pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística. Por outro lado, não houve diferença significativa no RTG-AE entre pacientes com FA persistente e paroxística. A dessincronia intra-atrial no AE mostrou excelente reprodutibilidade e sua análise foi menos demorada (5 ± 9 minutos) do que o RTG-AE (60 ± 20 minutos).

**Conclusão:** A dessincronia intra-atrial no AE é um índice rápido, reprodutível e independentemente associado ao RTG-AE para indicar remodelação tecidual subjacente. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):441-450)

**Palavras-chave:** Átrios do Coração; Fibrilação Atrial; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiografia/métodos; Espectroscopia de Ressonância Magnética.

### Abstract

**Background:** Recent studies suggest that left atrial (LA) late gadolinium enhancement (LGE) can quantify the underlying tissue remodeling that harbors atrial fibrillation (AF). However, quantification of LA-LGE requires labor-intensive magnetic resonance imaging acquisition and postprocessing at experienced centers. LA intra-atrial dyssynchrony assessment is an emerging imaging technique that predicts AF recurrence after catheter ablation. We hypothesized that 1) LA intra-atrial dyssynchrony is associated with LA-LGE in patients with AF and 2) LA intra-atrial dyssynchrony is greater in patients with persistent AF than in those with paroxysmal AF.

**Method:** We conducted a cross-sectional study comparing LA intra-atrial dyssynchrony and LA-LGE in 146 patients with a history of AF (60.0 ± 10.0 years, 30.1% nonparoxysmal AF) who underwent pre-AF ablation cardiac magnetic resonance (CMR) in sinus rhythm. Using tissue-tracking CMR, we measured the LA longitudinal strain in two- and four-chamber views. We defined intra-atrial dyssynchrony as the standard deviation (SD) of the time to peak longitudinal strain (SD-TPS, in %) and the SD of the time to the peak pre-atrial contraction strain corrected by the cycle length (SD-TPS<sub>preAF</sub>, in %). We used the image intensity ratio (IIR) to quantify LA-LGE.

**Results:** Intra-atrial dyssynchrony analysis took 5 ± 9 minutes per case. Multivariable analysis showed that LA intra-atrial dyssynchrony was independently associated with LA-LGE. In addition, LA intra-atrial dyssynchrony was significantly greater in patients with persistent AF than those with paroxysmal AF. In contrast, there was no significant difference in LA-LGE between patients with persistent and paroxysmal AF. LA intra-atrial dyssynchrony showed excellent reproducibility and its analysis was less time-consuming (5 ± 9 minutes) than the LA-LGE (60 ± 20 minutes).

**Conclusion:** LA Intra-atrial dyssynchrony is a quick and reproducible index that is independently associated with LA-LGE to reflect the underlying tissue remodeling. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):441-450)

**Keywords:** Heart Atria; Atrial Fibrillation; Diagnostic Imaging; Echocardiography/methods; Magnetic Resonance Spectroscopy.

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

Correspondência: Luisa Allen Ciuffo •

University of New Mexico, 2211. 87131-1466, Lomas Blvd NE Albuquerque, Novo México – EUA

E-mail: iallem@hotmail.com

Artigo recebido em 21/10/2018, revisado em 05/01/2019, aceito em 21/01/2019

DOI: 10.5935/abc.20190064

## Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais prevalente<sup>1</sup> e um fator preditor independente de acidente vascular cerebral<sup>2</sup> e demência.<sup>3</sup> O tratamento de base para a FA refratária a medicamentos é a terapia invasiva de ablação por cateter com isolamento das veias pulmonares (IVP), mas a taxa de recorrência após IVP é relativamente alta.<sup>4</sup> A avaliação pré-procedimento do realce tardio com gadolínio (RTG) no átrio esquerdo (AE) é um preditor de recorrência de FA após IVP.<sup>5,6</sup> O RTG-AE pode ser considerado um indicador de remodelação tecidual subjacente, representada pela substituição fibrótica que promove a FA. Embora o RTG-AE tenha potencial para melhorar os desfechos clínicos do IVP ao refinar a seleção de pacientes, sua principal limitação é a exigência de trabalhosa aquisição por ressonância magnética (RM) e pós-processamento, que nem sempre são compatíveis com o fluxo de trabalho clínico. Além disso, o RTG-AE requer administração de contraste endovenoso, o que é contraindicado em subgrupos de candidatos ao IVP, como indivíduos com insuficiência renal ou reações alérgicas a contrastes à base de gadolínio. Com isto, o RTG-AE não faz parte da prática clínica padrão, exceto em centros experientes.<sup>7</sup>

Nós demonstramos recentemente que a avaliação pré-procedimento da dessincronia intra-atrial no AE prediz recorrência de FA após IVP.<sup>8</sup> A avaliação utiliza a tecnologia de *tissue tracking* que pode ser aplicada a qualquer cineressonância rotineira e que não requer administração endovenosa de contraste.<sup>9</sup> É simples e rápida, baseada apenas em dois cortes de eixo longo (duas e quatro câmaras) de cineressonância de rotina. Como a estrutura e a função do AE refletem a fibrose tecidual subjacente,<sup>10</sup> é possível que a dessincronia intra-atrial no AE sirva como um substituto para o RTG-AE.

Neste estudo, nós levantamos a hipótese de que a dessincronia intra-atrial no AE está associada ao RTG-AE em pacientes com FA. Além disso, supomos que a dessincronia intra-atrial no AE é maior em pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística. Para testar estas hipóteses, realizamos um estudo transversal para avaliar a dessincronia intra-atrial no AE e o RTG-AE em pacientes com FA paroxística ou persistente. Também quantificamos o tempo necessário para o pós-processamento e a reprodutibilidade interleitor e intraleitor da dessincronia intra-atrial no AE.

## Métodos

### População do estudo

Foram incluídos 146 pacientes consecutivos com FA sintomática e refratária a medicamentos, encaminhados para ablação por cateter no *Johns Hopkins Hospital* entre junho de 2010 e dezembro de 2015 e submetidos a RM cardíaca (RMC) antes do procedimento. Pacientes com prévia ablação de FA ou procedimento cirúrgico no AE foram excluídos. Com base nas diretrizes mais recentes da *Heart Rhythm Society*, a FA paroxística foi definida como FA com reversão espontânea ou por intervenção dentro de 7 dias do seu início. A FA persistente foi definida como FA contínua, sustentada além de 7 dias.<sup>7</sup> Pacientes em FA no momento da RMC também foram excluídos. O protocolo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional do *Johns Hopkins Hospital*, e todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

### Protocolo de RMC

A RMC foi realizada com um aparelho de 1,5 Tesla (Avanto; Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemanha), uma bobina de corpo do tipo arranjo de fase (*phased array*) de 6 canais em combinação com uma bobina de coluna de 6 canais. As imagens de cine-RMC foram adquiridas em sincronia com o ECG (*gated*) no eixo longo de duas e quatro câmaras por sequência *true fast imaging with steady-state precession* (TrueFISP) com os seguintes parâmetros: TE/TR 3,0/1,5 ms; ângulo de inclinação 78°; dimensão do pixel no plano de 1,5 × 1,5 mm<sup>2</sup>; espessura do corte 8 mm; intervalo entre cortes 2 mm; 30 imagens por intervalo R-R no ECG com uma resolução temporal de 20-40 ms. Os pacientes também foram submetidos ao RTG com navegador respiratório e em sincronia com o ECG (*gated*) para quantificação da fibrose no AE (Figura 3). As imagens de RTG foram adquiridas dentro de 15-25 minutos após a injeção de gadopentetato de dimeglumina (0,2 mmol/kg; Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Montville, NJ, EUA) com utilização de uma sequência 3D do tipo *fast spoiled gradient-recalled echo* com saturação de gordura e inversão-recuperação com os seguintes parâmetros: TE/TR 1,52/3,8 ms; ângulo de inclinação 10°; dimensão do pixel no plano de 1,3 × 1,3 mm<sup>2</sup>; espessura do corte 2,0 mm. O tempo de disparo para as imagens tridimensionais (3D) do RTG foi otimizado para a aquisição de dados de imagem durante a diástole do AE, conforme determinado pelas imagens de cine-RMC. O tempo de inversão ideal foi determinado por uma sequência *scout* para o tempo de inversão (mediana 270 ms, intervalo 240-290 ms) para maximizar a anulação do miocárdio no AE. A razão da intensidade de imagem (RIM),<sup>11</sup> foi medida para quantificar o RTG-AE com utilização do QMass MR (versão 7.2; Medis Medical Imaging Systems bv, Leiden, Holanda) em imagens axiais de dados de imagem axial 3D. Resumidamente, a RIM é uma intensidade de sinal do RTG-AE normalizada pela média da intensidade do sinal do *pool* de sangue do AE. O limiar da RIM de 1,22, que corresponde à voltagem bipolar de 0,3 mV no eletrograma intracardíaco, foi utilizado para definir a fibrose miocárdica.<sup>12,13</sup> As imagens de RMC obtidas antes do procedimento foram adquiridas dentro de um intervalo de 15 a 25 minutos (média 18,8 ± 2,4 minutos).

### Análise da ressonância magnética

#### Dessincronia intra-atrial no átrio esquerdo

O programa *Multimodality Tissue Tracking* (MTT, versão 6.1, Toshiba, Japão) foi utilizado para quantificar no AE o *strain* longitudinal e os *strain rates* em cortes de duas e quatro câmaras. A acurácia e a reprodutibilidade do MTT foram validadas anteriormente.<sup>9,14</sup> Resumidamente, um operador experiente, cegado para o tipo de FA, definiu as bordas endocárdica e epicárdica do AE ao final da diástole do AE (Figura 1). A confluência das veias pulmonares e o apêndice atrial esquerdo foram excluídos conforme apropriado. O programa propaga automaticamente as bordas endocárdicas/epicárdicas durante todo o ciclo cardíaco através de um algoritmo de correspondência de modelos.<sup>14</sup> Por último, o operador verificava a qualidade do *tracking* gerado pelo MTT. O programa divide automaticamente o AE em seis segmentos de comprimento igual em cada um dos cortes de duas e quatro

câmaras, resultando em um total de 12 segmentos (Figura 1). O *strain* longitudinal e o *strain rate* foram calculados dentro de cada um dos 12 segmentos (Figura 2). Com base nestas curvas, definimos cinco índices de dessincronia intra-atrial no AE, da seguinte forma:<sup>15,16</sup>

- DP-tempo até o pico do *strain* (DP-TPS): desvio padrão do tempo até o pico do *strain* longitudinal em 12 segmentos. Este índice quantifica a dessincronia intra-atrial da função de reservatório do AE.
- DP-tempo até o pico do *strain* antes da contração atrial (DP-TPS<sub>preA</sub>): Desvio padrão do tempo até o pico do *strain* antes da contração atrial nos 12 segmentos. Este índice quantifica a dessincronia intra-atrial do reservatório e da função de condução do AE.

Um valor mais alto de cada índice reflete um grau maior de dessincronia intra-atrial. Também apresentamos os valores da dessincronia do AE em porcentagem (DP, %) do intervalo R-R'. Uma avaliação semelhante da dessincronia no AE foi publicada e validada anteriormente com utilização da ecocardiografia 3D versus a ecocardiografia bidimensional (2D) padrão em uma população de indivíduos com FA paroxística e FA persistente em relação a indivíduos saudáveis.<sup>17,18</sup> De um total de 1.752 segmentos, 34 (1,94%) foram excluídos da análise por não terem apresentado picos bem definidos nas curvas de *strain/strain rate*. Ao todo, 22 indivíduos apresentavam ao menos um segmento não analisável, dos quais 15 estavam no grupo com FA persistente e 7 no grupo com FA paroxística (p = 0,02).

### Função do AE

A análise funcional do AE foi descrita anteriormente.<sup>16</sup> O *strain* longitudinal do AE e o *strain rate* foram calculados pela média dos valores do *strain* em todos os 12 segmentos obtidos nos cortes de eixo longo de duas e quatro câmaras. Valores positivos e negativos de *strain* indicam alongamento e encurtamento, respectivamente, em relação à configuração de referência ao final da diástole ventricular, definida como o pico da onda R no ECG de superfície. O *strain* longitudinal máximo do AE (S<sub>max</sub>) e o *strain* de contração pré-atrial (S<sub>preA</sub>) foram identificados a partir da curva de *strain* (Figura 2); os

*strain rates* na sístole do ventrículo esquerdo (VE; SR<sub>s</sub>, início da diástole do VE (SR<sub>e</sub>) e na contração do AE (SR<sub>a</sub>) foram obtidos a partir da curva de *strain rate*. A curva de volume do AE foi gerada pelo método biplano de Simpson modificado, que foi validado pelo método de área-comprimento<sup>19-21</sup> e o volume máximo do AE (V<sub>max</sub>), volume pré-contração do AE (V<sub>preA</sub>) e o volume mínimo do AE (V<sub>min</sub>) foram extraídos. Todos os volumes do AE foram normalizados pela área de superfície corporal com base na fórmula de Haycock.<sup>22</sup> As frações de esvaziamento (FE) do AE foram calculadas da seguinte forma: FE total do AE = (V<sub>max</sub> - V<sub>min</sub>) × 100% / V<sub>max</sub>; FE passiva do AE = (V<sub>max</sub> - V<sub>preA</sub>) × 100% / V<sub>max</sub> e FE ativa do AE = (V<sub>preA</sub> - V<sub>min</sub>) × 100% / V<sub>preA</sub>.

### Protocolo de ablação

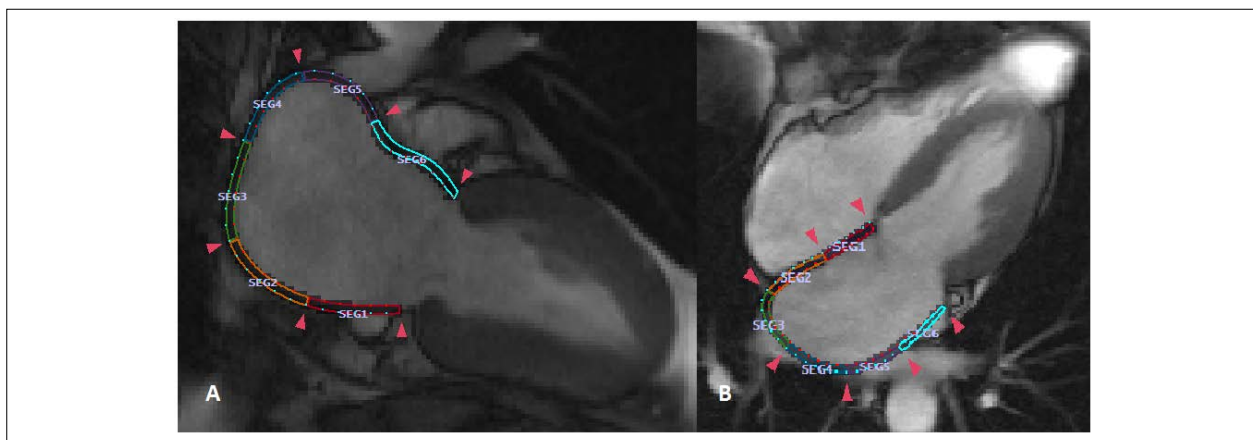
O tratamento da FA com ablação por cateter com IVP foi realizado com auxílio de um sistema de mapeamento eletroanatômico com um módulo de integração de imagens (CARTO e CARTOMERGE®, Biosense Webster, Irvine, CA, EUA) para integrar a RMC pré-procedimento. O isolamento elétrico das veias pulmonares foi confirmado por um cateter de mapeamento multipolar circular (Lasso, Biosense Webster, Irvine, CA, EUA). Nos casos de FA persistente, o procedimento de ablação incluía habitualmente estratégias de ablação complementar. A ablação foi realizada com um cateter de ablação por radiofrequência por irrigação aberta com ou sem sensor de força, ou com um cateter balão para crioblação.

### Reprodutibilidade

A reprodutibilidade intraleitor foi estabelecida por um observador que realizou análise dupla dos 15 estudos, com um intervalo de 7 dias entre as duas análises. A reprodutibilidade interleitor foi avaliada por dois observadores que analisaram os mesmos 15 casos. O segundo observador estava cegado em relação aos resultados do primeiro observador.

### Análise estatística

Os dados estão apresentados como média ± DP para variáveis contínuas com distribuição normal, como mediana e intervalo interquartil (IIQ) para variáveis contínuas com



**Figura 1** – Quantificação da função regional atrial esquerda com cinerressonância magnética cardíaca. As imagens mostram um total de 12 segmentos codificados por cores no átrio esquerdo. A: corte de duas câmaras com seis segmentos de comprimento igual; B: corte de quatro câmaras com seis segmentos de comprimento igual.

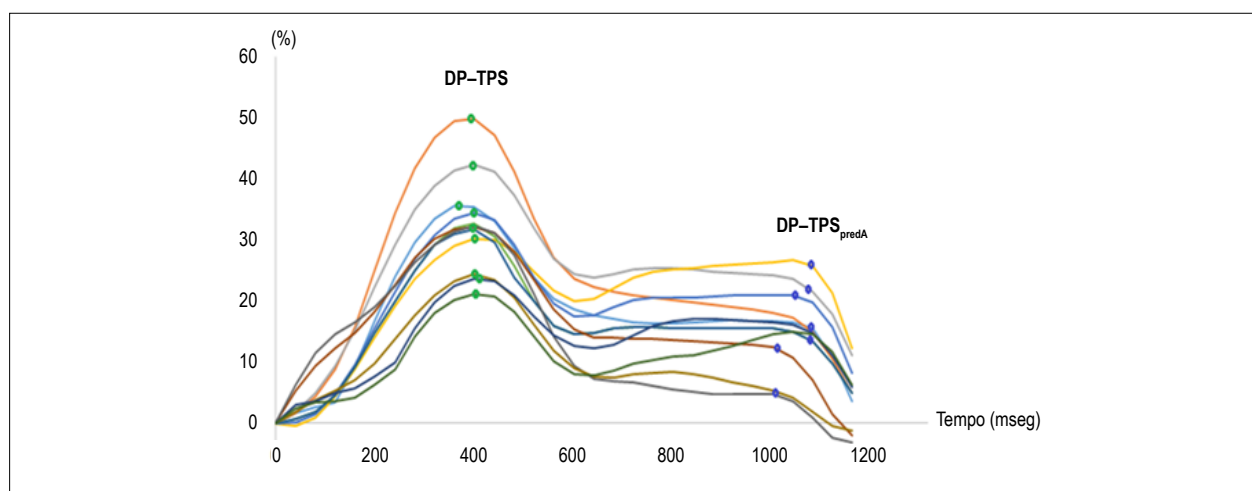


Figura 2 – Curvas de strain de todos os 12 segmentos. Pontos verdes, desvio padrão do tempo até o pico do strain longitudinal (DP-TPS) de cada segmento; pontos azuis, desvio padrão do tempo até o pico do strain antes da contração atrial (DP-TPS<sub>preA</sub>) de cada segmento.

distribuição não normal e como porcentagens para variáveis categóricas. Comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste *t* de Student, teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher, conforme apropriado. Análises de regressão linear multivariada e correlação de Pearson também foram utilizadas para examinar a relação entre a dessincronia intra-atrial no AE e o RTG-AE. Quatro modelos de regressão linear são apresentados: Modelo 1 (não ajustado), Modelo 2 (ajustado para as seguintes características clínicas: idade, sexo, tipo de FA, índice de massa corporal [IMC], história de insuficiência cardíaca, hipertensão e apneia obstrutiva do sono) e Modelo 3 (Modelo 2 +  $V_{\min}$  e  $S_{\max}$ ). Índices de dessincronia intra-atrial no AE e RTG-AE foram transformados em log por terem distribuição não normal. Também avaliamos a possibilidade de interação entre a dessincronia intra-atrial no AE e o tipo de FA. O coeficiente de correlação de Pearson foi categorizado com as seguintes correlações: fraca, 0; leve, 0,01-0,20; baixa, 0,21-0,40; moderada, 0,41-0,60; boa, 0,61-0,80 e excelente, 0,81-1,00. Em um subgrupo de participantes selecionados aleatoriamente ( $n = 15$ ), foi realizada análise de Bland-Altman para quantificar a reprodutibilidade intraobservador e interobservador e a reprodutibilidade interestudo. Além disso, foi avaliado o coeficiente de correlação intraclassa (CCI) com um modelo aleatório de duas vias, no qual a concordância foi categorizada da seguinte maneira: CCI < 0,40, pobre; CCI 0,40-0,75, regular a boa; e CCI > 0,75, excelente. A análise estatística foi realizada com o programa Stata, versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, EUA).

## Resultados

### Clínico

Foram incluídos na análise final 146 pacientes, cujas características clínicas estão resumidas na Tabela 1. Havia 61 (29,3%) pacientes do sexo feminino e a média de idade foi de  $60,0 \pm 10,0$  anos. Um total de 102 pacientes (69,8%) apresentava FA paroxística no período do procedimento.

As características clínicas basais e o uso de medicamentos foram semelhantes nos pacientes com FA paroxística e naqueles com FA persistente, conforme demonstrado na Tabela 1; 4 de 44 pacientes (9,1%) no grupo persistente e 2 de 102 pacientes (2,0%) no grupo paroxístico haviam sido submetidos à cardioversão 3-4 semanas antes da RMC ( $p = 0,158$ ).

### Função atrial esquerda, dessincronia intra-atrial e tipo de fibrilação atrial

Pacientes com FA persistente apresentaram menor fração de esvaziamento do AE (FEAE) total, FEAE ativa, SR, SRe, SRa e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em relação aos pacientes com FA paroxística (Tabela 2). Além disso, o DP-TPS foi significativamente maior em pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística (mediana 3,6% e 2,9%, respectivamente,  $p = 0,036$ ). O DP-TPS<sub>preA</sub> não foi significativamente diferente entre os tipos de FA (4,6% versus 3,7%, respectivamente,  $p = 0,227$ ) (Tabela 2). A análise da dessincronia foi realizada de forma consistente em todos os casos e levou  $5 \pm 9$  minutos por caso. Não houve diferença na quantidade de tempo necessária para a análise da dessincronia entre os tipos de FA ( $p = 0,35$ ).

### Dessincronia do AE e RTG-AE

Não houve diferença significativa na extensão da fibrose do AE quantificada por RTG entre os tipos de FA (11,6 [6-17,6] % da superfície do AE versus 13,8 [7,6-28,4] % da superfície do AE;  $p = 0,061$ ). No Modelo 1, o DP-TPS e o DP-TPS<sub>preA</sub> transformados em log foram associados com o grau de realce do RTG-AE do AE transformado em log (Tabela 3). Após ajuste para a idade, sexo, IMC, tipo de FA, história de insuficiência cardíaca, apneia obstrutiva do sono, hipertensão,  $V_{\min}$  e  $S_{\max}$ , ambos os índices DP-TPS e DP-TPS<sub>preA</sub> permaneceram significativamente associados ao RTG-AE (DP-TPS,  $\beta: 0,60$ ,  $p = 0,001$ ; DP-TPS<sub>preA</sub>,  $\beta: 0,18$ ,  $p = 0,045$ ) (Tabela 3). A Figura 4 mostra a relação entre o RTG-AE e a dessincronia intra-atrial do AE. Não houve uma interação multiplicativa significativa entre o tipo de FA

Tabela 1 – Características basais

	Geral (n = 146)	FA paroxística (n = 102)	FA persistente (n = 44)	p
<b>Clínico</b>				
Idade, anos	60,0 ± 10,0	60,0 ± 10,1	59,7 ± 9,8	0,906
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	28,4 ± 5,5	28,0 ± 5,4	29,9 ± 5,3	0,073
Homens, n (%)	102 (70,0)	74 (72,5)	28 (63,3)	0,134
Insuficiência cardíaca, n (%)	14 (9,6)	8 (7,8)	6 (13,6)	0,082
Doença arterial coronariana/doença vascular, n (%)	12 (8,2)	10 (9,8)	2 (4,5)	0,536
Diabetes, n (%)	15 (15,4)	12 (11,8)	3 (6,8)	0,704
Hipertensão, n (%)	60 (41,1)	42 (41,2)	18 (40,9)	0,154
História de AVC/AIT, n (%)	9 (6,2)	8 (7,8)	1 (2,3)	0,351
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>C</sub>	1,60 ± 1,5	1,5 ± 1,6	1,6 ± 1,2	0,942
Apneia obstrutiva do sono, n (%)	23 (15,8)	17 (16,7)	6 (13,6)	0,796
Estratégia de ablação (crioablação), n (%)	34 (23,3)	28 (27,5)	6 (13,6)	0,324
<b>Medicamento</b>				
IECA/BRA, n (%)	37 (25,3)	24 (23,5)	13 (29,5)	0,389
Betabloqueadores, n (%)	81 (56,3)	62 (60,8)	19 (43,2)	0,788
Bloqueadores dos canais de cálcio, n (%)	33 (22,9)	26 (25,5)	7 (15,9)	0,637
Número de drogas antiarrítmicas	1,2 ± 0,8	1,2 ± 0,8	1,4 ± 0,7	0,108

Os valores estão apresentados como média ± desvio-padrão, n (%) ou mediana. FA: fibrilação atrial; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; IECA/BRA: inibidor da enzima conversora de angiotensina e bloqueador do receptor da angiotensina; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>: escore de avaliação do risco de acidente vascular cerebral na fibrilação atrial.

e a dessincronia intra-atrial no AE (termos de interação para DP-TPS: 0,008, p = 0,258 e para DP-TPS<sub>preAE</sub>: 0,003, p = 0,158). A análise do RTG-AE foi realizada de forma consistente em todos os casos e levou 60 ± 20 minutos por caso, dependendo da qualidade da imagem.

#### Dessincronia: reprodutibilidade interleitor e intraleitor

A variabilidade interobservador e intraobservador da análise do AE para o método de MTT foi avaliada em 15 indivíduos selecionados aleatoriamente (Tabela 4, Figura 5). Todos os parâmetros apresentaram excelente reprodutibilidade intraobservador (CCI 0,86 e 0,85 para DP-TPS e DP-TPS<sub>preAE</sub> respectivamente, p < 0,001) (Figura 5), sem viés sistemático significativo. Além disso, ambos os parâmetros apresentaram boa a excelente reprodutibilidade interobservador (CCI 0,86 e 0,74 para DP-TPS e DP-TPS<sub>preAE</sub> respectivamente, p < 0,001) (Figura 5).

#### Discussão

Os principais resultados estão resumidos a seguir: 1) A dessincronia intra-atrial no AE esteve independentemente associada ao RTG-AE, 2) a dessincronia intra-atrial no AE foi significativamente maior nos pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística, 3) a dessincronia intra-atrial no AE é um índice reprodutível e 4) a análise da dessincronia intra-atrial no AE é menos demorada do que o RTG-AE.

#### RTG-AE e dessincronia

Nossa análise multivariada mostrou que a dessincronia intra-atrial no AE está associada ao RTG-AE após ajuste para

fatores de risco clínicos, incluindo o tipo de FA. Este achado serve como evidência para o uso potencial da dessincronia intra-atrial no AE como um substituto para o RTG-AE. Além disso, nossa análise mostrou que pacientes com FA persistente apresentavam dessincronia intra-atrial no AE significativamente maior do que aqueles com FA paroxística. Por outro lado, não houve diferença significativa no RTG-AE entre pacientes com FA persistente e FA paroxística, embora tenha ocorrido uma tendência para uma extensão maior de RTG-AE com FA persistente. Uma explicação possível para estes resultados é que a dessincronia intra-atrial provavelmente reflete mudanças sutis na arquitetura atrial que podem gerar FA, mas que não são captadas pelo RTG ou por outros índices de função do AE. De fato, a dessincronia mecânica foi um marcador mais específico de recorrência de FA após ablação de FA quando comparada à cicatriz e função atrial esquerda (8). Dificuldades técnicas associadas à aquisição e processamento do RTG-AE também podem explicar o achado. Por exemplo, a parede fina do AE (~3 mm) representa um desafio para a resolução espacial da RMC. Além disso, apenas uma pequena fração do contraste administrado por via endovenosa perfunde a parede do AE, pois a grande maioria perfunde os ventrículos através das artérias coronárias. Nosso resultado também mostrou que a análise da dessincronia intra-atrial do AE foi menos demorada (5 ± 9 minutos) do que o RTG-AE (60 ± 20 minutos). Este achado sugere que a implementação da análise de dessincronia intra-atrial no AE na prática clínica diária não impediria significativamente o fluxo de trabalho clínico na avaliação pré-procedimento. A possibilidade de que o atordoamento atrial induzido por cardioversão possa ter

**Tabela 2 – Parâmetros funcionais do átrio esquerdo por grupos**

	FA paroxística (n = 102)		FA persistente (n = 44)		p
	Média	IC 95%	Média	IC 95%	
<b>Estrutura do AE</b>					
Índice do volume mínimo do AE, mm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup>	19,0 ± 7,8	18,5 – 21,4	23,0 ± 10,1	19,5 – 26,5	0,062
Índice do volume máximo do AE, mm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup>	38,8 ± 10,5	36,8 – 40,8	39,6 ± 11,7	35,6 – 43,7	0,691
<b>Função do AE</b>					
FEAE total, %	49,5 ± 10,0	47,6 – 51,4	44,0 ± 12,6	39,6 – 48,3	0,008
FEAE passiva, %	22,9 ± 7,3	21,6 – 24,3	20,7 ± 8,3	17,8 – 23,5	0,128
FEAE ativa, %	34,6 ± 10,8	32,5 – 36,6	29,5 ± 14,1	24,6 – 34,3	0,026
S <sub>max</sub> <sup>7</sup> , %	28,9 ± 8,9	27,2 – 30,5	26,0 ± 11,8	22,0 – 30,1	0,132
SR	1,1 ± 0,4	1,1 – 1,2	1,1 ± 0,5	0,9 – 1,3	0,347
SR <sub>b</sub>	-1,1 ± 0,5	-1,2 – -1,0	-0,8 ± 0,4	-1,0 – -0,7	0,010
SR <sub>a</sub>	-1,4 ± 0,5	-1,5 – -1,3	-1,1 ± 0,6	-1,3 – -0,9	0,011
FEVE, %	58,4 ± 6,0	57,0 – 59,8	53,4 ± 10,3	49,4 – 57,4	0,004
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	p
<b>Dessincronia</b>					
Média TPS, ms	397,8	374,5 – 420,2	403,5	369,9 – 429,0	0,538
DP-TPS, %	2,9	2,1 – 3,9	3,6	2,3 – 4,9	0,036
Log - DP-TPS, %	1,0	0,7 – 1,4	1,1	0,8 – 1,6	0,036
Média DP-TPS <sub>preA</sub> <sup>7</sup> , ms	795,3	692,4 – 884,9	846,7	760,6 – 967,4	0,046
DP-TPS <sub>preA</sub> <sup>7</sup> , %	4,6	3,0 – 8,6	3,7	2,9 – 5,4	0,227
Log - DP-TPS <sub>preA</sub> <sup>7</sup> , %	1,5	1,1 – 2,2	1,3	1,1 – 1,7	0,177
Extensão RTG (% superfície do AE)	11,6	6,0 – 17,6	13,8	7,6 – 28,4	0,061
Log da extensão RTG (% superfície do AE)	2,4	1,8 – 2,9	2,6	2,0 – 3,3	0,061

Os dados estão apresentados como mediana (intervalo interquartil [IIQ]) ou média ± desvio padrão (DP). AE: átrio esquerdo; IC: intervalo de confiança; FEAE: fração de esvaziamento do AE; S<sub>max</sub><sup>7</sup>: strain longitudinal máximo do AE; SR: pico da taxa do strain longitudinal; SR<sub>b</sub>: strain rate no início da diástole; SR<sub>a</sub>: strain rate na diástole tardia; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TPS: tempo até o pico do strain; TPS<sub>preA</sub><sup>7</sup>: tempo até o pico do strain antes da contração atrial; RTG: realce tardio com gadolínio.

**Tabela 3 – Análises univariada e multivariada**

	Modelo 1 Não ajustado		Modelo 2 Variáveis clínicas		Modelo 3 Modelo 2 + V <sub>min</sub> + S <sub>max</sub>	
	β	p	β	p	β	p
Log - DP-TPS, %	0,66	< 0,001	0,57	0,001	0,60	0,001
Log - DP-TPS <sub>preA</sub> <sup>7</sup> , %	0,19	0,034	0,21	0,020	0,18	0,045

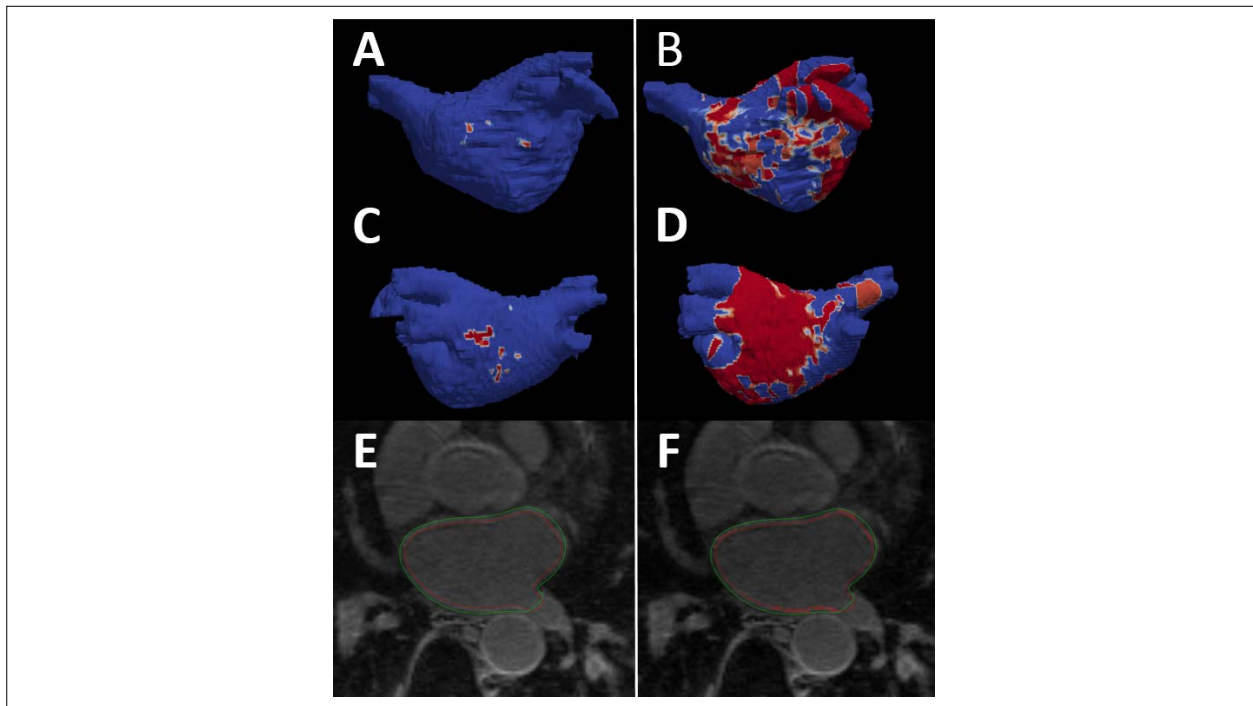
Modelo 2: ajustado para idade, sexo, tipo de fibrilação atrial, índice de massa corporal, história de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, apneia obstrutiva do sono. Modelo 3: covariáveis incluídas no Modelo 2: além de volume mínimo do átrio esquerdo e strain longitudinal máximo do átrio esquerdo. V<sub>min</sub>: volume mínimo do AE; S<sub>max</sub><sup>7</sup>: strain longitudinal máximo do AE; DP: desvio padrão; TPS: tempo até o pico do strain; TPS<sub>preA</sub><sup>7</sup>: tempo até o pico do strain antes da contração atrial.

confundido nossos achados é baixa, pois: 1) a cardioversão foi realizada em apenas uma minoria de pacientes em ambos os grupos e 2) não houve diferença significativa na fração de pacientes submetidos à cardioversão entre os dois grupos.

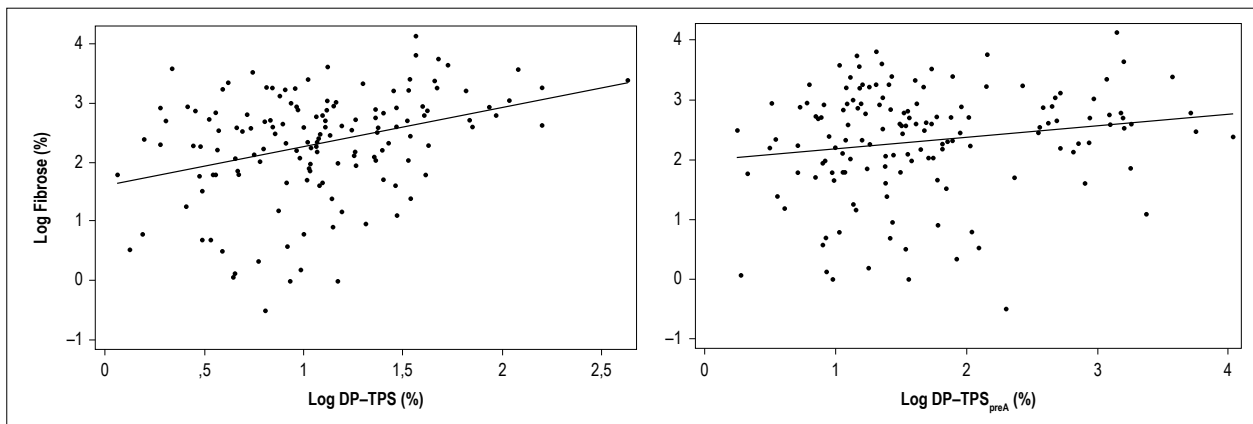
### Reprodutibilidade da dessincronia no AE

Nossos resultados mostraram excelente reprodutibilidade intraleitor da dessincronia intra-atrial do AE, com variação do

CCI de 0,74 a 0,86 para DP-TPS, e 0,85 a 0,95 para DP-TPS<sub>preA</sub><sup>7</sup> e diferença média de 0 e -0,03, respectivamente (Tabela 4, Figura 5). A reprodutibilidade interleitor foi também de excelente a boa, com variação do CCI de 0,86 para DP-TPS e 0,74 para DP-TPS<sub>preA</sub><sup>7</sup> e uma diferença média de -0,05 e -0,09, respectivamente (Tabela 4, Figura 5). Tanto a reprodutibilidade intraleitor quanto a interleitor mostraram valores semelhantes aos descritos em estudos com ecocardiografia 2D e 3D.<sup>17</sup>



**Figura 3** – Ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio com gadolínio no átrio esquerdo (AE). A - B: corte anterior “em concha” do AE com áreas de realce (vermelho). C - D: corte posterior “em concha” do AE com áreas de realce (vermelho). E - F: quantificação do realce no AE pela RMC com utilização da razão da intensidade da imagem (RIM). Lado esquerdo (A, C e E), indivíduo com baixo realce - lado direito (B, D e F), indivíduo com alto realce.



**Figura 4** – Associação entre a dessincronia intra-atrial no átrio esquerdo (AE) e realce tardio com gadolínio no AE (RTG-AE). A, regressão entre RTG-AE e o desvio padrão do tempo até o pico do strain longitudinal (DP-TPS); B, regressão entre RTG-AE e o desvio padrão do tempo até o pico do strain antes da contração atrial (DP-TPS<sub>preA</sub>). Linha azul, linha de regressão linear. Log: variáveis transformadas em log; DP: desvio padrão.

### Limitações

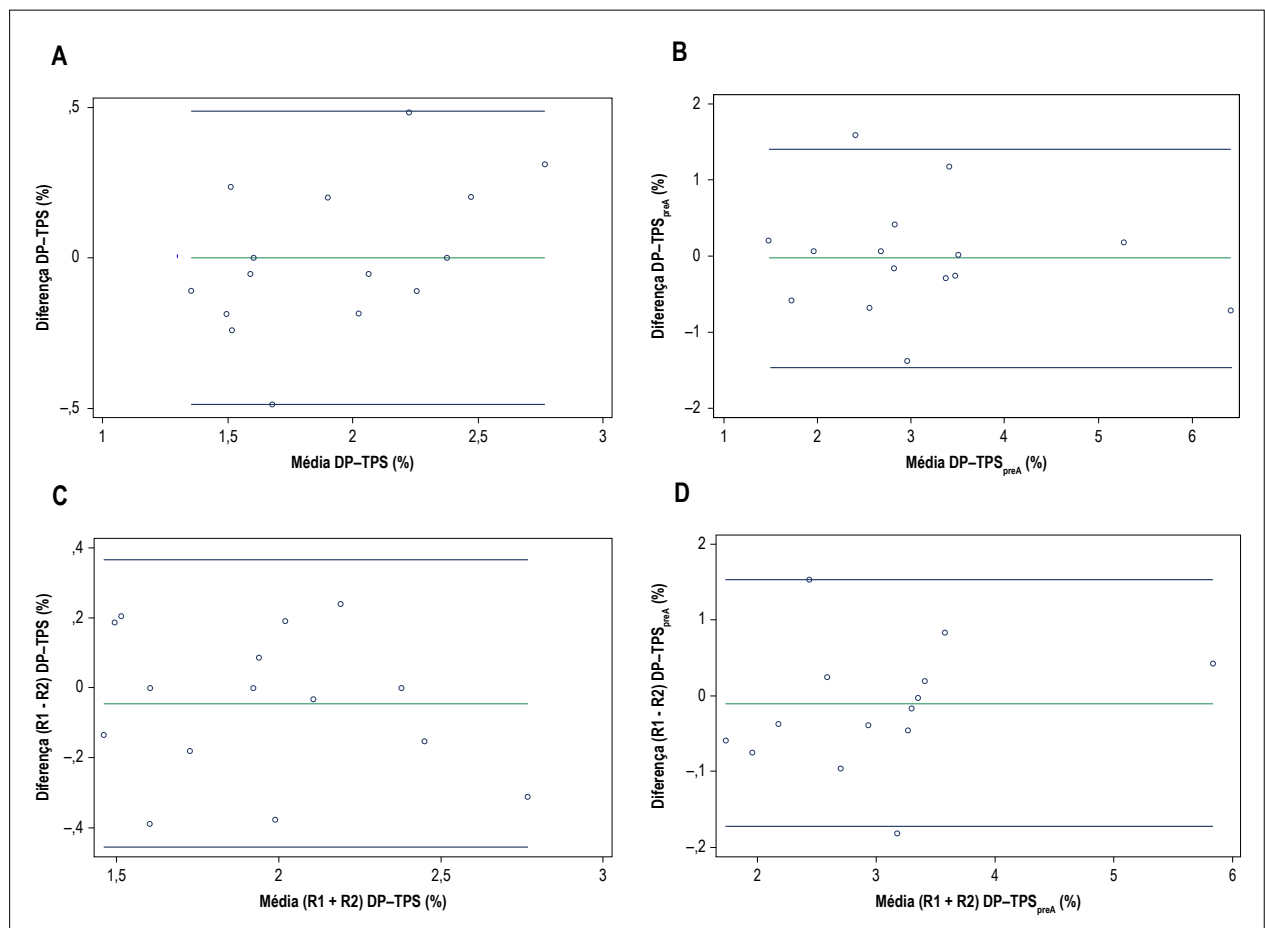
Este estudo foi uma análise unicêntrica, retrospectiva e transversal de pacientes encaminhados para IVP para tratamento de FA refratária a medicamentos em um centro terciário. Portanto, existe uma chance não desprezível de viés de seleção. Para a análise de dessincronia, utilizamos apenas cine-RMC de duas e quatro câmaras, que foi incluída em um protocolo rotineiro de aquisição de imagens. Portanto, é possível que nossa análise tenha subestimado o grau de

dessincronia ao ignorar regiões não incluídas nestes dois cortes. Como o strain foi 2D e obtido apenas na direção do plano, os valores de strain podem ter sido subestimados em comparação com os de strain 3D. Além disso, a resolução temporal da RMC também pode explicar nossos valores mais baixos de dessincronia em comparação à ecocardiografia.<sup>17</sup> Há uma chance de termos subestimado a dessincronia devido à restauração espontânea do ritmo sinusal algumas semanas antes da RMC. No entanto, acreditamos que esse fato tenha ocorrido com maior frequência em indivíduos com

**Tabela 4 –** Reprodutibilidade interleitor e intraleitor das medidas atriais esquerdas (AE). Os resultados estão representados como média  $\pm$  desvio padrão (DP).

Parâmetro AE	Interleitor		CCI	p
	Diferença (média $\pm$ DP)			
DP-TPS, %	-0,05 $\pm$ 0,21		0,86	< 0,001
DP-TPS <sub>preA</sub> , %	-0,09 $\pm$ 0,83		0,74	< 0,001
Parâmetro AE	Intraleitor		CCI	p
	Diferença (média $\pm$ DP)			
DP-TPS, %	0 $\pm$ 0,25		0,86	< 0,001
DP-TPS <sub>preA</sub> , %	-0,03 $\pm$ 0,73		0,85	< 0,001

DP: desvio padrão; CCI: coeficiente de correlação intraclass; TPS: tempo até o pico do strain; TPS<sub>preA</sub>: tempo até o pico do strain antes da contração atrial.



**Figura 5 –** Reprodutibilidade intraleitor e interleitor - gráfico de Bland-Altman. A) reprodutibilidade intraleitor do desvio padrão do tempo até o pico do strain longitudinal (DP-TPS). B) reprodutibilidade intraleitor do desvio padrão do tempo até o pico do strain antes da contração atrial (DP-TPS<sub>preA</sub>). C) reprodutibilidade interleitor DP-TPS. D) reprodutibilidade interleitor DP-TPS<sub>preA</sub>. R1: primeiro observador; R2: segundo observador.

FA paroxística; assim, nossos achados podem ter subestimado a real diferença da dessincronia entre indivíduos com FA paroxística e persistente por subestimar a dessincronia no grupo paroxístico. Por último, tivemos que excluir

indivíduos que não estavam em ritmo sinusal no momento da aquisição da cineimagem, o que poderia ser uma limitação para a aplicação do nosso método em indivíduos com FA persistente.



## Conclusões

A dessincronia intra-atrial do AE está significativamente associada ao RTG-AE, independentemente de fatores de risco cardiovasculares tradicionais ou da estrutura e função do AE. Além disso, a dessincronia intra-atrial do AE foi maior em indivíduos com FA persistente do que naqueles com FA paroxística, enquanto o RTG-AE não foi significativamente diferente entre os dois tipos de FA. A dessincronia intra-atrial no AE é um índice reprodutível para quantificar a remodelação do AE e requer menos tempo do que o RTG-AE. A dessincronia intra-atrial pode ser utilizada como substituta para a remodelação tecidual subjacente em pacientes com FA.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ciuffo LA, Lima J, Ashikaga H; Obtenção de dados e Análise estatística: Ciuffo LA; Análise e interpretação dos dados: Ciuffo LA, Tao S; Obtenção de financiamento: Ashikaga H; Redação do manuscrito: Ciuffo LA, Ashikaga H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima J, Balouch M, Tao S,

Nazarian S, Marine JE, Calkins H, Ashikaga H, Vasconcellos HD, Spragg DD, Berger RD.

## 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 a programas de pós-graduação.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do The Johns Hopkins IRB sob o número de protocolo CIR00045312. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Lip GYH, Brechin CM, Lane DA. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke. *Chest*. 2012;142(6):1489–98.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.
3. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Hear Rhythm*. 2010;7(4):433–7.
4. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):1–14.
5. Khurram IM, Habibi M, Gucuk Ipek E, Chrispin J, Yang E, Fukumoto K, et al. Left Atrial LGE and Arrhythmia Recurrence Following Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent AF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):142–8.
6. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498–506.
7. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Hear Rhythm*. 2017;14(10):e275–444.
8. Ciuffo L, Tao S, Gucuk Ipek E, Zghaib T, Balouch M, Lima JAC, et al. Intra-Atrial Dyssynchrony During Sinus Rhythm Predicts Recurrence After the First Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):310–9.
9. Zareian M, Ciuffo L, Habibi M, Opdahl A, Chamera EH, Wu CO, et al. Left atrial structure and functional quantitation using cardiovascular magnetic resonance and multimodality tissue tracking: validation and reproducibility assessment. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 July 1;17:52.
10. Habibi M, Lima JAC, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K, et al. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):e002769.
11. Khurram IM, Beinart R, Zipunnikov V, Dewire J, Yarmohammadi H, Sasaki T, et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable interpatient comparability of left atrial fibrosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):85–92.
12. Harrison JL, Jensen HK, Peel SA, Chiribiri A, Grondal AK, Bloch LO, et al. Cardiac magnetic resonance and electroanatomical mapping of acute and chronic atrial ablation injury: a histological validation study. *Eur Heart J*. 2014; 35(22):1486–95.
13. Chrispin J, Ipek EC, Habibi M, Yang E, Spragg D, Marine JE, et al. Clinical predictors of cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. *Eur Eur pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol*. 2017;19(3):371–7.
14. Inoue YY, Alissa A, Khurram IM, Fukumoto K, Habibi M, Venkatesh BA, et al. Quantitative tissue-tracking cardiac magnetic resonance (CMR) of left atrial deformation and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4):pii:e001844.
15. Mochizuki A, Yuda S, Oi Y, Kawamukai M, Nishida J, Kouzu H, et al. Assessment of left atrial deformation and synchrony by three-dimensional speckle-tracking echocardiography: comparative studies in healthy subjects and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(2):165–74.
16. Dell'Era G, Rondano E, Franchi E, Marino PN. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(7):577–83.
17. Habibi M, Chahal H, Opdahl A, Gjesdal O, Helle-Valle TM, Heckbert SR, et al. Association of CMR-measured LA function with heart failure development: results from the MESA study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):570–9.

18. Ujino K, Barnes ME, Cha SS, Langins AP, Bailey KR, Seward JB, et al. Two-dimensional echocardiographic methods for assessment of left atrial volume. *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1185–8.
19. Nacif MS, Barranhas AD, Turkbey E, Marchiori E, Kawel N, Mello RAF, et al. Left atrial volume quantification using cardiac MRI in atrial fibrillation: comparison of the Simpson's method with biplane area-length, ellipse, and three-dimensional methods. *Diagn Interv Radiol.* 2013;19(3):213–20.
20. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978;93(1):62–6.
21. Ludbrook J. Linear regression analysis for comparing two measurers or methods of measurement: but which regression? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(7):692–9.
22. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307–10.

