**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**

FELIPE GOMES DE OLIVEIRA

**Avaliação de realce tardio atrial pela ressonância magnética cardíaca em pacientes com
síndrome da apneia obstrutiva do sono**

**São Paulo
2019**

FELIPE GOMES DE OLIVEIRA

**Avaliação de realce tardio atrial pela ressonância magnética cardíaca em pacientes com
síndrome da apneia obstrutiva do sono**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia - Entidade Associada à Universidade de São
Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto.
Coorientador: Bruno Pereira Valdigem.

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Felipe Gomes de

Avaliação de realce tardio pela ressonância magnética cardíaca em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono / Felipe Gomes de Oliveira. – São Paulo, 2019.

Tese (doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ibraim Maschiarelli Francisco Pinto
Coorientador: Bruno Pereira Valdigem

Descritores: 1. Fibrilação Atrial. 2. Ressonância Magnética. 3. Apneia Obstrutiva do Sono. 4. Síndromes da Apneia do Sono.

USP/IDPC/Biblioteca/101/19

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus que tornou tudo isso possível.

À minha querida mãe, Rosele, fonte de amor inesgotável em quem me inspiro para ser uma pessoa melhor a cada dia.

A meu pai, minha referência como homem, profissional e meu melhor amigo. Espero um dia ser pelo menos a metade da pessoa que você é, pois assim tenho certeza de que já farei a diferença na vida de muitas pessoas.

Aos meus irmãos Rafael e Daniel, que estão ao meu lado em todos os momentos da vida, sejam bons ou ruins, são as pessoas com quem posso contar.

As minhas cunhadas Mônica e Daniela por estarem presentes no dia a dia, estimulando e torcendo pelo meu sucesso.

A melhor pessoa que conheço, minha melhor amiga, companheira de todas as horas, mãe do meu filho Dante, minha amada esposa Bárbara, te agradeço por tudo o que faz todos os dias por mim, por me ajudar nesta difícil caminhada provendo amor e carinho a todo momento. Você é a responsável por eu ter chegado até aqui.

Aos meus sogros Saulo e Norma pelo estímulo e pensamentos positivos constantes.

Ao meu amigo Diêgo Albernaz pelos momentos de alegria e por compartilhar as dificuldades deste projeto.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, onde tive a oportunidade de obter a qualificação profissional necessária para poder exercer a medicina no mais alto patamar de qualidade.

Ao Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto, meu orientador, responsável por todo aprendizado obtido na área de imagem cardiovascular, uma referência no âmbito nacional, que sempre estimulou a realização deste trabalho, acreditando que era possível fazer a diferença. Muito obrigado por todo ensinamento e amizade. Deixo aqui minha admiração.

Ao Dr. Bruno Valdigem, amigo, coorientador, que contribuiu de maneira fundamental para o sucesso do projeto, sempre fornecendo ideias inovadoras que promovem o crescimento profissional. Pessoa de extrema competência e serenidade, sempre com uma visão positiva em todos os momentos, o que torna qualquer caminhada mais leve.

A biomédica Deise Miyake, minha amiga do setor de tomografia e ressonância do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, profissional de extrema competência, que realizou com a melhor qualidade possível os exames deste trabalho e sem dúvida uma das pessoas mais importantes para a conclusão desta caminhada.

Ao Dr. Tiago Senra agradeço por toda a contribuição na elaboração dos protocolos do trabalho. Pessoa de extrema capacidade e profissionalismo exemplar.

A Dra. Adriana Bertolami médica do setor de medicina do sono do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia por toda atenção e disponibilidade.

“Alguém está sentado na sombra hoje porque alguém plantou uma árvore há muito tempo”.
Warren Buffett

RESUMO

Oliveira FG. Avaliação de realce tardio atrial pela ressonância magnética cardíaca em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2019.

Introdução: A fibrilação atrial (FA) é um problema crescente de saúde pública em especial pela sua associação com fenômenos tromboembólicos. Dentre seus fatores de risco a síndrome da apneia obstrutiva do sono (AOS) tem tido sua incidência aumentada e é frequentemente subdiagnosticada. A AOS aumenta o risco de FA por mecanismos não totalmente conhecidos, mas é possível que leve a remodelamento e à alteração estrutural dos átrios. A ressonância magnética cardíaca (RMC), além de avaliar a morfologia do coração, permite a identificação de áreas de fibrose, inclusive no átrio, por meio da técnica do realce tardio (RT) e poderia identificar casos de AOS com potencial instabilidade atrial. **Objetivo:** Avaliar a relação do RT pela RMC em pacientes com fibrilação atrial, com AOS. **Métodos:** Seleccionamos 81 pacientes que foram divididos em quatro: Grupo 1: 20 pacientes com AOS sem FA, Grupo 2: 20 pacientes com AOS e FA, Grupo 3: 21 pacientes apenas com fibrilação atrial, sem AOS e Grupo 4: 20 indivíduos saudáveis, sem comorbidades associadas. Todos foram submetidos à RMC para avaliação morfofuncional e pesquisa de RT. **Resultados:** A média de idade era $57,1 \pm 10,59$ anos. As variáveis clínicas, como hipertensão arterial ($p=0,24$) e Diabetes Mellitus ($p=0,20$) não foram preditores de FA em pacientes com AOS. Dos 40 casos com AOS, 18, 45% apresentavam distúrbio obstrutivo grave e neste subgrupo a FA se mostrou mais prevalente. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo média foi de 62,9 % ($\pm 7,46$) e ela não diferia entre os grupos ($p=0,2$). Pacientes com FA e AOS tinham átrio esquerdo significativamente maiores ($p<0,001$). Casos de AOS com FA apresentaram significativamente mais RT atrial (95% vs. 30%, $p<0,001$), sendo um preditor independente na análise multivariável. **Conclusão:** O RT atrial associa-se independentemente com a presença de FA em portadores de AOS que também apresentam maiores dimensões atriais. Estes elementos podem auxiliar na identificação de casos de maior risco para o desenvolvimento de FA em portadores de AOS na prática clínica.

Palavras-chave: Fibrilação Atrial. Ressonância Magnética. Apneia Obstrutiva do Sono. Síndromes da Apneia do Sono.

ABSTRACT

Oliveira FG. Evaluation of late atrial enhancement by cardiac magnetic resonance imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome [thesis]. São Paulo: University of São Paulo, Dante Pazzanese Institute of Cardiology; 2019.

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is a growing public health problem especially due to its association with thromboembolic phenomena. Among its risk factors, obstructive sleep apnea syndrome (OSA) has increased in incidence and is often underdiagnosed. OSA increases the risk of AF by mechanisms not fully known, but it may lead to remodeling and structural alteration of the atria. Cardiac magnetic resonance (CMR), in addition to assessing heart morphology, allows the identification of areas of fibrosis, including the atrium, by the late gadolinium enhancement technique (LGE) and could identify cases of OSA with potential atrial instability. **Objective:** To evaluate the relationship of LGE atrial by CMR in patients with atrial fibrillation with OSA. **Methods:** We selected 81 patients who were divided into four groups: Group 1: 20 OSA patients without AF, Group 2: 20 OSA and AF patients, Group 3: 21 patients with only atrial fibrillation without OSA and Group 4: 20 healthy patients without associated comorbidities. All underwent CMR for morphofunctional evaluation and LGE research. **Results:** The average age was 57.1 ± 10.59 years. Clinical variables such as hypertension ($p = 0.24$) and Diabetes Mellitus ($p = 0.20$) were not predictors of AF in OSA patients. Of the 40 cases with OSA, 18, 45% had severe obstructive disorder, and in this group AF was more prevalent. The mean left ventricular ejection fraction was 62.9% (± 7.46) and it did not differ between groups ($p = 0.2$). Patients with AF and OSA had significantly larger left atria ($p < 0.001$). Cases of OSA with AF showed significantly more atrial LGE (95% vs. 30%, $p < 0.001$), being an independent predictor in multivariate analysis. **Conclusion:** Atrial LGE is independently associated with the presence of AF in patients with OSA who also have larger atrial dimensions. These elements may help to identify cases of higher risk for developing AF in OSA patients in clinical practice.

Descriptors: Atrial Fibrillation. Magnetic Resonance. Obstructive Sleep Apnea. Sleep Apnea Syndromes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Anatomia de via aérea em paciente sem e com apneia do sono.....	27
Figura 2	- Disposição do dispositivo de pressão contínua nas vias aéreas (CPAP) durante o uso.....	27
Figura 3	- Imagem de áreas de realce tardio atrial.....	39
Figura 4	- Reconstrução tridimensional do átrio esquerdo com áreas de realce tardio.....	39
Figura 5	- Distribuição em grupos da população do estudo.....	41
Figura 6	- Fluxograma da distribuição de pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) em grupos e descrição das causas de exclusão.....	41
Figura 7	- Fluxograma da distribuição de pacientes sem apneia obstrutiva do sono (AOS) em grupos e descrição das causas de exclusão.....	42
Figura 8	- Reconstrução tridimensional do átrio esquerdo (AE) com áreas de realce tardio.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	-	Critérios diagnósticos da apneia obstrutiva do sono (AOS).....	24
Tabela 2	-	Estratificação de gravidade na apneia obstrutiva do sono (AOS).....	25
Tabela 3	-	Características demográficas da população do estudo.....	43
Tabela 4	-	Características da população dos grupos.....	43
Tabela 5	-	Gravidade da AOS entre os grupos.....	44
Tabela 6	-	Características da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e do diâmetro do átrio esquerdo (AE) entre os grupos.....	45
Tabela 7	-	Realce tardio atrial como fator predisponente para fibrilação atrial (FA) em pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono (AOS).....	45

LISTA DE SIGLAS

AVE	Acidente vascular encefálico
AOS	Apneia obstrutiva do sono
CV	Cardioversão
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma da região mentoniana
EOG	Eletrooculograma
FA	Fibrilação atrial
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FEVD	Fração de ejeção do ventrículo direito
GRE	Gradiente ECO
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IDPC	Instituto Dante Pazzansese de Cardiologia
IC	Insuficiência cardíaca
MCR	Monitorização cardiorrespiratória
PA	Pressão arterial
PSG	Polissonografia
SNA	Sistema nervoso autônomo
RERAS	Esforços respiratórios associados ao despertar
RMC	Ressonância magnética cardíaca
RF	Radiofrequência
RT	Realce tardio
SSFP	Estado de equilíbrio
T	Tesla
TI	Tempo de inversão
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VAS	Via aérea superior

LISTA DE SÍMBOLOS

<	menor que
>	maior que
h	horas
%	porcentagem
mV	milivolts
≥	maior ou igual
=	igual
MHz	megahertz
mmol/Kg	milimoles por quilograma
mmol/ml	milimoles por mililitros
cm	centímetros
ml	mililitros
Kg	quilograma
min	minuto
ml/min	mililitros por minuto

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Referências: Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena; 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2016.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	HIPÓTESE.....	18
3	OBJETIVOS.....	19
3.1	OBJETIVOS PRIMÁRIOS.....	19
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	19
4	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
4.1	FIBRILAÇÃO ATRIAL.....	20
4.1.1	Classificação.....	20
4.1.2	Importância epidemiológica da fibrilação atrial.....	20
4.1.3	Mecanismos eletrofisiológicos da FA.....	21
4.1.4	Tratamento da fibrilação atrial.....	22
4.2	APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	23
4.2.1	Fisiopatologia da apneia obstrutiva do sono.....	23
4.2.2	Crterios diagnsticos.....	24
4.2.3	Estratificao de gravidade da apneia obstrutiva do sono.....	25
4.2.4	Tratamento da apneia obstrutiva do sono.....	26
4.3	FIBRILAÇÃO ATRIAL E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	28
4.4	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.....	30
4.4.1	Principais técnicas utilizadas em ressonância magnética cardíaca.....	32
4.4.1.1	Anatomia cardíaca.....	32
4.4.1.2	Cinerressonância magnética.....	32
4.4.1.3	Realce tardio miocárdico.....	33
5	MÉTODOS.....	35
5.1	ÉTICA.....	35

5.2	DESENHO DO ESTUDO.....	35
5.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	35
5.3.1	Critérios de inclusão.....	35
5.3.2	Critérios de exclusão.....	36
5.3.3	Protocolo do estudo.....	36
5.3.4	Polissonografia.....	36
5.3.5	Ressonância magnética cardíaca.....	37
5.3.5.1	Preparo do paciente.....	37
5.3.5.2	Protocolo da realização da ressonância magnética.....	37
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
7	RESULTADOS.....	41
7.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS GERAIS.....	42
7.2	GRAVIDADE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	43
7.3	CARACTERÍSTICAS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	44
7.3.1	Variáveis fração de ejeção do ventrículo esquerdo e diâmetro atrial esquerdo.....	44
7.3.2	Variável realce tardio atrial.....	45
8	DISCUSSÃO.....	46
9	CONCLUSÕES.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51

1 INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA), conceitualmente é conhecida há várias décadas como um ritmo irregular e acelerado do coração^{1,2} e se tornou a arritmia cardíaca sustentada mais frequente na prática clínica³. Esta arritmia é considerada um problema crescente na saúde pública devido às comorbidades associadas e ao tratamento inadequado deste distúrbio do ritmo, podendo ser descrita como uma epidemia emergente⁴.

As comorbidades relacionadas à FA, com especial destaque para os fenômenos tromboembólicos, fazem com que os fatores de risco para o desenvolvimento deste distúrbio do ritmo cardíaco sejam estudados de maneira intensa, buscando a identificação desde fatores potencialmente reversíveis como a ingestão de álcool, o infarto agudo do miocárdio (IAM), o hipertireoidismo e outras doenças nas quais o tratamento da patologia de base pode contribuir para a restauração do ritmo cardíaco, até as enfermidades crônicas como a insuficiência cardíaca (IC), as doenças valvares cardíacas e a hipertensão arterial sistêmica (HAS)³.

Nos dias atuais a síndrome da apneia obstrutiva do sono (AOS) se tornou motivo de preocupação na prática clínica, pois sua incidência vem se tornando cada vez mais elevada na população geral, além de frequentemente ser subdiagnosticada, fato este que gera importante aumento do risco cardiovascular. A AOS leva à hipoxemia intermitente, alterações abruptas na pressão arterial (PA), retenção do dióxido de carbono e a alterações nos tônus do sistema nervoso autônomo (SNA), podendo contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento da FA^{5,6}.

Os mecanismos pelos quais a AOS aumenta o risco de FA não estão claros. Propõe-se que o remodelamento cardíaco atrial esteja relacionado com o aparecimento da FA nos pacientes com AOS. No entanto, a relação entre AOS, remodelamento cardíaco estrutural e risco de FA ainda requer melhor investigação^{5,6}.

Diversos métodos diagnósticos permitem a avaliação anatômica e funcional do coração. Dentre esses a ressonância magnética cardíaca (RMC) se destaca por sua elevada precisão na mensuração das dimensões cardíacas, avaliação funcional e caracterização tecidual do coração. Some-se a isto o fato de ser exame isento de radiação ionizante⁷.

Nos últimos anos, a ressonância magnética cardíaca (RMC) vem sendo considerada a modalidade diagnóstica de referência para a avaliação de fibrose miocárdica ventricular através da técnica do realce tardio (RT). Com esta técnica consegue-se detectar áreas de fibrose miocárdica nas paredes ventriculares. Nos últimos anos tentou-se aplicar esta metodologia para

a avaliação do átrio esquerdo, pois ela permitiria identificar prováveis áreas com potencial deflagrador da FA. Neste contexto é interessante a utilização da RMC para análise da anatomia, função e caracterização tecidual em pacientes com AOS, buscando identificar as alterações cardíacas associadas à esta patologia, o que poderia ter correlação com a FA desenvolvida nestes pacientes⁷.

2 HIPÓTESE

Nossa hipótese é de que o uso da RMC nos permita identificar, por meio da técnica do RT, áreas de fibrose atrial que quando presentes nos pacientes portadores de AOS, possam atuar como deflagradores de FA.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- a) Avaliar a presença de realce tardio atrial pela ressonância magnética em pacientes com e sem fibrilação atrial, naqueles portadores de apneia obstrutiva do sono e comparar com pacientes portadores ou não de fibrilação atrial, que não possuem apneia obstrutiva do sono;
- b) Definir se o realce atrial pela ressonância magnética é fator independente para o desenvolvimento de fibrilação atrial nos portadores de apneia obstrutiva do sono.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Correlacionar a presença de fibrilação atrial com o aumento dos diâmetros atriais em pacientes com AOS;
- b) Comparar a função ventricular esquerda por ressonância magnética em pacientes com AOS, com e sem FA;
- c) Comparar parâmetros clínicos pacientes portadores de AOS com e sem FA.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL

A FA é uma taquiarritmia que é caracterizada pela ausência de atividade atrial organizada.

A atividade elétrica atrial desorganizada, com frequência atrial entre 450 e 700 ciclos por minuto e resposta ventricular variável, é chamada FA. A linha de base pode se apresentar isoelétrica, com irregularidades finas, grosseiras ou por um misto dessas alterações (ondas “f”). A ocorrência de intervalos RR regulares indica a existência de dissociação AV⁸.

4.1.1 Classificação

Existem na literatura diversas maneiras de se classificar a FA baseadas nos aspectos eletrocardiográficos, na forma de início, na presença de sintomas, na etiologia, entre outras⁹⁻¹⁴. Dentre as maneiras de classificar a FA podemos citar³⁻¹⁵:

- a) **Paroxística:** duração de até sete dias, que termina espontaneamente ou com intervenção médica;
- b) **Persistente:** duração maior do que sete dias;
- c) **Persistente de longa duração:** fibrilação atrial que persiste neste ritmo por 12 meses ou mais;
- d) **Permanente:** fibrilação atrial em que o paciente e o médico, em comum acordo, optam pela estratégia de controle de frequência;
- e) **Fibrilação atrial não valvular:** FA que ocorre na ausência de estenose mitral, reparo ou prótese de válvula mitral.

Em pacientes que não apresentam cardiopatia estrutural, doença pulmonar, HAS e idade inferior a 60 anos, a FA pode ser denominada solitária ou isolada ou “*lone AF*”^{6,17}.

4.1.2 Importância epidemiológica da fibrilação atrial

A FA é a arritmia com maior relevância e a mais observada na prática clínica, sendo ela responsável por um terço das hospitalizações por distúrbios do ritmo cardíaco^{3, 18}. Em um

estudo populacional recente realizado na população americana, estimou-se que o número de pacientes afetados pela FA aumentará de 2,3 para mais de 10 milhões até 2050¹⁹.

A prevalência da FA se situa em torno de 0,4% da população geral, e aumenta com a idade^{3,20}. Estudos longitudinais mostram que a prevalência é menor na população abaixo de 60 anos e atinge menos de 1% dos pacientes desta faixa etária. Em pacientes acima dos 80 anos a prevalência pode chegar a 8%^{3,20-23}.

A prevalência ajustada para a idade é maior entre no sexo masculino^{20,24} com aumento de 2% ao ano naqueles com mais de 80 anos²⁴⁻²⁶.

A prevalência das cardiopatias crônicas vem aumentando sistematicamente na população geral, devido, principalmente, à maior longevidade e aos avanços tecnológicos na medicina. Com isso, observa-se, nos últimos 20 anos, um aumento expressivo do número de internações hospitalares secundários a FA^{27,28}.

Diversos fatores de risco são associados à ocorrência da FA. O estudo de Framingham evidenciou que a FA ocorreu com o aumento da idade, a presença de diabetes mellitus (DM), da hipertensão arterial sistêmica e das valvulopatias. Nota-se aumento do risco de acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca e aumento da mortalidade total nos pacientes com FA^{20,21,29-32}.

Entre os pacientes com FA de origem não reumática a taxa de AVE isquêmico calculada é de 5% ao ano, sendo este número 2 a 7 vezes maior do que em pessoas sem FA²¹⁻²⁶.

Por estar diretamente relacionada com o envelhecimento populacional e ao aumento de sua incidência e prevalência, a FA vem despertando grande interesse no que concerne ao uso de novos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para o seu controle³³⁻³⁵.

4.1.3 Mecanismos eletrofisiológicos da FA

Diversas teorias são aceitas na atualidade para explicar os mecanismos eletrofisiológicos envolvidos na FA, sendo as de maior aceitação no meio acadêmico a da ativação focal e a das múltiplas ondas de reentrada:

- a) **Teoria da ativação focal:** Scherf e cols³⁶, demonstrou que a aplicação tópica de aconitina no átrio originava a taquicardia atrial rápida que, por sua vez, induzia à FA. Haissaguere e cols.³⁷ demonstraram que, a presença de extensões do tecido endomiocárdico do átrio esquerdo nos óstios das veias pulmonares, favorece o

surgimento de focos ectópicos rápidos capazes de deflagrar FA. Além das veias pulmonares, os focos ectópicos podem ser observados no ligamento de Marshall, veias cavas e *crista terminalis*;

- b) Teoria das múltiplas ondas de reentrada:** Proposta por Moe e cols.³⁸, sugere que os vários circuitos de reentrada atrial são os responsáveis pela ocorrência da FA. O autor observou também que, para a sustentação da arritmia, é preciso que uma área mínima do tecido atrial esteja envolvida, denominada de massa crítica, o que explicaria a maior ocorrência da FA nas doenças que provocam a distensão ou a hipertrofia do tecido atrial. Recentemente, Allesie e cols.³⁹, analisaram a sequência de ativação na FA com o uso de mapeamento de múltiplos eletrodos, tendo demonstrado que os estímulos prematuros com o bloqueio unidirecional ocorrem pela presença da condução anisotrópica atrial ou pelas próprias características heterogêneas da refratariedade atrial. Sabe-se também que as características do circuito reentrante dependem dos valores do período refratário e da velocidade de condução do impulso, definindo o produto desses valores o comprimento da onda. Assim, a ativação atrial com um grande comprimento de onda pode gerar um único circuito macrorreentrante (ex.: *flutter* atrial), enquanto que a presença de comprimento de onda mais curto favorece a ocorrência de vários e pequenos circuitos de reentrada, que é o caso típico da FA.

A análise das conclusões de Scherf e Moe^{36,38} sugere que as duas teorias se completam. A presença dos focos ectópicos, únicos ou múltiplos, ocasiona, em condições especiais, alterações da refratariedade e da velocidade de condução do tecido atrial, favorecendo a gênese dos circuitos reentrantes.

Pacientes com arritmia atrial frequente tem maior tendência a evolução para fibrilação atrial. Experimentos em animais⁴⁰ e posteriormente, documentação observacional em humanos, sugerem maior probabilidade de desenvolvimento de fibrilação atrial e eventos embólicos em pacientes com arritmias atriais⁴¹.

4.1.4 Tratamento da fibrilação atrial

O tratamento da FA está cada vez mais aprimorado, podendo contar nos dias atuais com medidas terapêuticas invasivas e não-invasivas. Entre as medidas não-invasivas podemos citar o uso de fármacos e a cardioversão elétrica para a reversão da FA para o ritmo sinusal, o

controle da frequência cardíaca, a prevenção das recorrências e a anticoagulação para prevenção de fenômenos embólicos. A terapêutica invasiva conta com a ablação por cateter, o tratamento cirúrgico e a estimulação cardíaca artificial em portadores de doença do nó sinusal^{42,43}.

4.2 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Conceitualmente a AOS é definida por episódios recorrentes de obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) da via aérea superior (VAS) durante o sono. Pode ser identificada pela diminuição ou ausência de fluxo aéreo, apesar da manutenção dos esforços respiratórios, o que leva a dessaturação da oxihemoglobina e despertares noturnos frequentes, com consequente sonolência excessiva⁴⁴.

4.2.1 Fisiopatologia da apneia obstrutiva do sono

O colapso exacerbado das vias aéreas superiores durante o sono está associado a um maior esforço respiratório e à alteração no fluxo nasal e oral, o que pode desencadear hipoxemia e a hipercapnia⁴⁵. Este processo faz com que o paciente desperte para que ocorra o restabelecimento da ventilação. A alternância entre os eventos respiratórios anormais e os despertares pode ocorrer várias vezes durante a noite⁴⁶.

Quando ocorrem os episódios de apneia/hipopneia obstrutiva, a inspiração acontece de maneira forçada contra a via aérea que se encontra ocluída, este evento é acompanhado de pressão negativa no espaço pleural. Com o tempo prolongado de apneia ocorre intensificação da hipoxemia e da hipercapnia, o que promove vasoconstrição pulmonar e por conseguinte hipertensão pulmonar transitória. Secundariamente a estes eventos, há uma estimulação do sistema nervoso simpático, que promove vasoconstrição sistêmica e HAS, sendo que em algumas situações a PA sistólica pode atingir níveis noturnos importantes, mesmo naqueles pacientes que possuem valores de PA dentro da normalidade na vigília⁴⁷.

Adicionalmente, o fenômeno da hipoxemia e a consequente reoxigenação, refratária durante a noite, promove alterações de reperfusão com formação de radicais livres⁴⁸, o que contribui para o aumento do estresse oxidativo, que nos dias atuais é considerado importante fator de risco para o comprometimento do sistema cardiovascular em pacientes portadores de AOS⁴⁹. A interligação entre a AOS com outras comorbidades como a obesidade⁵⁰, o seu predomínio no gênero masculino, aumento da prevalência no sexo feminino após a menopausa, bem como os efeitos sistêmicos desencadeados pelo início da patologia indicam de maneira

consistente que a AOS é uma doença sistêmica e não uma anormalidade local^{51,52}.

4.2.2 Critérios diagnósticos

Clinicamente a AOS é diagnosticada pela presença de episódios de sono não intencionais durante a vigília, sonolência diurna excessiva, sono não reparador, fadiga ou insônia; acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia; parceiro (a) relata ronco e/ou pausas respiratórias durante o sono.

O diagnóstico das seguintes comorbidades HAS, depressão, disfunção cognitiva, doença coronária, AVE, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e DM2 fazem parte dos critérios diagnósticos de AOS segundo recente classificação da Academia Americana de Medicina do Sono⁴⁷.

Na suspeita de AOS o paciente deve ser submetido a avaliação complementar, sendo a polissonografia de noite inteira considerada o método padrão ouro para diagnóstico.

O diagnóstico da AOS, de acordo com a 3ª edição da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono⁵³, baseia-se na presença dos critérios A+B ou C conforme demonstrado na tabela abaixo:

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

A. Pelo menos um dos seguintes
<ul style="list-style-type: none"> • Queixas de sonolência, sono não restaurador, fadiga ou insônia. • Paciente acorda com apneia, engasgos ou sobressalto. • Parceiro relata ronco, apneias ou ambos durante o sono. • Diagnóstico de HAS, depressão, disfunção cognitiva, doença coronariana, AVE, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e DM2
B. Polissonografia ou monitorização cardiorrespiratória
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de 5 ou mais eventos respiratórios predominantes obstrutivos (apneias obstrutivas/mistas hipopneias e RERAS) por hora de sono na PSG ou por hora de monitorização na MCR.
C. Polissonografia ou monitorização cardiorrespiratória
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de 15 ou mais eventos respiratórios predominantes obstrutivos (apneias obstrutivas/mistas hipopneias e RERAS) por hora de sono na PSG ou por hora de monitorização na MCR.

Fonte: American Academy of Sleep Medicine (2019).

Legenda: HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVE: acidente vascular encefálico; DM2: diabetes mellitus tipo 2; RERAS: esforços respiratórios associados ao despertar; PSG: polissonografia; MCR: monitorização cardiorrespiratória.

4.2.3 Estratificação de gravidade da AOS

Para que se proceda a classificação de gravidade da AOS, utiliza-se o IAH. O índice de apneia-hipopneia (IAH) que é definido pelo número de apneias e hipopneias por hora de sono. Desta forma torna-se necessária a realização da polissonografia para que seja estabelecida a gravidade da patologia. Segundo a 3ª. Edição da Classificação Internacional dos transtornos do sono⁵³, podemos classificar a AOS conforme demonstrado na tabela a seguir:

Tabela 2 - Estratificação de gravidade na Apneia Obstrutiva do Sono

AOS leve	IAH 5 a 14,9 eventos/h de sono
AOS moderada	IAH $\geq$ 15 a 29,9 eventos/h de sono
AOS grave	IAH $\geq$ 30 eventos/h de sono

Fonte: American Academy of Sleep Medicine (2019).

Legenda: AOS: Apneia obstrutiva do sono; IAH: índice de apneia e hipopneia.

Estudos estimam que entre 3,7% e 26% da população tem um IAH acima de 5, sendo que a prevalência da AOS varia de 1,2% a 7,5%⁵⁴⁻⁶². A AOS é mais prevalente no gênero masculino e pode aumentar a incidência com o aumento da idade^{63,64}. A prevalência observada de AOS na cidade de São Paulo na população geral em pessoas com idade entre 20 e 80 anos foi de 32,9%⁶⁵.

A AOS está frequentemente associada a doenças cardiovasculares, sendo as principais consequências desta associação as alterações no SNA, HAS, arritmias cardíacas, doença arterial coronária, AVE e insuficiência cardíaca^{66,67}. Em portadores de FA, observa-se elevada prevalência de AOS⁶⁸, sendo o risco de apresentar taquiarritmia complexa 3 a 4 vezes maior naqueles com IAH $\geq$ 30³.

4.2.4 Tratamento da apneia obstrutiva do sono

Um dos principais eventos relacionados com o fechamento das vias aéreas na AOS é o componente anatômico⁶⁹. Fatores relacionados à anatomia crânio facial, à hipertrofia muscular e ao aumento dos tecidos moles pela deposição de gordura, predispõem ao colapso das vias aéreas durante o sono. Uma das medidas que se relaciona com a melhora da AOS é a perda de peso, porém a grande dificuldade em se obter um sucesso adequado com esta medida é a adesão.

Pacientes que fazem uso de bebidas alcoólicas e medicamentos com ação sedativa podem agravar ou até mesmo induzir a AOS⁷⁰ e assim devem ser evitados. Outra medida que pode gerar melhora do quadro é o decúbito lateral durante o sono, visto que a obstrução da via aérea está relacionada com a posição supina.

O tratamento de escolha para a AOS moderada e grave é o uso da pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (CPAP), administrado durante a noite por máscara nasal ou oro-nasal⁷¹. O CPAP evita que ocorra o fechamento e o estreitamento das vias aéreas durante o sono. A pressão ideal é definida titulando-se a mesma durante a realização da polissonografia, que tem como objetivo principal a normalização do índice de apneia-hipopneia, da saturação do oxigênio e a redução dos roncos^{72,73}.

Em termos de tratamento medicamentoso há uma limitação significativa no tratamento da AOS⁷⁴, não havendo comprovação científica documentada acerca de sua eficácia nesta patologia⁷⁵.

Contudo, em pacientes portadores de hipotireoidismo, a terapia com a L-tiroxina, promove melhora da mecânica das vias aéreas superiores durante o sono⁷⁶.

O uso de dispositivos intraorais, que promovem o avanço anterior da mandíbula, da língua e do palato mole, resulta na abertura do espaço faríngeo, e pode ser uma opção no tratamento da AOS, principalmente em casos leves a moderados^{77,78}.

Os procedimentos cirúrgicos como a uvulopalatofaringoplastia, a glossectomia a laser, a osteotomia mandibular inferior possuem eficácia inferior quando comparadas ao uso do CPAP. A traqueostomia é considerada efetiva e pode ser indicada em casos graves, todavia é de pouca utilização na prática clínica devido aos problemas que podem ser gerados ao paciente⁷⁹.

As figuras 1 e 2 a seguir demonstram a anatomia das vias aéreas em paciente sem e com apneia do sono e a disposição do CPAP durante o uso respectivamente.

Figura 1 - Anatomia de via aérea em paciente sem e com apneia do sono

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

Figura 2 - Disposição do dispositivo de pressão contínua nas vias aéreas (CPAP) durante o uso

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

4.3 FIBRILAÇÃO ATRIAL E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A relação entre a AOS e a ocorrência de arritmias cardíacas é estudada por diversos autores⁸⁰⁻⁸³, porém a prevalência das taquiarritmias e das bradiarritmias é aumentada, ainda que amplamente variável em diversos estudos, provavelmente por critérios de seleção diferente entre os mesmos. Um fato que pode contribuir para essa falta de definição é o desconhecimento sobre a ocorrência da AOS na população geral. Some-se a este fato a alta incidência de HAS e de outras doenças cardiovasculares nesta população⁸⁴.

Observa-se na literatura correlação precisa entre os distúrbios do sistema nervoso autônomo (SNA) e presença de FA paroxística⁸⁵. Coumel e Leclercq mostraram que a influência da atividade vagal durante períodos refratários dos átrios poderia predispor à FA⁸⁵. Em alguns indivíduos, situações associadas ao tônus adrenérgico exacerbado também podem estar associados à ocorrência de FA⁸⁶. Bettoni e Zimmermann⁸⁶, através da utilização do Holter de 24 horas em pacientes com episódios de FA paroxística, evidenciaram que próximo do início dos episódios de FA ocorria aumento do tônus adrenérgico, seguido de súbita modulação para o tônus vagal.

Desta maneira, distúrbios autonômicos se relacionam com a deflagração de taquiarritmias atriais e FA, operando como gatilho para a deflagração do distúrbio de ritmo. Contudo, em estudo posterior Coumel⁸⁷ mostrou que as propriedades eletrofisiológicas das células do tecido atrial são estimuladas de maneiras diferentes pelos estímulos vagais e adrenérgicos. Segundo o autor, os mecanismos arritmogênicos estão mais associados às características do tecido atrial e à sensibilidade do substrato do que à disfunção do SNA isoladamente. Desta maneira, desequilíbrios entre os sistemas autônomos simpático e parassimpático presentes em pacientes com AOS associados a alterações no tecido atrial podem justificar o aparecimento da FA nestes casos.

As alterações autonômicas que ocorrem na AOS são conhecidas e são responsáveis pela ocorrência das bradiarritmias e taquiarritmias. A apneia que ocorre nesta patologia promove aumento da pressão intratorácica e intrapleural, bem como hipóxia, o que induz ao aparecimento de reflexo que aumenta de maneira significativa o tônus vagal, possibilitando a ocorrência de bradiarritmias⁷⁴. Ao final deste evento, ocorre a reabertura das vias aéreas superiores que leva ao despertar e consequentemente à exacerbação da atividade simpática, fato que pode contribuir para a ocorrência de taquiarritmias⁸⁰.

Com o passar do tempo o incremento das atividades simpática e parassimpática na AOS, pode ser detectado não somente durante o sono, mas também durante todo o período de

vigília⁸⁸ gerando alterações na automaticidade cardíaca⁸⁹, contribuindo para a manutenção das arritmias⁵.

Estudos clínicos^{80,82,90,91} demonstram que a frequência de arritmias significativas é diretamente proporcional ao maior grau de hipóxia durante o sono. Associado a este fato, outro fator se destaca entre os possíveis mecanismos responsáveis pela maior ocorrência da fibrilação atrial, o chamado remodelamento atrial promovido pela AOS^{92,93}. Os pacientes portadores de AOS, mesmo aqueles que não possuem HAS, apresentam ao ecocardiograma aumento no tamanho do átrio esquerdo, fato este que aumenta a predisposição para a ocorrência de arritmias⁹³.

Marouche e cols.⁹⁴ realizaram trabalho no qual se demonstrou que além do aumento atrial, quanto maior o comprometimento por áreas de realce tardio sugestivas de fibrose identificada através da RMC nas paredes atriais, maior a recorrência de FA em paciente submetidos a ablação por cateter.

Recentemente, trabalho publicado por Khurran e cols.⁹⁵, também empregando RMC, mostrou que o acometimento maior que 35% da área total do átrio esquerdo leva a taxa exacerbada e recorrência de FA pós procedimento de ablação. Estes dados sugerem que a presença de fibrose atrial, em especial de grande extensão, é fator determinante na ocorrência e recorrência de FA.

Até o presente momento não existem estudos relacionando a AOS com a presença de fibrose atrial naqueles pacientes que desenvolvem FA, tampouco correlacionando o grau da AOS com a presença de fibrose.

Concomitantemente devemos nos atentar para o fato de que o uso do CPAP em pacientes com AOS pode reduzir o tamanho dos átrios fazendo com que ocorra uma redução da incidência das arritmias cardíacas⁹⁶, assim como a estimulação cardíaca artificial pode diminuir a gravidade dos distúrbios respiratórios⁹⁷, melhorando o acoplamento cardiorrespiratório^{98,99}.

A FA se destaca entre as arritmias cardíacas associadas com distúrbios respiratórios, principalmente por ser aquela com maior número de evidências científicas nesta associação¹⁰⁰⁻¹⁰³. Sua prevalência aumenta nos pacientes com outras patologias cardíacas associadas como IC e revascularização miocárdica recente, o que sugere que a AOS quando na presença de um substrato pode contribuir para a arritmogênese^{98,103}.

De acordo com os dados apresentados, a AOS leva à ocorrência de hipoxemia intermitente, ativação simpática e alterações abruptas na PA, estes fatores estão possivelmente relacionados ao desenvolvimento e à recorrência da FA. Em estudo prospectivo com pacientes

selecionados para a cardioversão (CV) elétrica da FA / *flutter* atrial, observou-se que 82% dos pacientes apresentavam recorrência após 12 meses naqueles com AOS sem tratamento ou com tratamento inadequado, e 42% de recorrência nos pacientes tratados ($p = 0,01$)¹⁰³.

A redução da incidência de fibrilação atrial em pacientes com apneia grave já havia sido sinalizada por Guilleminaut em seu artigo seminal sobre apneia do sono, na década de 80¹⁰⁴.

Além disso, no grupo de pacientes não-tratados, a recorrência foi diretamente proporcional à queda na saturação de oxigênio durante o evento noturno. Estes dados sugerem que o tratamento adequado com o CPAP pode diminuir a recorrência da FA nos pacientes com a AOS. O único estudo, que utilizou a polissonografia (PSG) para comparar a prevalência da AOS em pacientes com a FA isolada com grupo controle, notou que a proporção dos pacientes com a FA e a AOS de moderada a grave na amostra foi duas vezes maior do que a taxa do grupo controle (11,9% versus 5,4%), mas esta diferença não atingiu significância estatística ($p = 0,22$)¹⁰⁵.

A partir destes dados, podemos suspeitar que os pacientes com níveis mais graves de AOS podem apresentar maior grau de comprometimento atrial, cursando com maiores volumes e maior grau de fibrose atrial, atuando estes dois componentes como substrato para a ocorrência ou a recorrência da FA.

Neste cenário a introdução da ressonância magnética cardíaca para avaliação de fibrose atrial utilizando a técnica do realce tardio nos permite identificar estas possíveis áreas deflagradoras da FA e tem potencial interesse na prática clínica.

4.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

O fenômeno da ressonância magnética foi descrito por Bloch e Purcell em 1946^{105 106}.

A avaliação cardíaca pela ressonância magnética não envolve nenhum tipo de radiação ionizante, o que confere maior segurança ao paciente. A formação das imagens envolve os núcleos dos átomos que estão em constante movimento giratório (*spin*), desta forma se comportam como pequenos magnetos, que possuem polos norte e sul (dipolos), que geram campos magnéticos orientados ao acaso⁷.

Quando esses núcleos são expostos a campo magnético externo de maior intensidade, ocorre a organização deste campo magnético orientando os vetores de magnetização na mesma direção. Desta forma os núcleos giram ao redor do campo magnético de maneira ordenada, sendo este movimento chamado de precessão. A frequência de rotação, também chamada de

frequência de Larmour, é específica para cada núcleo, variando de acordo com a intensidade do campo magnético⁷.

O núcleo de hidrogênio é o mais utilizado e possui frequência de 63,86 MHz quando submetido a um campo magnético de 1,5 Tesla, isso equivale a 63,86 milhões de rotações por segundo⁷.

Quando se aplica um pulso de energia ou radiofrequência (RF) na exata frequência de Larmour do núcleo, o mesmo absorve esta energia e altera a posição de seu vetor de magnetização inicial. Esta energia absorvida é liberada pelo núcleo em forma de RF, quando a fonte emissora é desligada, assim há liberação da energia acumulada e o vetor do núcleo volta à sua posição inicial. Este retorno do vetor pode ser medido por dois componentes⁷.

O primeiro, é paralelo ao campo magnético gerado, retorna ao equilíbrio através da interação com a matéria ao seu redor, em processo chamado de relaxação T1. O outro componente possui orientação transversa em relação ao campo magnético principal, retorna mais rapidamente aos valores de origem e resulta da interação dos prótons, sendo este processo chamado de relaxação T2. As imagens podem ser compostas com informações que venham, predominantemente, dos elementos T1, T2 ou da densidade de prótons, que reflete a concentração dos átomos usados para a obtenção da imagem na região estudada. A energia liberada na forma de RF é captada por bobinas e decodificadas através de processo matemático chamado transformada rápida de Fourier, de onde advém os dados que serão utilizados para gerar as imagens finais⁷.

Os pulsos de RF podem ser organizados e repetidos de formas diferentes a fim de obter imagens com diferentes tipos de contrastes entre as estruturas, que permite a diferenciação entre os diversos tecidos, estas diferentes formas de se aplicar a RF são denominadas de sequências de pulso⁷.

A localização tridimensional do sinal da RM é obtida com três pequenos campos magnéticos adicionais, chamados gradientes. Estes estão arranjados em posições ortogonais em relação ao eixo do corpo. Esta combinação permite a localização das coordenadas de qualquer ponto e a obtenção de cortes oblíquos em qualquer ângulo⁷.

O equipamento da RMC é composto pelo magneto (que fornece o campo magnético principal), bobinas dos gradientes, antena acoplada ao amplificador de RF (para estimular o paciente com pulsos de RF) e o receptor (para captar o sinal).

A sala de comando deve estar equipada com um computador para controle do equipamento e geração das imagens, que podem ser avaliadas de forma estática, dinâmica ou através de reconstruções multiplanares. Durante a realização do exame o paciente realiza várias

apneias expiratórias, bem toleradas na maioria das vezes.

4.4.1 Principais técnicas utilizadas em ressonância magnética cardíaca

4.4.1.1 Anatomia cardíaca

A avaliação da anatomia cardíaca e dos grandes vasos se dá através da utilização da sequência de pulso chamada de *spin-echo* rápido com duplo pulso de inversão-recuperação, conhecida como *FSE-Double IR* (*Fast Spin-echo-Duplo Pulso de Inversão-Recuperação*) ou somente *double-IR*. Esta sequência tem como características a alta resolução espacial e nela o sangue aparece escuro (sem sinal), e devido a esta característica a sequência também é conhecida como *black-blood*. Esta particularidade do sangue escuro ocorre, pois, os tecidos que possuem movimentação rápida saem do plano de aquisição e, desta forma, não geram sinal, ao contrário do que ocorre com as estruturas que se movimentam de maneira lenta, como o miocárdio, que apresentam sinal intenso⁷.

Devido a este contraste entre os tecidos, temos uma definição precisa das bordas endocárdicas (entre sangue e miocárdio). A sequência é realizada em apneia expiratória e adquirida de maneira sincronizada ao eletrocardiograma.

4.4.1.2 Cinerressonância magnética

A avaliação da função ventricular é realizada através da obtenção de múltiplos quadros ao longo do ciclo cardíaco em um plano de corte. Estes quadros permitem a visualização do coração tanto na diástole quanto na sístole cardíaca, permitindo desta forma que quantificações dos parâmetros usados para avaliar a função ventricular possam ser obtidas. Neste cenário a sequência mais utilizada é a gradiente-eco (GRE) rápido, com aquisição em estado de equilíbrio (SSFP), acoplados ao eletrocardiograma⁷.

Esta técnica possui ótima resolução temporal, nítida marcação das bordas endocárdicas e epicárdicas e nesta sequência o sangue aparece branco, o que determina o nome de *bright blood* deste tipo de aquisição.

4.4.1.3 Realce tardio miocárdico

Esta modalidade foi desenvolvida a partir dos estudos de Lima e cols.¹⁰⁷ que avaliou as áreas de infarto por meio da ressonância magnética com a injeção de gadolínio.

Outro grupo formado por Kim e cols.¹⁰⁸, evidenciou a excelente correlação da área de fibrose do infarto pela ressonância com o estudo anatomopatológico, estudo este de fundamental importância para o reconhecimento do método como de excelência neste tipo de análise.

A técnica baseia-se no fato de que o gadolínio não penetra nas membranas celulares íntegras e, desta maneira, possui distribuição extracelular. Quando ocorre o infarto agudo do miocárdio e as células miocárdicas são lesadas, há a ruptura das membranas, o que faz com que o gadolínio tenha maior volume de distribuição e penetre no citoplasma dos tecidos injuriados¹⁰⁹⁻¹¹⁰.

A lesão dos miócitos faz com que a eliminação do gadolínio ocorra de maneira lentificada destas áreas de necrose, o que dá o nome à sequência de realce tardio. Desta forma podemos identificar a presença do gadolínio após períodos de 10-20 minutos após a injeção nestas áreas de necrose miocárdica, como uma área branca (hipersinal).

A sequência é realizada com pulsos de GRE rápidas com ponderação em T1, com pré-pulso de inversão-recuperação e um tempo de inversão (TI) que visa a anular o sinal do miocárdio normal após a injeção do gadolínio na dose de 0,02 a 0,04 mmol/Kg. A detecção da fibrose miocárdica pode ocorrer tanto em nível ventricular quanto atrial.

Enquanto a análise da fibrose ventricular pela RMC apresenta excelentes resultados^{107,108}, a avaliação da fibrose atrial é um desafio devido à fina espessura e à forma variável da parede atrial, problemas que são potencializados diante da presença de arritmia. Desta forma, a aquisição de imagens com grande qualidade em pacientes com FA pode representar uma dificuldade, explicando assim, ao menos em parte, porque este tipo de análise ainda não é disseminado na prática clínica.

No entanto, estudos recentes direcionados para a avaliação da lesão atrial, demonstram que a técnica para a detecção de fibrose nesta topografia do coração é reproduzível tanto para a detecção da fibrose pré-existente quanto para a detecção da fibrose induzida por ablação por cateter, tendo estes resultados demonstrado um impacto científico importante^{111,112}.

A extensão do tecido fibrótico atrial evidenciado pela RMC se apresenta como o mais relevante fator de risco independente para a recorrência da fibrilação atrial após a ablação por cateter¹¹³.

Além disso, contribui para a melhor seleção dos pacientes candidatos a esta terapia e para a escolha da melhor estratégia para a realização do mesmo¹¹⁴. Some-se a estes fatos, a extensão da fibrose atrial se correlaciona com o escore CHADS2 e o risco de AVE¹¹⁵.

A AOS está relacionada com alterações cardíacas estruturais adversas que determinam o aumento da morbimortalidade¹¹⁶. Dentre estas alterações, o aumento do átrio esquerdo se destaca, pois este está relacionado com o aparecimento de taquiarritmias, entre as quais se destaca a fibrilação atrial¹¹⁷.

A detecção das alterações estruturais cardíacas, como o aumento das câmaras cardíacas e a presença de fibrose na parede do átrio, é interessante neste grupo de pacientes, pois permite a identificação precoce de possíveis gatilhos para o desencadeamento de taquiarritmias, sobretudo da fibrilação atrial. Pelo exposto, a ressonância apresenta-se como forma de análise ideal para avaliar este subgrupo de pacientes.

5 MÉTODOS

5.1 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

O protocolo do estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), sob o número 4554. Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos da pesquisa, concordaram em participar e assinaram o TCLE.

5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Por terem sido selecionados pacientes que apresentavam o diagnóstico de FA nos quais se tentou encontrar características peculiares do coração a partir da RMC, trata-se de estudo transversal, observacional, que se propõe a ser gerador de hipótese, realizado no Instituto Dante de Pazzanese de Cardiologia.

5.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

No período de julho de 2015 a janeiro de 2019 foram selecionados 478 pacientes da sessão de medicina do sono do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, portadores de apneia obstrutiva do sono, definida por índice de apneia-hipopneia (IAH) > 5 associados a sintomas de sonolência excessiva diurna ou IAH > 15 . Além deste grupo de paciente, foram selecionados 188 pacientes da sessão de eletrofisiologia que não eram portadores de AOS, podendo ou não possuir fibrilação atrial sendo definida esta arritmia pelas diretrizes do *American College of Cardiology*³.

O cálculo amostral foi realizado considerando-se que nossa hipótese é de que a RMC revelaria diferenças quanto à presença ou não de RT atrial nos diferentes subgrupos de pacientes, nível de significância de 5% e poder estatístico de 95%. Assim chegou-se ao número de 72 pacientes, sendo 18 pacientes para cada um dos quatro grupos e para compensar potenciais perdas, chegou-se aos 81 casos da amostra final.

5.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos portadores de AOS diagnosticada segundo a 3ª Edição da

Classificação Internacional dos transtornos do sono⁴⁷, que tivessem sido submetidos à polissinografia nos últimos 2 anos. Os pacientes deste grupo poderiam ou não apresentar fibrilação atrial³.

Para os demais grupos foram selecionados para inclusão no estudo, são eles:

- a) Pacientes saudáveis que não possuíam fibrilação atrial e nem apneia obstrutiva do sono;
- b) Pacientes que não eram portadores de apneia obstrutiva do sono, porém com fibrilação atrial.

5.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os seguintes pacientes:

- a) Idade menor que 18 anos;
- b) Infarto do miocárdio prévio;
- c) Doença valvar cardíaca;
- d) Miocardiopatias restritivas com aumento de átrios;
- e) Miocardiopatia dilatada de qualquer etiologia;
- f) Clearance de creatinina < 30ml/minute;
- g) Marca-passo definitivo, ressincronizador ou cardio-desfibrilador implantável;
- h) Claustrofobia;
- i) Pacientes submetidos a ablação de FA;
- j) Pacientes em tratamento da AOS com dispositivos de fluxo inspiratório;
- k) Paciente com aneurisma cerebral tratado com clip metálico;
- l) Peso acima de 150 kg;
- m) Diâmetro torácico anteroposterior maior que 70 cm;
- n) Tabagismo;
- o) Doença pulmonar obstrutiva crônica.

5.3.3 Protocolo do estudo

Após a seleção e aplicação dos critérios de exclusão os 81 pacientes aptos a participarem do estudo foram divididos em quatro grupos da seguinte maneira:

- a) Grupo 1: 20 pacientes com apneia obstrutiva do sono sem fibrilação atrial;
- b) Grupo 2: 20 pacientes com apneia obstrutiva do sono com fibrilação atrial;
- c) Grupo 3: 21 pacientes apenas com fibrilação atrial;
- d) Grupo 4: 20 pacientes saudáveis, sem comorbidades associadas.

Todos os pacientes foram submetidos à ressonância magnética cardíaca com injeção de contraste, para avaliação morfofuncional e realce tardio com gadolínio.

5.3.4 Polissonografia

Foram coletados de maneira retrospectiva, os resultados dos exames previamente realizados com protocolo de noite inteira em aparelho Alice 5 (Philips®, Holanda) nos últimos 2 anos no laboratório de medicina do sono do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Os critérios diagnósticos utilizados foram os descritos na 3ª edição da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono⁴⁷.

5.3.5 Ressonância magnética cardíaca

5.3.5.1 Preparo do paciente

Os pacientes foram orientados a fazer jejum de pelo menos 4 horas no dia do exame. Foi realizada a punção de veia periférica para a infusão do contraste (gadolínio). Foi feita a monitorização do ritmo e frequência cardíaca por meio de monitor cardíaco e monitorização da oximetria com oxímetro de pulso, utilizando monitor Veris ® RM Sinais Vitais (Medrad, Inc, Indianola, EUA).

5.3.5.2 Protocolo da realização da ressonância magnética

Conforme o protocolo da seção médica de tomografia e ressonância magnética cardíaca do IDPC, os pacientes foram colocados em decúbito dorsal, em aparelho de ressonância magnética de 3 Tesla com 70 cm de diâmetro interno (Ingenia, 3T, Philips®, Holanda).

Foi posicionada sobre o tórax do paciente uma bobina para realização de imagens cardíacas. A aquisição de imagens para formação dos cortes sagital, axial, coronal e oblíquo foi

feita por aquisição retrospectiva, com o paciente em apneia.

As imagens de cine ressonância compreenderam todos os cortes necessários para avaliação das cavidades cardíacas, ao eixo curto do coração, ao eixo longo quatro câmaras, ao eixo longo duas câmaras e ao eixo longo três câmaras, que inclui a via de saída do ventrículo esquerdo.

A função ventricular esquerda foi quantificada pelo método de Simpson, e foi feita análise da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo em repouso, em cada um dos 17 segmentos.

Após a aquisição dos planos foi feita a infusão do contraste paramagnético de quelato de gadolínio disponível comercialmente na concentração de dose de 0,4 mmol/ml. Após 5 minutos, foram feitas imagens de realce tardio ventricular, utilizando os mesmos planos das imagens de cineressonância para avaliação de fibrose de substituição.

Para a quantificação da fibrose miocárdica ventricular de substituição foi feita planimetria da área de realce tardio, multiplicado pelo fator de correção miocárdico e 1,05 para estimativa da massa de fibrose.

Os 17 segmentos miocárdicos foram analisados categoricamente de acordo com a presença ou ausência de fibrose de substituição. A análise da fibrose atrial teve caráter descritivo baseado na presença ou ausência, sendo analisadas as regiões do teto do átrio esquerdo, paredes laterais e base.

Os exames de RMC foram feitos por biomédica, supervisionada por médico especialista em ressonância magnética cardíaca e os laudos foram emitidos por dois avaliadores independentes de modo cego.

O investigador principal do estudo avaliava se havia discordância entre os laudos e caso houvesse discordância >5% era realizada avaliação independente do exame de RMC, por um terceiro médico, definindo-se como resultado final os dois laudos concordantes entre si.

Figura 3 - Imagem de áreas de realce tardio atrial; AE: Átrio esquerdo; Setas vermelhas evidenciando áreas de realce tardio atrial.

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

Figura 4 - Reconstrução tridimensional do átrio esquerdo com áreas de realce tardio; Áreas em azul evidenciando regiões de realce tardio atrial

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos no estudo foram armazenados no Microsoft® Excel 2011 versão 14.0.

Na estatística descritiva do estudo, as variáveis contínuas foram apresentadas na forma de média e respectivos desvios-padrão e as variáveis categóricas encontram-se expressas por meio de suas frequências absolutas e porcentagens. Para a comparação das variáveis qualitativas utilizou-se do teste exato de Fisher, já a análise das variáveis quantitativas o teste de Kruskal-Wallis foi o escolhido.

Para a realização de regressão logística e avaliação da relação de independência entre os fatores estudados utilizou-se o teste de Hosmer e Lemeshow.

A hipótese de normalidade dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorov Smirnov.

Para a avaliação do risco relativo utilizou-se o Odds ratio.

Foi adotado o nível de significância de 5%.

7 RESULTADOS

Foram incluídos 81 pacientes, selecionados conforme os fluxogramas das figuras 4 e 5. Os casos foram distribuídos em quatro grupos, onde o grupo 1 é composto por 20 pacientes portadores de AOS, o grupo 2 possui 20 pacientes com AOS e FA, o grupo 3 possui 21 pacientes com FA e o grupo 4 é formado por 20 pacientes sem comorbidades, formando assim o grupo controle.

A figura 5, a seguir, mostra esta distribuição amostral final.

Figura 5 - Distribuição em grupos da população do estudo

GRUPO 1 (n=20)	GRUPO 2 (n=20)	GRUPO 3 (n=21)	GRUPO 4 (n=20)
AOS	AOS + FA	FA	Controle

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

Legenda: AOS: Apneia obstrutiva do sono; FA: Fibrilação atrial.

Figura 6 - Fluxograma da distribuição de pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) em grupos e descrição das causas de exclusão; AOS: apneia obstrutiva do sono; FA: fibrilação atrial; CPAP: Pressão positiva contínua nas vias aéreas, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

Figura 7 - Fluxograma da distribuição de pacientes sem apneia obstrutiva do sono (AOS) em grupos e descrição das causas de exclusão; FA: fibrilação atrial; AOS: apneia obstrutiva do sono.

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

7.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS GERAIS

A idade média da população estudada foi de $57,1 \pm 10,59$ anos.

Em relação às características gerais da população estudada observamos o predomínio do sexo masculino (59,2%).

Dentre os 81 pacientes participantes 53,1% apresentavam hipertensão arterial sistêmica e 16% possuíam Diabetes Mellitus tipo 2.

Dos 40 pacientes portadores de AOS a maioria possuía graus moderado (16%) e grave (22,2%) da doença.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação às características clínicas para a ocorrência de FA nos pacientes portadores de AOS.

Na tabela a seguir identificamos as características gerais da população estudada:

Tabela 3 - Características demográficas da população do estudo

Característica	População
Idade (anos)¹	57,1 (± 10,59)
Sexo masculino (n, %)²	48 (59,2%)
Superfície corpórea (m²)¹	2,02 (± 0,26)
Hipertensão arterial sistêmica (n, %)²	43 (53,1%)
Diabetes Mellitus (n, %)²	13 (16%)
AOS leve (n, %)²	10 (12,3%)
AOS moderada (n, %)²	13 (16%)
AOS grave (n, %)²	18 (22,2%)

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

Legenda: ¹ Valores expressos em média ± desvio padrão; ² Valores expressos em n (%). AOS: apneia obstrutiva do sono; mm: milímetros; m²: metros quadrados.

Acerca das características da população entre os quatro grupos, temos os dados descritos na tabela a seguir:

Tabela 4 - Características da população dos grupos

Característica	Grupo 1 (n=20)	Grupo 2 (n=20)	Grupo 3 (n=21)	Grupo 4 (n=20)	P (<0,05)
Idade (anos)¹	63,5 (± 9,4)	63,5 (± 10,5)	54 (± 9,8)	49,5 (± 8,8)	0,001
Sexo masculino (n, %)²	11 (22,9%)	15 (31,3%)	10 (20,8%)	12 (25%)	0,334
HAS (n, %)²	12 (60%)	13 (65%)	11 (52,4%)	7 (35%)	0,247
DM (n, %)²	6 (35%)	7 (30%)	-	-	0,20
SC (m²)¹	2,07 (± 0,25)	1,99 (± 0,29)	2,06 (± 0,23)	1,93 (± 0,28)	0,754

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

Legenda: ¹ Valores expressos em média ± desvio padrão; ² Valores expressos em n (%);

Teste exato de Fisher, p<0,05. HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; SC: superfície corpórea.

7.2 GRAVIDADE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Em relação à gravidade clínica dos 40 pacientes do estudo que apresentavam AOS, 9 pacientes possuíam distúrbio obstrutivo leve (22,5%), 13 pacientes (32,5) tinham distúrbio obstrutivo moderado e 18 pacientes (45%) apresentavam distúrbio obstrutivo grave, dos quais 16 pacientes possuíam FA associada.

A tabela a seguir mostra a distribuição de acordo com a gravidade da AOS entre os grupos estudados, com maior prevalência de arritmia nos pacientes com graus mais avançados.

Tabela 5 - Gravidade da AOS do sono entre os grupos

Gravidade da AOS	Grupo 1 (n=20)	Grupo 2 (n=20)	Grupo 3 (n=21)	Grupo 4 (n=20)	p (<0,05)
Leve (IAH 5-15)	9 (45%)	-	-	-	<0,001
Moderada (IAH 15-30)	9 (45%)	4 (20%)	-	-	<0,001
Grave (IAH>30)	2 (10%)	16 (80%)	-	-	<0,001

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

Legenda: Valores expressos em n (%). Teste exato de Fisher, $p < 0,05$. AOS: apneia obstrutiva do sono; IAH: índice de apneia e hipopneia.

7.3 CARACTERÍSTICAS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

7.3.1 Variáveis fração de ejeção do ventrículo esquerdo e diâmetro atrial esquerdo

Ao se avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo; notou-se que ela encontrava-se dentro dos limites da normalidade em todos os casos e a média era 62,9 % ($\pm 7,46$). Não havia diferenças entre os grupos e não havia associação entre os valores encontrados e a presença ou não de FA. A FEVD era normal em todos os casos e não diferia entre os subgrupos. Não havia casos de dilatação da artéria pulmonar.

O diâmetro atrial esquerdo aumentado mostrou ser uma variável com significância estatística para a ocorrência de FA nos pacientes com apneia obstrutiva do sono ($p < 0,001$). A tabela a seguir exibe os resultados destas duas variáveis:

Tabela 6 - Características da FEVE e do diâmetro do AE entre os grupos

Característica	Grupo 1 (n=20)	Grupo 2 (n=20)	Grupo 3 (n=21)	Grupo 4 (n=20)	P (<0,05)
FEVE (%)	61,5 (± 5,9)	59,5 (±11,4)	64 (± 4,7)	66,5 (± 4,1)	0,20
Diâmetro AE (mm)	36 (± 4,1)	44,5 (± 10)	40 (± 4,47)	34,5 (± 2,73)	<0,001
FEVD (%)	54,32 (± 9,4)	53,45 (± 8,6)	54,11 (± 3,6)	52,28 (± 4,6)	0,20

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

Legenda: Valores expressos em média ± desvio padrão. **Teste exato de Fisher, p<0,05.**

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; FEVD: Fração de ejeção do ventrículo direito.

7.3.2 Variável realce tardio atrial

Havia diferença expressiva e significativa em relação à presença de RT entre os grupos, que era mais prevalente no grupo de AOS com FA, menor nos demais subgrupos e ausente nos casos controle, conforme observa-se na tabela 7. A análise multivariável pelo teste de Hosmer e Lemeshow, mostrou que o RT atrial é um fator independente para a ocorrência de FA em pacientes portadores de AOS. O risco relativo (Odds ratio) para a ocorrência de FA em pacientes que possuíam realce tardio atrial foi de 15,4 com $P<0,0001$.

A tabela abaixo demonstra a distribuição da ocorrência do realce tardio atrial identificado pela ressonância magnética entre os grupos estudados.

Tabela 7 - Realce tardio atrial como fator predisponente para FA em pacientes portadores de AOS.

Parâmetro	Grupo 1 (n=20)	Grupo 2 (n=20)	Grupo 3 (n=21)	Grupo 4 (n=20)	P (<0,005)
Realce tardio atrial (n, %)	6 (30%)	19 (95%)	4 (19%)	-	<0,001

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

Legenda: Valores expressos em n (%). Teste de Kruskal-Wallis, $P<0,05$. AE: átrio esquerdo; FA: fibrilação atrial; AOS: apneia obstrutiva do sono.

8 DISCUSSÃO

Nosso trabalho mostrou que a RMC por meio do RT atrial identifica diferenças em pacientes com AOS com e sem FA. Dentre as arritmias cardíacas encontradas nos pacientes com AOS, a FA merece destaque especial, por se tratar de uma taquiarritmia comum na prática clínica e que acarreta consequências desastrosas para os pacientes não diagnosticados ou não tratados de maneira correta.

Sabemos que a FA está intimamente relacionada com eventos tromboembólicos cerebrais, o que aumenta a morbimortalidade na população^{20,21,29-32}.

Yaranov et al.¹¹⁸, em estudo retrospectivo com 5138 pacientes, investigou o impacto da AOS nas taxas de AVC em pacientes com FA, e concluiu que o AVC é mais frequente em pacientes com AOS comparado aos pacientes sem AOS (25.4% versus 8.2%, $p = 0.006$).

Propõe-se que o remodelamento cardíaco, principalmente o aumento atrial, seja o substrato para que a FA se desenvolva¹¹⁹.

A relação entre a AOS e a ocorrência de arritmias cardíacas vem sendo estudada por diversos autores⁸⁰⁻⁸³, entretanto os mecanismos pelos quais ocorrem as taquiarritmias e as bradiarritmias, não estão adequadamente elucidados.

O fato que pode contribuir para essa falta de definição é o desconhecimento sobre a ocorrência da AOS na população geral. Some-se a isso a alta incidência de HAS e de outras doenças cardiovasculares nesta população que podem mascarar a real influência da AOS no aparecimento das arritmias⁸⁴.

O presente trabalho evita este viés, por utilizar grupos homogêneos, nos quais as características demográficas e clínicas eram semelhantes em todos os subgrupos e, nem mesmo a prevalência de diabetes e hipertensão diferiam de modo significativo ($p > 0,05$).

Com o avanço tecnológico dos métodos de imagem cardiovascular em detectar alterações estruturais cardíacas, podemos identificar de maneira precoce os pacientes com AOS sob maior risco de apresentarem FA.

Neste cenário a ressonância magnética cardíaca, através da alta capacidade de mensuração de diâmetros e de volumes cardíacos, pode contribuir para a correta identificação destas alterações estruturais que predispõem ao aparecimento da FA e consequente aumento do risco de eventos tromboembólicos.

Trabalhos iniciais, realizados com ecocardiograma evidenciaram que as alterações anatômicas como o aumento do átrio esquerdo estão diretamente relacionadas ao surgimento de episódios de FA⁹³.

Colish et al, utilizando biomarcadores, ecocardiograma e RMC, demonstraram que com o tratamento com uso de CPAP, pode-se após três meses, reverter o remodelamento cardíaco, reduzindo desta maneira as chances de desenvolvimento de FA¹²⁰.

Os resultados do nosso estudo corroboram a literatura ao demonstrar que no grupo de pacientes com AOS e FA, a prevalência de diâmetros atriais aumentados foi maior que no grupo com AOS e sem FA. Não havia alterações da função ou dos volumes ventriculares nos nossos pacientes e as únicas diferenças encontradas, foram o diâmetro médio do átrio esquerdo e a presença de áreas de fibrose atrial, aspecto que já havia sido destacado como participante na gênese da FA, por Marouche et al.⁹⁴. Eles demonstram que a técnica de RT atrial pela RMC, previu quais os casos com maior possibilidade de apresentar recorrência de FA após ablação. Nossa casuística confirma a íntima relação entre as áreas de realce atrial e a presença de arritmias. Desta forma, é lícito considerar que a fibrose vista à RMC efetivamente representa substrato histológico para o desenvolvimento de arritmias.

Hall et al.¹²¹ e Schafer et al.¹²², descrevem em seus estudos que nos pacientes com AOS ocorre aumento da tensão na parede do átrio esquerdo devido à variação negativa da pressão intratorácica e que este aumento de pressão associado ao aumento do tamanho do átrio esquerdo pode ser um fator de iniciação e propagação da FA.

Acreditamos que este aumento da tensão na parede do átrio esquerdo possa evoluir para fibrose e, assim, estar envolvido no desenvolvimento das áreas de realce tardio atrial identificadas pela RMC.

Ramos et al.¹²³, mostrou em modelos de camundongos que a presença de AOS está associada ao aumento da expressão da enzima conversora de angiotensina e com redução concomitante da síntese da matriz de metaloproteínas. Ambas as mudanças favorecem a formação de tecido fibrótico no átrio esquerdo e o depósito de colágeno no mesmo, o que contribui para o remodelamento atrial. Acreditamos que o resultado deste processo fisiopatológico foi identificado nos nossos estudos de RMC, por meio do aumento do diâmetro do átrio esquerdo e pelo RT atrial.

Na literatura não se observa até a presente data, estudos para a detecção de áreas de realce tardio atrial sugestivas de fibrose em pacientes com AOS. Em grande parte, isso se deve a limitações técnicas da RMC. As paredes atriais são finas, portanto mais difíceis de serem imageadas, dificuldade esta aumentada diante da presença de arritmias. Como a resolução temporal da RMC é limitada, a existência de movimentos excessivos e anormais, cria grande obstáculo para o magneto reproduzir a anatomia e a caracterização tecidual das paredes atriais.

Este fato torna nosso estudo pioneiro ao demonstrar que os pacientes com síndrome

da apneia e hipopneia obstrutiva do sono associada à fibrilação atrial apresentam maior incidência de áreas de realce tardio atrial que podem corresponder a regiões de tecido fibrótico, que servem de substrato para a ocorrência desta arritmia. Em grande parte, tivemos sucesso na avaliação destes casos por utilizarmos técnica de realce tridimensional, em equipamento cujos gradientes permitem adquirir imagens mais rapidamente. Contudo, devemos mencionar que a qualidade das imagens é melhor após a reconstrução tridimensional, que facilita a identificação visual das áreas de retenção atípica de gadolínio.

Figura 8 - Reconstrução tridimensional do átrio esquerdo com áreas de realce tardio; Áreas em azul evidenciando regiões de realce tardio atrial.

Fonte: Produção do próprio autor (2019).

Além disso, de acordo com os dados obtidos, o nosso estudo demonstra que a presença destas regiões de realce tardio atrial aumenta de maneira significativa a chance de o paciente apresentar fibrilação atrial, apresentando Odds ratio de 15,4, com $P < 0,0001$.

Em relação à gravidade da AOS e a incidência de FA, a literatura demonstra que quanto mais grave a AOS, mensurada pelo IAH obtido através da polissonografia, maior o risco de ocorrer a arritmia¹²⁴. Porém, não encontramos na comunidade científica trabalhos que relacionem a gravidade da AOS à presença de realce tardio atrial. Em relação a este tópico, o

presente trabalho consegue evidenciar pela primeira vez que pacientes com maior gravidade da AOS apresentam maior prevalência de realce tardio atrial e consequentemente maiores chances de desenvolver FA.

Possivelmente foi em decorrência desta relação que conseguimos demonstrar no presente trabalho que o RT atrial é fator independente para o desenvolvimento de FA nos pacientes com AOS, sobretudo naqueles que possuam $IAH > 30$, o que oferece uma oportunidade inédita de identificar através da RMC um substrato para ocorrência de FA neste grupo de pacientes portadores de AOS. O potencial da contribuição clínica deste resultado fica mais evidente ao se notar que nenhum dos pacientes do grupo controle apresentava aumento do diâmetro do átrio esquerdo, nem mesmo qualquer área de RT. Tais características são habituais em marcadores de grande especificidade.

Também contribuem no sentido de fortalecer a teoria apresentada relacionando a AOS com FA, são os achados de que não havia dilatação da artéria pulmonar nem sinais de disfunção ou remodelamento ventricular direito pela ressonância, condições habitualmente encontradas em pacientes que apresentam pressões torácicas dentro dos limites da normalidade. A ausência de sobrecarga direita também é evidenciada pelo fato de que não havia casos de hipertrofia do miocárdio daquela câmara, nem sinais de RT no VD ou no septo interventricular.

Naturalmente, nosso trabalho apresenta limitações. O tamanho da amostra, relacionada principalmente à seleção criteriosa identificada através dos critérios de exclusão. Não podemos inferir que as alterações estruturais presentes nos pacientes deste trabalho ocorram também em faixas etárias mais precoces, visto que a média de idade da população estudada é de $57,1 \pm 10,5$ anos, sendo necessários estudos posteriores em diferentes faixas etárias para identificar a presença destas alterações em outras faixas de idade. Além disso, nossos resultados demonstram que a presença de RT é preditor independente da presença de FA. Não logramos comprovar relação causal em relação a eventos futuros, o que deverá ser objeto de pesquisas adicionais. Por fim, 5% dos pacientes com FA e AOS não apresentavam RT atrial. Isso pode representar casos avaliados em fase mais precoce de anormalidades, ou ser fruto de limitações técnicas da atual tecnologia e o avanço da ciência pode vir a aprimorar a análise da parede atrial por meio da RMC.

De qualquer maneira, podemos afirmar que os resultados obtidos possuem grande relevância clínica, pois demonstram que a RMC é uma ferramenta útil na identificação precoce das alterações estruturais relacionadas à FA, permitindo ao clínico atuar de maneira ativa no tratamento da AOS prevenindo o remodelamento cardíaco e a ocorrência de FA e suas consequências associadas.

9. CONCLUSÕES

- a) O realce tardio é fator independentemente relacionado com a ocorrência de FA em pacientes portadores de AOS, refletindo o substrato para o surgimento desta arritmia;
- b) Os pacientes com AOS e FA possuem maiores diâmetros atriais em relação aos pacientes com AOS que não possuem FA;
- c) Não se evidenciou alterações clínicas significantes para o desenvolvimento de FA nos pacientes com AOS;
- d) A fração de ejeção do ventrículo esquerdo não demonstrou ser um fator significativo para o desenvolvimento de FA nos pacientes com AOS.

REFERÊNCIAS

1. Lip GYH, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology and importance of atrial fibrillation. *Br Med J*. 1995;311(7016):1361-3.
2. Hering HE. Analyse des pulsus irregularis perpetus. *Prager Med Wchnschr*. 1903; 38:377-81.
3. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):854-906.
4. Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1360-9.
5. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.
6. Ingemansson MP, Holm M, Olsson SB. Autonomic modulation of the atrial cycle length by the head up tilt test: non-invasive evaluation in patients with chronic atrial fibrillation. *Heart*. 1998;80(1):71-6.
7. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 supl. 3):1-86.
8. Pastore CA, Samesima N, Pereira-Filho HG. III Diretrizes SBC para Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos: Resumo Executivo. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):392-402.
9. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998, p. 1661.
10. Lévy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1998;19(9):1294-320.
11. Levy S, Novella P, Ricard P, Paganelli F. Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1995;6(1):69-74.
12. Sopher SM, Camm AJ. Therapy for atrial fibrillation: control of the ventricular response and prevention of recurrence. *Coron Artery Dis*. 1995;6(2):106-14.
13. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*.

- 1998;82(8A):18N-28N.
14. Levy S. Classification system of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2000;15(1):54-7.
 15. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/ HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
 16. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades. *N Engl J Med*. 1987;317(11):669-74.
 17. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*. 1985;254(24):3449-53.
 18. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, Pearce LA, Tracy RP, Hart RG, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Stroke*. 1997;28(6):1101-6.
 19. Chen LY, Shen WK. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm*. 2007;4(3Suppl):S1-6.
 20. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in nonrheumatic atrial fibrillation *Lancet*. 1987;1(8532):526-9.
 21. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
 22. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74(3):236-41.
 23. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1983;106(2):389-96.
 24. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455-61.
 25. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147(9):1561-4.
 26. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98(5):476-84.

27. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003;14(6):666-72.
28. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996. *Eur Heart J*. 2001;22(8):693-701.
29. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90(3):286-92.
30. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*. 1999;131(9):688-95.
31. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
32. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155(5):469-73.
33. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9244):1789-94.
34. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1703-6.
35. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.
36. Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Exp Biol Med*. 1947;64(2):233-9.
37. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
38. Moe GK. Evidence for reentry as a mechanism of cardiac arrhythmias. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1975;72:55-81.
39. Allesie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1996;77(3):10A-23A.
40. Moreira DAR, Sousa AGMR, Valente P, Leone EH. Efeitos da estimulação com corrente elétrica contínua pulsátil sobre as propriedades eletrofisiológicas atriais:

- estudo experimental da fibrilação atrial em cães. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(spe): 26-33.
41. Waldo AL. Mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation: distinct entites or two sides of a coin? *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):217-29.
 42. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32.
 43. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(7):e51-e156.
 44. Haddad F, Bittencourt L. *Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono no Adulto.* São Paulo: Estação Brasil; 2013.
 45. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol.* 1978;44(6):931-8.
 46. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Dis Mon.* 1994;40(4):197-252.
 47. Strohl KP, Novak RD, Singer W, Cahan C, Boehm KD, Denko CW, et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep.* 1994;17(7):614-8.
 48. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985;312(3):159-63.
 49. Findley LJ, Boykin M, Fallon T, Belardinelli L. Plasma adenosine and hypoxemia in patients with sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1988;64(2):556-61.
 50. Guilleminault C. State of the art. Sleep and control of breathing. *Chest.* 1978;73(2 Suppl):293, 297-9.
 51. Vgontzas AN, Bixler EO, Chousos GP. Sleep apnea is a manifestation of metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005;9(3):211-24.
 52. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular, endocrine, and inflammatory disturbances associated with obstructive sleep apnea and other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia, and acidosis. *Med Hypotheses.* 2004;62(6):852-6.
 53. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders.* 3. ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
 54. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-age adults. *N Engl Med.* 1993;328(17):1230-5.

55. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):144-8.
56. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-13.
57. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive Sleep Apnea- Hypopnea and Related Clinical Features in a Population-based Sample of Subjects Aged 30 to 70 Yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):685-9.
58. Ip MS, Lam B, Laufer JJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest*. 2001;119(1):62-9.
59. Ip MS, Lam B, Tang LC, Laufer JJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest*. 2004;125(1):127-34.
60. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(10):1108-13.
61. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1459-65.
62. Udawadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(2):168-73.
63. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.
64. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S. Sleep apneic activity in a normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1982;36(1):141-52.
65. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei J, Bittencourt LA. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Sao Paulo Epidemiological Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
66. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):279-89.
67. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep*. 2001;3(3):209-15.
68. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364-7.

69. Bradley TD, Brown JG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, et al. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 1986; 315(21):1327-31.
70. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest*. 1992;101(2): 541-9.
71. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March, 1994. *Am J Resp Crit Care Med*. 1994;150(6 Pt 1):1738-45.
72. Rapoport DM. Methods to stabilize the upper airway using positive pressure. *Sleep*. 1996;19(9 suppl):S123-30.
73. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Simmons J, Labanowski M. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airways resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. *Sleep*. 1992;15(6 suppl):S13-6.
74. Henderson II JH, Strollo PJ Jr. Medical management of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999;41(5): 377-86.
75. Hudgel DW, Thanakiycharu S. Pharmacologic treatment of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):691-9.
76. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, Pickett C, Hofeldt F, Tellis CJ, et al. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1984;101(4):491-4.
77. Cartwright R, Stefanski D, Caldarelli D, Kravitz H, Knight S, Lloyd S, et al. Toward a treatment logic for sleepapnea: the place of the tongue retaining Device. *Behav Res Ther*. 1988;26(2):121-6.
78. Schmidt-Nowara WW, Lowe A, Wiggand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 1995;18(6):501-10.
79. Powell NB, Riley RW, Robinson A. Surgical management of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med*. 1998;19(1):77-86.
80. Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart*. 2004;90(3):347-52.
81. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med*. 1982;73(3):317-21.
82. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52(5):490-4.
83. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(3):618-21.
84. Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep*. 2007;30(3):291-303.

85. Coumel P, Leclercq JF. Cardiac arrhythmias and the autonomous nervous system. In: Samuel Levy and Melvin M. Scheinman, editors. *Cardiac Arrhythmias from Diagnosis to Therapy*. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co; 1984, p. 37.
86. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105(23):2753-9.
87. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: role of autonomic nervous system. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994;3:55-62.
88. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671-8.
89. Drager LF, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Sympathetic activity, heart failure, obesity, and metabolic syndrome: is there any role for obstructive sleep apnea? *Hypertension*. 2007;49(6):e38.
90. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2000;118(3):591-5.
91. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565-71.
92. Oliveira W, Campos O, Cintra F, Matos LN, Vieira ML, Rollim B, et al. Impact of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Left Atrial Volume and Function in Patients with Obstructive Sleep Apnea Assessed by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography. *Heart*. 2009;95(22):1872-8.
93. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131(15):1379-86.
94. 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.
95. 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.
96. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation*. 2000;101(4):392-7.
97. Garrigue S, Bordier P, Jaïs P, Shah DC, Hocini M, Raherison C, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346(6):404-12.
98. Moos T, Gullsbj S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis*. 1996;7(6):475-8.

99. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest*. 2004;125(3):879-85.
100. Schulz R, Eisele HJ, Seeger W. Nocturnal atrial fibrillation in a patient with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60(2):174.
101. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive Sleep Apnea and recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94.
102. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J*. 2008;29(13):1662-9.
103. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998;97(21):2154-9.
104. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA; Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52(5):490-4.
105. Bloch F, Hansen W, Packard M. The nuclear induction experiment. *Nuclear induction*. *Phys Rev*. 1946;70(7-8):474-85.
106. Purcell E, Torrey H, Pound R. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev*. 1946;69(1-2):37-8.
107. Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI potential mechanisms. *Circulation*. 1995;92(5):1117-25.
108. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
109. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215-23.
110. Saeed M, Wendland MF, Masui T, Higgins CB. Reperfused myocardial infarctions on T1- and susceptibility-enhanced MRI: evidence for loss of compartmentalization of contrast media. *Magn Reson Med*. 1994;31(1):31-9.
111. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Kissinger KV, Botnar RM, Essebag V, et al. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2007;243(3):690-5.
112. McGann CJ, Kholmovski EG, Oakes RS, Blauer JJ, Daccarett M, Segerson N et al. New magnetic resonance imaging-based method for defining the extent of left atrial

- wall injury after the ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1263-71.
113. Bisbal F, Guiu E, Cabanas-Grandio P, Berruezo A, Prat-Gonzalez S, Vidal B, et al. CMR-guided approach to localize and ablate gaps in repeat AF ablation procedure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(7):653-63.
 114. Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(1):16-22.
 115. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):831-8.
 116. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1433-9.
 117. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, Amin RS, Lopez-Jimenez F, Khandheria BK, Somers VK. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2007;99(9):1298-1302.
 118. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, Butler A, Petrini JR, Mendez J, et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;115(4):461-5.
 119. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1636-44.
 120. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, Almutairi S, Alharbi F, Lytwyn M; Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest*. 2012;141(3):674-81.
 121. Hall MJ, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Magnitude and time course of hemodynamic responses to Mueller maneuvers in patients with congestive heart failure. *J Appl Physiol*. 1998;85(4):1476-84.
 122. Schafer H, Hasper E, Ewig S, et al. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors. *Eur Respir J*. 1998;12(3):679-84.
 123. Ramos P, Rubies C, Torres M, et al. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells. *Respir Res*. 2014;15:54.
 124. Oza N, Baveja S, Khayat R, Houmsse M. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation:

understanding the connection. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(5):613-21.