Tamer El Andere

Preditores de Remodelamento Atrial em Pacientes com Apneia do Sono: Análise de Variáveis Eletrocardiográficas e Ecocardiográficas

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora:

Prof. Dra. Luciana Vidal Armaganijan

Coorientador:

Prof. Dr. Dalmo Antônio Ribeiro Moreira

São Paulo

2019

Tamer El Andere

Preditores de Remodelamento Atrial em Pacientes com Apneia do Sono: Análise de Variáveis Eletrocardiográficas e Ecocardiográficas

Versão Original

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Orientadora:

Prof. Dra. Luciana Vidal Armaganijan

Coorientador:

Prof. Dr. Dalmo Antônio Ribeiro Moreira

São Paulo

2019

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

©reprodução autorizada pelo autor

El Andere, Tamer

Preditores de remodelamento atrial em pacientes com apneia do sono: análise de variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas / Tamer El Andere. -- São Paulo, 2019.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientadora: Prof. Dra. Luciana Vidal Armaganijan

Descritores: 1. Apneia do Sono. 2. Remodelamento Atrial. 3. Fibrilação Atrial. 4. Hipóxia. 5. Ecocardiografia. 6. Eletrocardiografia.

USP/IDPC/Biblioteca/009/19

Nome: EL ANDERE, Tamer

Título: Preditores de Remodelamento Atrial em Pacientes com Apneia do Sono:
Análise de Variáveis Eletrocardiográficas e Ecocardiográficas

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Profa. Dra. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Profa. Dra. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedicatória

Dedico esta dissertação ao meu avô, Najm Rachid El Andari (*in memoriam*), um homem de valores irrevogáveis.

Agradecimentos

Aos meus familiares e amigos pelo constante apoio ao longo desta trajetória.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela formação sólida em cardiologia que me foi fornecida, pela oportunidade de aprender com grandes mestres e pelos amigos realizados.

A todos os profissionais do ambulatório de arritmologia e de ecocardiografia do instituto.

À minha orientadora Dra. Luciana Armaganijan e ao Dr. Dalmo Moreira pela constante orientação ao longo deste trabalho.

Aos Drs. David Le Bihan, Paulo Arruda João e Halsted Alarcão do setor de ecocardiografia e à Juliana do setor de polissonografia pelo grande apoio no processo de realização desta dissertação.

Em especial à uma pessoa de imenso valor e caráter, que tive o prazer de conhecer por meio deste trabalho, Rosemary dos Santos, a qual realizou os eletrocardiogramas dos pacientes analisados.

Listas

Lista de Figuras

Figura 1- Imagem anatômica adquirida por ressonância nuclear magnética volumétrica comparando a via aérea de indivíduo portador de AOS em relação a indivíduo normal durante o sono	2
Figura 2 - Gênese multifatorial da obstrução de vias aéreas nos pacientes com apneia obstrutiva do sono e fatores perpetuadores de apneia cíclica	3
Figura 3 - Hipnograma de paciente deste estudo	4
Figura 4 - Época polissonográfica exibindo episódio de apneia obstrutiva do sono	7
Figura 5- Trígono arritmogênico de arritmias reentrantes adaptado para pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono.	10
Figura 6- Apneia do sono e arritmogênese atrial.	14
Figura 7 - Resposta disautônômica secundária à AOS	16
Figura 8 - Mecanismos envolvidos no desenvolvimento de fibrilação atrial (FA) em pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono	18
Figura 9 - Intervalo QT e seus componentes.....	21
Figura 10 - O remodelamento estrutural dividido em remodelamento estrutural microscópico e macroscópico da cavidade atrial	22
Figura 11 – Ilustração das duas principais etiologias do aumento pressórico, chave para o remodelamento estrutural, em pacientes com apneia obstrutiva do sono.	23
Figura 12 - O ciclo atrial – Acoplamento eletromecânico cardíaco demonstrado pela correlação entre o ciclo atrial, parâmetros de função diastólica ventricular e o ciclo cardíaco elétrico.....	26
Figura 13 - O ciclo funcional do átrio esquerdo (AE)	27
Figura 14 - Strain atrial dado pelo intervalo R-R do eletrocardiograma (ECG).	28
Figura 15 - Fluxograma de avaliação para formação dos grupos analisados	36
Figura 16 - Fluxograma de avaliação dos grupos de dessaturação	48

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Pacientes excluídos	36
Tabela 2 - Características demográficas dos grupos AOS- e AOS+	38
Tabela 3 - Características demográficas dos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave.....	39
Tabela 4 - Características polissonográficas dos grupos AOS - e AOS +	41
Tabela 5 - Características polissonográficas dos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave.....	41
Tabela 6 - Achados eletrocardiográficos nos grupos AOS- e AOS+	43
Tabela 7 - Achados eletrocardiográficos nos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave.....	43
Tabela 8 - Achados ecocardiográficas estruturais nos grupos AOS - e AOS +	44
Tabela 9 - Achados ecocardiográficos funcionais nos grupos AOS- e AOS+	45
Tabela 10 - Achados ecocardiográficas estruturais nos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave.....	46
Tabela 11 - Achados ecocardiográficos funcionais nos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave.....	46
Tabela 12 – Análise de regressão logística multivariável – corte: IAH = 5 eventos/h.....	47
Tabela 13 - Análise de regressão logística multivariável – corte: IAH = 15 eventos/h	47
Tabela 14 - Achados eletrocardiográficos de acordo com a magnitude da dessaturação (saturação mínima)	48
Tabela 15 - Achados ecocardiográficos estruturais de acordo com a magnitude da dessaturação (saturação mínima)	49
Tabela 16 - Achados ecocardiográficos funcionais de acordo com a magnitude da dessaturação (saturação mínima)	50
Tabela 17 - Achados eletrocardiográficos de acordo com o tempo de dessaturação <90% .	52
Tabela 18 - Achados ecocardiográficos estruturais de acordo com o tempo de dessaturação <90%	53
Tabela 19 - Achados ecocardiográficos funcionais de acordo com o tempo de dessaturação <90%	54

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Magnitude de dessaturação de acordo com IAH.....	51
Gráfico 2 - Duração da hipoxemia e a gravidade de AOS	54
Gráfico 3 - Relação entre diferentes grupos de magnitude e duração de dessaturação.....	55

Lista de Símbolos

cm	centímetros
cm/s	centímetros por segundo
eventos/h	eventos por hora
kg	quilogramas
kg/m ²	quilogramas por metro quadrado
ml	mililitros
ml/m ²	mililitros por metro quadrado
mm	milímetros
mm/s	milímetros por segundo
ms	milissegundos
mV/cm	mil Volts por centímetro
V	Volts

Lista de Siglas

ACS	Apneia Central do Sono
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CO ₂	Monóxido de Carbono
CPAP	Pressão Positiva Contínua de Via Aérea
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EOG	Eletrooculograma
EMG	Eletromiograma
et al.	e colaboradores
ECGAR	Eletrocardiograma de Alta Resolução
ICSD-3	<i>International Classification of Sleep Disorders – 3</i>
FA	Fibrilação Atrial
FEAAE	Fração de Esvaziamento Ativo do Átrio Esquerdo
FEPAE	Fração de Esvaziamento Passivo do Átrio Esquerdo
FETAE	Fração de Esvaziamento Total do Átrio Esquerdo
IAH	Índice de Apneia-Hipopneia
IMC	índice de Massa Corpórea
O ₂	Oxigênio
PCR	Proteína C Reativa
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SAE _A	<i>Strain</i> diastólico tardio de Átrio Esquerdo
SAE _E	<i>Strain</i> diastólico precoce de Átrio Esquerdo
SAE _S	<i>Strain</i> sistólico de Átrio Esquerdo
SAS	Síndrome da Apneia do Sono
SpO ₂	Saturação de Oxigênio
TNF α	Fator de Necrose Tumoral α
VEAAE	Volume de Esvaziamento Ativo do Átrio Esquerdo
VEPAE	Volume de Esvaziamento Passivo do Átrio Esquerdo
VETAE	Volume de Esvaziamento Total do Átrio Esquerdo
VolMaxAE	Volume Máximo de Átrio Esquerdo
VolMinAE	Volume Mínimo de Átrio Esquerdo
VolPreAAE	Volume Pré Contração de Átrio Esquerdo

Resumo:

El Andere T. Preditores de remodelamento atrial em pacientes com apneia do sono: análise de variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas [dissertação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Universidade de São Paulo, 2019.

INTRODUÇÃO: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um importante fator de risco associado ao desenvolvimento, recorrência e perpetuação de fibrilação atrial (FA). O remodelamento atrial (RA) exerce papel fundamental na fisiopatogênese da FA. O objetivo deste estudo foi avaliar variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas relacionadas às três esferas de RA (elétrico, estrutural e funcional) em pacientes com AOS. Os pacientes foram divididos em quatro grupos de acordo com o IAH: AOS- (IAH<5, N=21), AOS+ (IAH≥5, N=59), AOS ausente/leve (IAH <15, N=41) e AOS moderada/grave (IAH≥15, N=39). O impacto de dessaturação também foi avaliado quanto aos parâmetros eletro e ecocardiográficos em todos os grupos. **MÉTODOS:** Trezentos e quatro pacientes consecutivos submetidos à polissonografia foram avaliados por meio de eletrocardiograma de 12 derivações e de alta resolução e ecocardiograma (*strain bidimensional* e avaliação volumétrica e funcional tridimensional). **RESULTADOS:** Oitenta pacientes foram incluídos na análise (60% do sexo feminino). A idade média foi de $60,8 \pm 11,1$ anos e o IMC médio $31,95 \pm 6,5$ kg/m². Houve elevada taxa de hipertensos em uso de três ou mais anti-hipertensivos em ambos os grupos AOS- e AOS+. Pacientes AOS+ apresentaram idade mais avançada e maior prevalência de diabetes, dislipidemia e uso de estatinas comparado com o grupo AOS-. O grupo composto por pacientes com AOS moderada/grave apresentou, mais frequentemente, bloqueio interatrial avançado (BIA) ($p = 0,018$). A análise multivariada demonstrou relação inversa entre strain de conduto ($p = 0,025$; IC 95%: (0.83 -0.99)) e fração de esvaziamento passivo do átrio esquerdo ($p = 0,015$; IC 95%: (0.87 – 0.99)) e a probabilidade de IAH ≥ 5 e ≥ 15 eventos/h, respectivamente. Não houve diferença quanto aos volumes atriais e demais variáveis eletrocardiográficas e funcionais. A maior exposição à hipoxemia associou-se com aumento de duração e dispersão da onda P, disfunção diastólica, disfunção atrial na fase de conduto, prolongamento do intervalo QTc e menor duração do intervalo Tinício-Tpico. **CONCLUSÕES:** A análise baseada em IAH demonstrou maior prevalência de BIA nos pacientes com AOS Moderada/Grave e RA funcional na fase de conduto nos pacientes com AOS. Dessaturação foi associada a RA elétrico e funcional. Não houve diferença em RA estrutural.

Descritores: 1. Apneia do Sono. 2. Remodelamento Atrial. 3. Fibrilação Atrial. 4. Hipóxia. 5. Ecocardiografia. 6. Eletrocardiografia.

Summary:

El Andere T. Predictors of atrial remodeling in patients with sleep apnea: analysis of electrocardiographic and echocardiographic variables [dissertation]. São Paulo: "Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Universidade de São Paulo"; 2019.

INTRODUCTION: Obstructive sleep apnea (OSA) is an important risk factor for the development, recurrence, and persistency of atrial fibrillation (AF), being atrial remodeling (AR) a key factor to it. Atrial remodeling (AR) plays a role in the genesis of AF. The aim of this study was to evaluate electrocardiographic and echocardiographic variables related to electrical, structural and functional AR in OSA patients. Patients were divided into four groups according to the Apnea-Hypopnea Index (AHI): OSA- (AHI <5, N=21), OSA+ (AHI ≥5, N=59), absent/mild OSA (AHI <15, N=41), and moderate/severe OSA (AHI ≥15, N=39). The impact of desaturation on electrocardiographic and echocardiographic variables was also evaluated. **METHODS:** Three hundred and four consecutive patients submitted to polysomnography were screened for electrocardiographic (12-lead and signal-averaged electrocardiogram), and echocardiographic (two-dimensional strain and three-dimensional volumetric and functional) assessment. **RESULTS:** Eighty patients were included in the analysis (60% females). Mean age was 60.8 ± 11.1 years and mean body-mass index 31.95 ± 6.5 kg/m². There was a high prevalence of hypertensive patients in use of three or more antihypertensive agents in both OSA- and OSA+ groups. The moderate/severe OSA group showed increased prevalence of advanced interatrial blockage (AIB) ($p = 0,018$). Multivariate analysis showed an inverse relationship between conduit strain [$p = 0,025$; IC 95%: (0.83 - 0.99)] and left atrial passive emptying fraction [$p = 0,015$; IC 95%: (0.87 - 0.99)] and probability of AHI ≥ 5 e ≥ 15 events/hr, respectively. Higher exposure to hypoxemia was associated with increased P-wave duration and dispersion, diastolic dysfunction, atrial conduit dysfunction, prolongation of QTc interval, and shorter Tonset-Tpeak interval duration. **CONCLUSIONS:** AHI-based analysis showed higher prevalence of AIB in patients with Moderate/Severe OSA and conduit phase functional AR in patients with OSA. Desaturation was associated with increased electrical and functional AR. There was no difference in structural AR.

Descriptors: 1. Sleep apnea; 2. Atrial remodeling. 3. Atrial fibrillation. 4. Hypoxia.5. Echocardiography. 6. Electrocardiography.

Sumário

1 Introdução.....	1
1.1 Apneia Obstrutiva do Sono	1
1.1.1 Epidemiologia da AOS.....	1
1.1.2 Fisiopatologia da AOS	2
1.1.3 Diagnóstico da AOS.....	5
1.1.4 Relevância Clínica da AOS.....	7
1.2 Fibrilação Atrial.....	8
1.2.1 Epidemiologia e Relevância Clínica da FA.....	8
1.2.2 Fisiopatologia da FA	9
1.3 Fibrilação Atrial e a Apneia Obstrutiva do Sono	10
1.3.1 Fatores de Risco Relacionados ao Início e Perpetuação de FA	11
1.3.2 Controle de Ritmo em FA e AOS.....	12
1.4 Apneia Obstrutiva do Sono e Arritmogênese Atrial.....	14
1.4.1 Efeitos agudos da AOS	14
1.4.2 Efeitos crônicos da AOS.....	17
1.5 O Remodelamento Atrial e os Fatores Predisponentes de Fibrilação Atrial	18
1.5.1 O Remodelamento Elétrico	18
1.5.2 O Remodelamento Estrutural	22
1.5.3 O Remodelamento Funcional.....	24
2 Objetivos.....	29
3 Metodologia.....	30
3.1 Dados clínicos	31
3.2 Polissonografia.....	31
3.3 Eletrocardiograma de alta resolução e Eletrocardiograma de 12 Derivações.....	32
3.4 Ecocardiograma	33
3.5 Critérios de Inclusão.....	34
3.6 Critérios de Exclusão	34
3.7 Metodologia de Análise dos Dados	35
4 Resultados	36
5 Discussão	56
6 Conclusão.....	61
7 Referências bibliográficas.....	62

1 Introdução

1.1 Apneia Obstrutiva do Sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um dos componentes da síndrome da apneia do sono (SAS), um espectro de distúrbios respiratórios relacionados ao sono de elevada prevalência populacional, subdiagnosticadas, que promovem grande impacto no sistema de saúde em todo o mundo. Além da AOS, a SAS é representada pela apneia central do sono (ACS) e hipoventilação relacionada ao sono.¹ Essas entidades apresentam, em comum, ventilação anormal e fragmentação do sono, resultando eminentemente em pior qualidade de vida e aumento da incidência de doenças cardiovasculares.

1.1.1 Epidemiologia da AOS

Com o aumento da prevalência de obesidade e o envelhecimento populacional, incrementos progressivos na prevalência de AOS vêm sendo observados. A AOS moderada ou grave é descrita em 10% dos pacientes do sexo masculino na faixa etária entre 30 e 49 anos de idade e 17% naqueles entre 50 e 70 anos. Nas mulheres, a prevalência de AOS é de 3% e 9% nas mesmas faixas etárias, respectivamente. Estima-se que a obesidade é responsável por 40 a 60% dos casos de AOS, com aumento da incidência diretamente proporcional aos valores de IMC.² A AOS associa-se, também, com hipertensão arterial sistêmica e maiores taxas de acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana.³

A AOS é habitualmente subdiagnosticada ou diagnosticada tardiamente. Grandes estudos envolvendo o rastreamento populacional demonstraram prevalência de AOS leve, moderada e grave de 25.8%, 9.8% e 3.9%, respectivamente. Destes, apenas 1.3% tinham diagnóstico prévio.⁴

Tufik et al.⁵, utilizando a população do estudo epidemiológico brasileiro de sono EPISONO, avaliou 1.042 voluntários (idade média de 42 ± 14 anos) submetidos às análises clínica e polissonográfica. Os autores reportaram prevalência de AOS de 32.8% sendo 60% dos pacientes com IMC > 25kg/m². Os principais fatores preditores de AOS encontrados foram sexo masculino, obesidade e idade avançada.

O subdiagnóstico também ocorre em populações de maior risco. Em 834 indivíduos encaminhados para cirurgia bariátrica, Rasmussen et al.⁶ demonstraram uma prevalência de 40% de AOS, sendo que apenas 25% tinham diagnóstico prévio.

Após rastreamento clínico, 21% dos pacientes foram identificados com sintomas sugestivos de AOS e encaminhados à polissonografia. Destes, 73% apresentavam AOS com indicação de tratamento. Demonstrou-se, ainda, uma relação linear entre o aumento do IMC e a prevalência de AOS.

Em uma análise das desordens do sono em 2.230 pacientes do estudo MESA, que envolveu a avaliação do escore de cálcio coronariano para detecção de aterosclerose subclínica e seus fatores predisponentes e associados, Chen et al.⁷ relataram que apenas 7.4 a 16.2% dos indivíduos com IAH ≥ 15 eventos/h apresentam diagnóstico prévio de AOS. A ausência de diagnóstico apropriado confere um risco de mortalidade aproximadamente 50% maior, além de gerar impactos negativos em indivíduos economicamente ativos.⁸

1.1.2 Fisiopatologia da AOS

A fisiopatologia da AOS envolve anormalidades na via aérea superior e tecidos adjacentes. Na região da faringe, mais especificamente na região do retropalato (Figura 1), a via aérea é desprovida de tecido ósseo ou cartilaginoso, sendo uma área de maior fragilidade às alterações pressóricas. Apresenta variação em sua forma conforme o ciclo respiratório, sendo sua patência dependente dos músculos faríngeos dilatadores.

Figura 1- Imagem anatômica adquirida por ressonância nuclear magnética volumétrica comparando a via aérea de indivíduo portador de AOS em relação a indivíduo normal durante o sono

FONTE: Schwab et al., 2003.⁹

AOS+ = indivíduo portador de apneia obstrutiva do sono; AOS- = indivíduo sem apneia obstrutiva do sono; RG = retroglossos; RP = retropalato

Nota-se o seu estreitamento na região do retropalato

A AOS tende a ocorrer, portanto, em situações relacionadas a o aumento de pressões que facilitam o colapamento da via aérea superior, seja por aumento de resistência em algum ponto da via aérea, por diminuição do volume a nível pulmonar ou por alteração na ativação da musculatura dilatadora faríngea.¹⁰

O aumento da resistência da via aérea ocorre por diversos mecanismos (Figura 2). Em situações como vias aéreas de menor diâmetro, em decorrência da estrutura craniofacial⁹, e deposição de gordura na parede lateral da faringe em obesos, maior pressão respiratória é necessária dada a redução do raio da via aérea (Lei de Poiseuille). Outra situação ocorre quando o indivíduo assume a posição supina e a língua e tecidos moles adjacentes recaem sobre a via aérea, gerando aumento na resistência local.¹¹

Figura 2 - Gênese multifatorial da obstrução de vias aéreas nos pacientes com apneia obstrutiva do sono e fatores perpetuadores de apneia cíclica

FONTE: Dempsey et al., 2010¹²

Diversos são os mecanismos que predispõe e perpetuam a ocorrência do ciclo contínuo de retroalimentação entre apneia obstrutiva e apneia central

Em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, a redistribuição líquida rostral que ocorre em decúbito dorsal resulta em edema na região cervical e aumento na pressão de colapamento, contribuindo para a ocorrência de AOS.¹³

O volume pulmonar também é fator contribuintes na AOS. Quanto menor o volume pulmonar, menor a área luminal da via aérea superior. Em situações de redução do volume pulmonar como congestão pulmonar e obesidade associada à hipoventilação, maior incidência de AOS é observada.¹⁴

A patência da via aérea é influenciada pela ativação da musculatura dilatadora faríngea. Maior ativação ocorre em resposta ao acúmulo de CO_2 sérico e, em menor parte, pela diminuição de O_2 . Durante o sono, principalmente na fase REM, há diminuição da sensibilidade dos receptores aos estímulos químico e mecânico inspiratório e redução da ativação muscular reativa.¹⁵ O resultado é uma maior predisposição aos fenômenos obstrutivos durante o sono, principalmente nas suas fases mais profundas.¹⁶ (Figura 3)

Figura 3 - Hipnograma de paciente deste estudo

FONTE: El Andere, T, 2019.

Hipnograma: representação visual das diferentes variáveis do exame polissonográfico por hora de sono. (Gráfico verde): variabilidade de frequência cardíaca (FC); (Gráfico azul escuro): saturação de oxigênio (SpO_2); (Gráfico Preto): fases do sono; desperto, as fases não-REM do sono (N1, N2 e N3, as quais representam graus mais profundos de sono, respectivamente) e a fase REM (*Rapid Eye Movement*); (Gráfico azul claro): densidade de eventos de apneia central durante o sono; (Gráfico vermelho): densidade de eventos de apneia obstrutiva durante o sono; (Gráfico cinza): densidade de eventos classificados como apneia mista; (Gráfico roxo): densidade de eventos classificados como hipopneia; (Gráfico violeta): densidade de eventos classificados como RERAs (*respiratory event related arousals*)

O mesmo mostra que nas fases REM do sono a quantidade de eventos obstrutivos é pronunciadamente maior sendo associada à maior variabilidade da frequência cardíaca e queda na saturação de O_2

Cabe ressaltar que o mesmo indivíduo pode apresentar diferentes mecanismos que geram os fenômenos obstrutivos. Sabe-se que a AOS e a ACS podem ocorrer de maneira coexistente, em diferentes proporções, em um sistema que se retroalimenta. Os eventos obstrutivos gerados pela AOS resultam em apneia,

com hipercapnia subsequente e resposta hiperventilatória compensatória a nível dos centros respiratórios bulbares.

Com a variação frequente nos níveis de CO₂, esta resposta pode ou não ser proporcional ao primeiro estímulo, podendo reduzir demasiadamente os níveis de CO₂ e predispor a novos eventos de apneia compensatória. Estes eventos podem coexistir em um mesmo evento ventilatório, nas apneias referidas como mistas, nas quais coexistem componentes centrais e obstrutivos na geração do mesmo fenômeno ventilatório. A detecção destes eventos é realizada por meio da polissonografia.¹⁶

Resume-se, portanto, que o mecanismo fisiopatológico da apneia do sono é multifatorial. A presença de diversas condições fisiopatológicas, que se associam no desenvolvimento e perpetuação da AOS, expressa a complexidade da doença, devendo-se atuar em diferentes pontos desta cascata fisiopatológica para o tratamento e controle adequados.

1.1.3 Diagnóstico da AOS

O diagnóstico de AOS provém, inicialmente, de uma anamnese detalhada e exame físico apropriado, tendo em mente os grupos populacionais e as características clínicas que conferem maior risco. Atualmente, o uso de escores e questionários para diagnóstico de apneia do sono é desencorajado dada a elevada taxa de resultados falsos negativos, podendo ser realizados como dado adicional, mas não determinante para tomada de decisão.¹⁷ Havendo suspeita clínica, recomenda-se a realização de estudo do sono por meio de polissonografia ou dispositivos domiciliares apropriados.

A suspeita clínica deve ser feita em casos de sintomas sugestivos em pacientes com fatores de risco predisponentes tais como sexo masculino (prevalência 2 a 3 vezes maior de AOS quando comparado com mulheres)², idade avançada, obesidade e história familiar de AOS.¹⁸

Em indivíduos idosos, a maior prevalência de AOS é resultado da diminuição da função dos músculos faríngeos, alteração na morfologia da faringe, redução da quimiorresponsividade por disfunção do centro de controle ventilatório no tronco encefálico e pela presença de comorbidades associadas.¹⁹

A obesidade é responsável por 40-60% dos casos de AOS. Pacientes obesos apresentam risco quatro vezes maior de desenvolvimento de AOS quando comparado com indivíduos sem obesidade da mesma faixa etária.

Por fim, a história familiar de AOS aumenta consideravelmente o risco da doença. A prevalência de AOS em parentes de primeiro grau varia de 22 a 84%, oferecendo uma chance de 2 a 46 vezes maior em relação a indivíduos sem familiares acometidos.²⁰ Isso ocorre pelos traços hereditários existentes quanto à anatomia da região faríngea e estrutura craniofacial, o controle ventilatório e traços relacionados à obesidade.²¹

O principal sintoma da AOS é a sonolência diurna excessiva. Para o rastreamento, a associação de pelo menos dois dos três fatores é considerada: roncos inapropriadamente altos, apneia ou engasgos durante o sono testemunhados e hipertensão arterial sistêmica.¹⁷

De acordo com as diretrizes da *American Academy of Sleep Medicine*¹⁷, o diagnóstico de AOS é baseado em sintomas de respiração inadequada durante o sono (roncos, engasgos e pausas inspiratórias) ou sonolência diurna excessiva (a despeito de oportunidades de sono suficientes e não explicada por outra doença clínica), associado a cinco ou mais apneias ou hipopneias por hora de sono (índice de apneia-hipopneia - IAH) documentadas em estudo polissonográfico. O diagnóstico também é confirmado em casos de IAH superior a 15 eventos/h na ausência de sintomas.²² Considera-se, também, para o diagnóstico, a queda no fluxo da incursão respiratória $\geq 90\%$ do valor basal com duração ≥ 10 segundos. O evento respiratório classificado como hipopneia apresenta divergências na literatura quanto ao critério diagnóstico, sendo atualmente definido pela queda no fluxo inspiratório $\geq 30\%$ do basal com duração ≥ 10 segundos associado a queda $\geq 3\%$ na saturação de oxigênio (SpO₂) ou despertar à eletroencefalografia (Figura 4).²³

Figura 4 - Época polissonográfica exibindo episódio de apneia obstrutiva do sono.

FONTE: Panossian e Daley, 2013.¹

Época = registro de período polissonográfico isolado, no qual observa-se a relação entre a monitorização eletroencefalográfica (EEG) em diferentes canais, a eletromiografia (EMG), a monitorização eletrocardiográfica (ECG), a presença de ronco, a pressão nasal, o fluxo de ar, o esforço respiratório torácico e abdominal e a saturação de oxigênio (SpO2)

Observa-se ausência de fluxo de ar seguido por esforço respiratório gerando despertares à eletroencefalografia e queda nos níveis de oxigenação

Vale ressaltar a implementação atual da contagem associada dos RERAs (*respiratory event related arousals*). Estes são eventos definidos pela presença de despertar associado a um esforço inspiratório, não apresentando, entretanto, dessaturação associada. A associação atual dos RERAs ao IAH compõe o chamado Índice de Distúrbios Respiratórios (IDR),²⁴

1.1.4 Relevância Clínica da AOS

A gravidade da AOS é classicamente definida de acordo com o IAH: leve em casos de valores entre 5 e 15 eventos/h, moderada entre 15 e 30 eventos/h e grave quando superior a 30 eventos/h. Estudos observacionais epidemiológicos demonstram que a taxa livre de eventos cardiovasculares e a taxa de sobrevivência reduzem de acordo com a gravidade da AOS.

No *Wisconsin Sleep Cohort*, um dos maiores estudos populacionais em pacientes com AOS, 1.522 indivíduos foram acompanhados por um período médio de 13.8 anos e demonstrou-se uma relação linear entre a gravidade da AOS e mortalidade. Pacientes que apresentavam AOS grave (≥ 30 eventos/h) exibiram um

risco 3.8 vezes maior de mortalidade global e 5.2 vezes maior de mortalidade cardiovascular em relação aos pacientes com IAH < 5 eventos/h. Pacientes com apneia leve e moderada apresentaram risco linearmente maior de eventos em relação ao grupo controle, demonstrando que o risco cardiovascular é proporcional ao grau de apneia do sono.²⁵

1.2 Fibrilação Atrial

1.2.1 Epidemiologia e Relevância Clínica da FA

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais comum em todo o mundo, com dados epidemiológicos globais demonstrando uma prevalência de 33.5 milhões de homens e 12.6 milhões de mulheres portadoras de FA. A incidência de FA aumenta de maneira proporcional ao envelhecimento populacional, acompanhando habitualmente pacientes de perfil cardiovascular de alto risco.²⁶ Assim como a AOS, a FA apresenta uma ampla e complexa fisiopatologia.

A FA é responsável pela ocorrência de eventos clinicamente relevantes. Na sua presença, o risco de acidente vascular cerebral (AVC) aumenta consideravelmente (além de mais extensos e graves), as taxas de hospitalizações são mais frequentes, a qualidade de vida é reduzida e o risco de disfunção ventricular esquerda é aumentado.²⁷

Aumento progressivo em sua incidência e prevalência vem sendo observado, concomitantemente com o desenvolvimento social e econômico mundial. Estima-se que sua prevalência em 2010 entre homens e mulheres foi de 20.9 milhões e 12.6 milhões, respectivamente. A ocorrência de mortes atribuíveis à FA praticamente dobrou nas últimas décadas, com taxas de 0.8% em homens e 0.9% em mulheres (a cada 100.000 pessoas) em 1990 e 1.6% e 1.7% em 2010, respectivamente.²⁶

Em uma atualização publicada pela *American Heart Association* em 2017, que teve como objetivo avaliar o impacto de diferentes fatores de risco cardiovasculares, demonstrou-se que o risco de AVC em 10 anos aumenta consideravelmente com a associação entre fatores como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e tabagismo (risco de 6,3% em mulheres e 8,4% em homens). Entretanto, o aumento é ainda mais notório em casos de FA concomitante (14,8% e 19,1% para mulheres e homens, respectivamente). Cabe ressaltar o incremento mais significativo do risco no sexo feminino ao se adicionar FA aos fatores de risco presentes, ultrapassando aquele encontrado em homens.²⁸

Recentes estudos têm demonstrado que, além da taxa aumentada de AVC clinicamente relevante, a FA impacta diretamente no declínio cognitivo, correlacionando-se com maior incidência de demência. Na subanálise neurocognitiva da coorte ARIC, envolvendo mais de 6.000 indivíduos, as taxas de demência ao longo de 20 anos de seguimento foram 6.4 vezes maiores nos pacientes que apresentavam FA. O estudo ainda demonstrou correlação direta entre demência e o escore de risco CHA₂DS₂-VASc.²⁹

Pacientes portadores de FA apresentam pior qualidade de vida quando comparados à indivíduos saudáveis.³⁰ A taxa de hospitalizações em portadores de FA varia entre 10 e 40% ao ano e é decorrente de sintomas gerados pela elevação ou diminuição excessivas da resposta ventricular, além de sintomas gerados pela disfunção ventricular esquerda. Nesta, a FA pode ocorrer como causa direta da perda de função miocárdica (taquicardiomiopatia) ou surgir como causa de descompensação em portadores de miocardiopatia, refletindo o aumento de pressão e remodelamento atrial secundários.²⁷

1.2.2 Fisiopatologia da FA

A FA apresenta complexa fisiopatologia, envolvendo mecanismos distintos que se associam entre si e dificultam seu manejo. Sua ocorrência depende da presença de 1. um substrato arritmogênico (remodelamento atrial); 2. gatilhos (ectopias provenientes, na maioria das vezes, das veias pulmonares ou do tecido atrial remodelado); e 3. fatores moduladores (sistema nervoso autônomo extrínseco e intrínseco, hipóxia, alterações de pH e inflamação) (Figura 5).³¹

Figura 5- Trígono arritmogênico de arritmias reentrantes adaptado para pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono.

FONTE: El Andere T, 2019.

SNA = sistema nervoso autônomo

Nota-se a relação existente entre a presença de um substrato propício à formação de circuitos de reentrada gerado pelo remodelamento atrial, que, frente a fatores que geram heterogeneidade de condução e de refratariedade atrial (fatores moduladores) e à maior ocorrência de ectopias atriais (gatilhos), resulta em gênese e perpetuação de arritmias atriais reentrantes como a fibrilação atrial.

1.3 Fibrilação Atrial e a Apneia Obstrutiva do Sono

Recentemente, tem-se dado atenção maior aos fatores de risco que geram e perpetuam a FA, tendo a AOS destaque entre eles.³²

A AOS apresenta elevada prevalência populacional² e, assim como a FA, correlaciona-se com um perfil cardiovascular de maior risco³, marcado pela associação com obesidade e síndrome metabólica, além de aumento da incidência diretamente proporcional à faixa etária.

A contribuição da obesidade e da idade avançada em pacientes com AOS e FA é bem estabelecida. O *Wisconsin Sleep Cohort Study* demonstrou que, tanto em homens quanto em mulheres, há um aumento na prevalência de AOS proporcionalmente ao aumento da idade e IMC.²⁵ De maneira similar, em uma publicação que avaliou as diferentes implicações relacionadas à FA não valvular e flutter atrial, a *American Heart Association* expõe a incidência progressivamente maior de FA a partir dos 40 anos de idade.³³

Em um estudo prospectivo com 5.282 indivíduos sem FA ou flutter atrial conhecidos, subdivididos em normais, portadores de sobrepeso e obesos, demonstrou-se, após seguimento médio de 13.7 anos e, de maneira linear, que

pacientes obesos, seguidos de indivíduos que apresentavam sobrepeso, tinham maior probabilidade de desenvolver FA no período.³⁴

De maneira inversa, a perda ponderal auxilia na sobrevida livre de FA e sobrevida livre de medicações antiarrítmicas e novos procedimentos de ablação, como demonstrado no estudo *LEGACY*. Neste, 355 pacientes portadores de FA paroxística ou persistente e IMC ≥ 27 kg/m² foram acompanhados por um período de 5 anos. Aqueles que apresentaram perda ponderal superior a 10% em relação ao peso inicial tiveram maior sobrevida livre de FA em relação aos indivíduos que apresentaram perda ponderal de menor monta ou que não perderam peso.³⁵

De fato, AOS e FA ocorrem preponderantemente no mesmo subgrupo de pacientes, havendo coexistência e interrelação entre ambas as patologias. Portadores de AOS apresentam um risco de 2 a 4 vezes maior de desenvolver FA e portadores de FA apresentam risco 10 a 60% maior de desenvolverem AOS quando comparado com a população geral. Mesmo após a correção para fatores de risco em comum, ambas as patologias são preditores de risco independentes entre si.^{36,37}

A presença de AOS gera um ambiente propício para a ocorrência de arritmias atriais.^{38,39} Repetidos episódios de hipoventilação associados a despertares resultam em ativação de mediadores inflamatórios, dano celular secundário à hipóxia e hiperativação simpática.⁴⁰ Essa cascata de eventos, agudamente, pode manifestar-se na forma de ectopias supraventriculares, diminuição do período refratário atrial e desbalanço na condução através do tecido atrial. Cronicamente, desenvolvem-se dilatação atrial, lentificação e heterogeneidade da condução intra e interatrial e disfunção atrial, os quais, em conjunto, resultam em remodelamento atrial. Esses fatores são reconhecidos como preditores independentes para o desenvolvimento, perpetuação e recorrência de FA.⁴¹

1.3.1 Fatores de Risco Relacionados ao Início e Perpetuação de FA

Recentemente, tem-se observado um aumento na recomendação das sociedades de cardiologia para o rastreio e manejo dos fatores de risco para o desenvolvimento de FA. Dentre eles, destacam-se hipertensão arterial sistêmica, disfunção tireoidiana (particularmente o hipertireoidismo), obesidade, disfunção renal, tabagismo, alcoolismo e AOS.

Nas Diretrizes Europeias de Fibrilação Atrial publicadas em 2016, a AOS e o tabagismo foram destacados como os fatores de risco modificáveis mais relevantes para o desenvolvimento de FA (praticamente duas vezes maiores para ambos os

itens) e enfatiza-se a importância do manejo dos fatores precipitantes de FA no elo de tratamento da patologia, ao lado de controle de ritmo/frequência, avaliação do risco de AVC e controle de sintomas. A busca por sinais e sintomas e a otimização do tratamento de AOS deve ser realizada para melhorar os resultados do tratamento da FA, apresentando grau de recomendação IIa e nível de evidência B.⁴²

As Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial publicadas no mesmo ano destacam a existência de uma mudança epidemiológica na ocorrência de FA, particularmente quanto à emergência de novos fatores de risco e à necessidade de combate agressivo dos mesmos. Ressaltam, ainda, a obesidade e a AOS como fatores que mais influenciam na abordagem terapêutica de pacientes portadores de FA.⁴³

Em 2018, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou o 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios do Sono nas Doenças Cardiovasculares, que abrange detalhadamente todo o espectro da associação entre AOS e diversas doenças cardiovasculares.⁴⁴

Diversos estudos demonstraram a importância da busca pelo diagnóstico e tratamento adequado dos fatores de risco relacionados ao início e perpetuação de FA. Dentre eles, destaca-se o ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*), que envolveu 14.598 pacientes portadores de FA acompanhados por um seguimento médio de 17.1 anos e demonstrou que os indivíduos que apresentavam uma alta taxa de fatores de risco não tratados tinham uma taxa significativamente menor de sobrevida livre de FA no período.⁴⁵

No cenário pós-ablação percutânea de FA, o estudo ARREST-AF, que envolveu 149 pacientes com IMC $\geq 27\text{kg/m}^2$ e um ou mais fatores de risco cardiovascular, demonstrou que o controle agressivo dos fatores de risco reduz a taxa de novos procedimentos de ablação em comparação ao tratamento usual durante um seguimento de dois anos.⁴⁶ Uma vez que a FA é uma arritmia de fisiopatologia complexa, aspecto polimórfico e com interdependência entre diversos fatores de risco, é imperativa a compreensão do seu caráter sistêmico que exige uma abordagem multifacetada e global para seu controle adequado.

1.3.2 Controle de Ritmo em FA e AOS

A discussão quanto à estratégia de controle de ritmo *versus* controle de frequência cardíaca em pacientes com FA ainda permanece um debate.⁴⁷ Quando se opta pela estratégia de controle de ritmo, diversos estudos apontam que a busca

ativa pela AOS é uma medida importante, pois previne desenvolvimento, perpetuação e recorrência de FA.^{48,49}

Em um estudo que incluiu 118 pacientes, Kangala et al. demonstraram maiores taxas de recorrência de FA nos indivíduos submetidos à cardioversão elétrica e portadores de AOS não tratada quando comparado ao grupo controle. Já os pacientes com AOS tratados por meio de Pressão Positiva Contínua de Via Aérea (CPAP) apresentaram taxas de recorrência semelhantes ao grupo controle, confirmando a necessidade de diagnóstico e tratamento da AOS no cenário após cardioversão elétrica para a manutenção do ritmo sinusal.⁴⁸

O CPAP é um dispositivo que mantém a tensão intraluminal da via aérea, particularmente na região faríngea, evitando a obstrução durante o sono. O uso adequado do aparelho está associado à melhora de sintomas e tendência global de proteção cardiovascular.¹⁴

Da mesma forma, Fein et al.⁴⁹ avaliaram a sobrevida livre de arritmia após um ano de seguimento em 114 pacientes portadores de FA submetidos à ablação por cateter. Sessenta e dois pacientes eram portadores de AOS; desses, 32 eram usuários de CPAP e 30 não usuários. Trinta pacientes não tinham o diagnóstico de AOS e compuseram o grupo controle. Por fim, 22 pacientes com AOS em uso regular de CPAP, mas que não foram submetidos ao procedimento, também foram randomizados para comparação. Aqueles portadores de AOS submetidos ao procedimento ablativo e que faziam uso regular do CPAP apresentaram taxas de sobrevida livre de arritmia semelhante ao grupo submetido ao procedimento e que não apresentavam AOS. Já os pacientes portadores de AOS que não faziam uso de CPAP submetidos à ablação apresentaram taxas de sobrevida livre de arritmia menor que os dois primeiros grupos e semelhante ao grupo de pacientes com AOS não submetidos ao procedimento. Esses resultados propiciam questionamentos sobre a real eficácia e indicação da intervenção percutânea no subgrupo de pacientes portadores de AOS não tratada e ilustra a importância do diagnóstico e tratamento da AOS antes da realização da ablação de FA, buscando, com isso, melhores taxas de sucesso do procedimento.

Portanto, frente à estratégia de manutenção de ritmo sinusal em pacientes com FA, é mandatório o rastreamento da AOS independentemente da terapêutica escolhida, seja o emprego de medicamentos antiarrítmicos, cardioversão elétrica e/ou o isolamento elétrico de veias pulmonares.⁵⁰

1.4 Apneia Obstrutiva do Sono e Arritmogênese Atrial

A predisposição às arritmias cardíacas em indivíduos com AOS é decorrente de efeitos agudos e crônicos gerados por episódios de hipoventilação e despertares. Os efeitos agudos são representados pela alternância pressórica na cavidade torácica, pela alteração na pressão parcial dos gases séricos e pelo desbalanço do sistema nervoso autônomo. Os efeitos crônicos são representados pela hiperativação inflamatória e pelo remodelamento atrial (Figura 6).⁴¹

Figura 6- Apneia do sono e arritmogênese atrial.

FONTE: Hohl et al., 2014.⁴¹

SNA = Sistema Nervoso Autônomo

Nota-se a relação entre o desenvolvimento de eventos agudos e crônicos/repetitivos que geram focos de reentrada atrial e fibrilação atrial subsequente

1.4.1 Efeitos agudos da AOS

Agudamente, os episódios hipoventilatórios durante o sono podem resultar em FA paroxística, taquicardia ventricular não sustentada e morte súbita cardíaca.³⁷ Monahan et al.⁵¹, em um estudo com 2.816 pacientes submetidos à polissonografia, demonstraram um risco 18 vezes maior de desenvolvimento de arritmias noturnas, 90 segundos após o episódio de apneia ou hipopneia, demonstrando que a AOS é um gatilho para a ocorrência de arritmias cardíacas.

1.4.1.1 Alternância pressórica da cavidade torácica

A alternância pressórica da cavidade torácica ocorre particularmente na AOS, na qual o esforço inspiratório é insuficiente frente a uma via aérea parcialmente ou criticamente ocluída.⁵² O aumento da pressão intratorácica é transmitido para as

cavidades cardíacas com consequente distensão das fibras miocárdicas, principalmente no tecido atrial. Schlatter et al.⁵³ simularam apneias obstrutiva e central em 44 pacientes e demonstraram aumento na frequência de batimentos atriais prematuros associado à variação abrupta da repolarização ventricular nos pacientes com componente obstrutivo. A variação observada no tecido ventricular pode ser extrapolada para o tecido atrial, no qual o aumento de gatilhos locais e a dispersão aguda da repolarização atrial momentaneamente facilitam a suscetibilidade à deflagração de FA. Essa alteração não foi observada nos pacientes com apneia central em relação ao grupo controle, o que denota que o componente obstrutivo tem papel isolado na ocorrência de arritmias supraventriculares.

1.4.1.2 Pressão parcial dos gases séricos

As alterações na pressão parcial dos gases séricos são representadas por hipoxemia e hipercapnia que ocorrem frente à hipoventilação alveolar. A magnitude da dessaturação noturna é um fator de risco independente para a ocorrência de FA. A hipoxemia gera diminuição na condução elétrica atrial e aumento na heterogeneidade tanto na condução quanto na repolarização e período refratário das células atriais. Já a hipercapnia gera aumento no período refratário atrial efetivo e aumento na condução pela cavidade atrial. Entretanto, frente ao retorno aos níveis normais de CO₂, o período refratário atrial volta a encurtar, enquanto a condução pelas câmaras atriais permanece lentificada. Isso cria um *gap* de excitabilidade atrial que predispõe o surgimento dos fenômenos de microreentrada e rotores atriais.⁴¹

1.4.1.3 Desbalanço do sistema nervoso autônomo

O desbalanço no sistema nervoso autônomo é habitualmente representado pela hiperativação de ambos os sistemas, simpático e parassimpático, de maneira paradoxal e intermitente. Sabe-se que a FA pode ser mediada por hiperativação tanto simpática quanto parassimpática, o que favorece sua ocorrência no cenário da AOS. Na AOS, a resposta adrenérgica ocorre pela ativação de receptores de estiramento pulmonares, os quais deixam de inibir a liberação simpática central.⁵⁴ Conforme já citado, associa-se a hipoxemia, com consequente liberação de catecolaminas, endotelina e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A associação de hipoxemia e hipercapnia ativa quimiorreceptores que intensificam a resposta simpática. Além disso, os despertares corticais geram uma perda no estímulo parassimpático habitual do sono e geram uma rápida e intensa liberação simpática (*burst*). (Figura 7)

Figura 7 - Resposta disautônômica secundária à AOS

FONTE: El Andere T, 2019

SpO2 = Saturação de oxigênio

A hipoxemia é o processo chave para ativação autonômica global. Associa-se ao aumento da sensibilidade barorreflexa presente nos pacientes com AOS para hiperativação parassimpática e ao estiramento pulmonar para gerar hiperativação simpática, além de gerar ativação inflamatória. O resultado é um aumento no período excitável atrial associado ao aumento de gatilhos venosos e atriais em meio à hipoxemia e inflamação, favorecendo o surgimento de arritmias atriais.

Já a vagotonia ocorre habitualmente ao final dos episódios obstrutivos. A fim de conservar oxigênio, ocorre uma hiperativação parassimpática paradoxal. Com a queda da frequência cardíaca, há um aumento no período excitável atrial, tornando-o mais suscetível às despolarizações ectópicas provenientes das veias pulmonares e, assim, favorecendo o desenvolvimento de FA paroxística.⁵⁵

É bem estabelecido, também, o aumento da sensibilidade barorreflexa em pacientes portadores de AOS, contribuindo para a resposta vagotônica exacerbada.⁵⁶ A resposta vagotônica e sua relação com arritmias atriais foi descrita por Coumel et al. na década de 70⁵⁷. Os resultados encorajantes da denervação vagal atrial seletiva, ou neuroablação, descrita no tratamento de FA paroxística em casos selecionados, comprova essa associação.⁵⁸

1.4.2 Efeitos crônicos da AOS

1.4.2.1 Hipoxemia, reoxigenação e o processo inflamatório

A hipoxemia intermitente gera alterações em nível celular e ativação do sistema adrenérgico e da cascata inflamatória. A hipóxia e reoxigenação resultam em disfunção mitocondrial por alteração da citocromo oxidase e consequente estresse oxidativo repetitivo, facilitando a apoptose celular. Transcrição de fatores como o fator nuclear kappaB resulta em aumento de produção de citocinas pró inflamatórias (como o TNF α e a interleucina-6), que, em conjunto com as espécies reativas de oxigênio, favorecem o remodelamento miocárdico.⁵⁹ Por fim, a hipoxemia gera hiperativação simpática que, por sua vez, promove vasoconstrição, hipertensão arterial e taquicardia, aumentando o estresse sobre a parede miocárdica e o consumo miocárdico de O₂. O resultado da hipóxia é o sofrimento atrial associado a um estado pró-inflamatório, em meio à hiperativação simpática, favorecendo o remodelamento atrial e a ocorrência de arritmias supraventriculares.

A associação entre AOS e inflamação é bem estabelecida. Shamsuzzaman et al.⁶⁰ demonstraram aumento nos níveis de proteína C reativa (PCR) em pacientes portadores de AOS em relação a normorrespiradores. Os mesmos autores reportaram que os níveis de PCR apresentam correlação direta com a gravidade da doença e independente de fatores confundidores. Em um estudo com 5.806 pacientes, Aviles et al.⁶¹ demonstraram que valores elevados de PCR predizem risco aumentado para o desenvolvimento de FA.

Mazza et al. demonstraram em 158 pacientes consecutivos submetidos a cardioversão elétrica que valores de PCR > 0.2mg/dL e IAH $\geq$ 15 eventos/h são fortes preditores de recorrência de FA em um ano de seguimento. Isso ressalta a relevância clínica do processo inflamatório associado ao distúrbio respiratório.⁶²

O principal mecanismo de ativação inflamatória na AOS é o processo de hipoxemia e reoxigenação. Radicais livres de oxigênio geram aumento de citocinas próinflamatórias.⁵⁹ O tratamento da AOS com perda ponderal e uso de CPAP resulta em redução de marcadores inflamatórios.⁶³ Os mecanismos que se associam para o desenvolvimento de FA estão sumarizados na Figura 8.

Figura 8 - Mecanismos envolvidos no desenvolvimento de fibrilação atrial (FA) em pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono

FONTE: El Andere T, 2019.

1.5 O Remodelamento Atrial e os Fatores Predisponentes de Fibrilação Atrial

O remodelamento atrial constitui o substrato arritmogênico da FA e é representado por anormalidades iônica, elétrica, estrutural e funcional do átrio esquerdo.⁶⁴

1.5.1 O Remodelamento Elétrico

O remodelamento elétrico cardíaco apresenta íntima relação com o remodelamento iônico que ocorre frente à recorrência e perpetuação de FA. Repetidos episódios de taquiarritmias resultam em hiperestimulação dos canais de cálcio com consequente *down-regulation* de seus receptores e alterações na sua liberação pelo retículo sarcoplasmático. Ocorre, ainda, alteração nas correntes de potássio, particularmente nos canais IK1 e IK2p3.1. As alterações de cálcio e potássio diminuem a duração do potencial de ação e do período refratário atrial. Por fim, há redução na velocidade de condução intra e interatrial, gerada pelo menor influxo de sódio durante a fase 0 do potencial de ação. Essas alterações iônicas resultam em maior excitabilidade atrial e susceptibilidade aos gatilhos ectópicos.⁶⁴

Os gatilhos provêm, habitualmente, das veias pulmonares. Entretanto, estudos envolvendo mapeamento eletroanatômico atrial pré e pós isolamento de veias pulmonares via ablação por cateter, identificaram maior incidência de batimentos atriais prematuros oriundos de focos que não veias pulmonares em

pacientes com apneia obstrutiva do sono em relação ao grupo controle de mesma proporção.^{65, 66}

1.5.1.1 A representação eletrocardiográfica do remodelamento elétrico

1.5.1.1.1 Onda P

Por meio do eletrocardiograma de 12 derivações, é possível avaliar-se a duração e a dispersão da onda P. O prolongamento da onda P reflete um atraso na condução intra e interatrial enquanto o aumento da dispersão da onda P relaciona-se à heterogeneidade da despolarização atrial.⁶⁷ Ambos são reconhecidos marcadores de risco de FA em diversos subgrupos populacionais. Considera-se alterada a duração da onda P quando esta excede 120ms. A dispersão da onda P é dada pela diferença entre a duração da maior e da menor onda P no eletrocardiograma, e valores aumentados representam condução desigual do impulso elétrico através do tecido atrial. Valores superiores a 40ms apresentam correlação direta com FA paroxística, ocorrendo, entretanto, ampla variedade de valores de normalidade entre diferentes subgrupos estudados.⁶⁷

No *Copenhagen ECG Study*, uma grande coorte dinamarquesa, 285.933 indivíduos foram acompanhados por um período médio de 6.7 anos e avaliados quanto à duração da onda P e o risco de FA. Neste, não só a duração prolongada, mas também a onda P de duração paradoxalmente encurtada associaram-se a maior risco de desenvolvimento de FA. Onda P prolongada também se associou a maior risco de AVC e mortalidade cardiovascular.⁶⁸

Além da duração e dispersão da onda P, outros critérios eletrocardiográficos se associam com a ocorrência de FA e correlacionam-se diretamente com AOS. Em um estudo publicado na década de 60, Morris et al. descreveram um índice baseado na área da deflexão negativa da onda P na derivação V1. O produto da relação entre a duração e a amplitude da onda, quando maior que 40 mm x ms, apresentava baixa à moderada sensibilidade (8-78%), porém elevada especificidade (85-100%) para o diagnóstico de aumento atrial esquerdo avaliado pelo modo M à ecocardiografia.⁶⁹ O índice criado por Morris segue sendo amplamente utilizado e apresenta elevada especificidade e valor preditivo negativo, a despeito de baixa sensibilidade, quando comparado à ecocardiografia bidimensional e à ressonância nuclear magnética.^{70, 71}

Especificamente em portadores de AOS, um estudo avaliando 1.546 indivíduos da grande coorte epidemiológica MESA (*Multi-Ethnic Study of*

Atherosclerosis) demonstrou que a força da porção terminal da onda P em V1 foi o único critério que apresentou relação direta com o valor de IAH para o diagnóstico do aumento atrial.⁷²

Outra alteração descrita da onda P é o bloqueio interatrial avançado (BIA), representado no eletrocardiograma por onda P bifásica nas derivações inferiores e com duração superior a 120ms. Essa alteração eletrocardiográfica representa o comprometimento do fascículo de Bachmann e subsequente retardo na condução interatrial. A condução interatrial prolongada avaliada por meio de estudos invasivos correlaciona-se com maior probabilidade de FA e o eletrocardiograma de superfície se associa, de maneira satisfatória, a eles.⁷³

1.5.1.1.2 Intervalo PR

Em relação ao intervalo PR, dados são conflitantes quanto ao seu valor isolado na predição de FA. O intervalo PR representa a soma dos tempos de condução pelo tecido atrial e pelo nó atrioventricular. Sendo a onda P a representação eletrocardiográfica da condução elétrica intra e interatrial, tem-se a ressalva da importância da contribuição da onda P sobre o intervalo PR.⁷³

1.5.1.1.3 Intervalo QT

Alterações do intervalo QT, representante eletrocardiográfico da repolarização ventricular, são conhecidos fatores de risco para a ocorrência de FA. Tanto o prolongamento quanto o encurtamento estão associados à maior incidência de FA. Acredita-se que a avaliação da repolarização ventricular reflete a repolarização do tecido atrial, a qual não exibe representação eletrocardiográfica significativa. Frente ao encurtamento da repolarização, o tecido atrial torna-se mais suscetível à gatilhos provenientes das veias pulmonares. Por outro lado, em casos de prolongamento do intervalo QT, acredita-se que ocorram pós potenciais no tecido atrial e que estes deflagram a FA.⁷⁴

Quando avaliada a curva entre a duração do intervalo QT e a incidência de FA no *Copenhagen ECG Study*, o caráter “em J” da mesma corrobora o fato de que, tanto o QT curto quanto o QT longo se associam com maior ocorrência da arritmia.⁷⁵

Em um grande estudo que dissecou o intervalo QT a fim de se avaliar quais de suas porções se correlacionavam com maior incidência de FA, apenas a duração do segmento ST e da porção inicial da onda T ($T_{\text{início}}-T_{\text{pico}}$) relacionaram-se com aumento na incidência da arritmia.⁷⁶

Por outro lado, a porção final da onda T ($T_{\text{pico}}-T_{\text{fim}}$), que representa a dispersão da repolarização ventricular, também apresentou risco para a incidência em formato de U. Isso porque tanto o prolongamento, quanto o encurtamento da porção terminal da repolarização se correlacionaram com o aumento de FA no *Copenhagen ECG Study*.⁷⁷ (Figura 9)

Figura 9 - Intervalo QT e seus componentes

FONTE: El Andere T, 2019.

J-Tpico = intervalo entre o ponto J e o pico da onda T; QT = intervalo entre o início do complexo QRS e ponto de intersecção do final da onda T com a linha de base; Q-Tpico = intervalo entre o início do QRS e o pico da onda T; Tini-Tpico = intervalo entre o início e o pico da onda T; Tpico-Tfim = intervalo entre o pico e o fim da onda T

A variação dinâmica e aguda do intervalo QT também se associa com a ocorrência de FA em pacientes portadores de AOS. Esse fenômeno foi demonstrado em um estudo que simulou a obstrução das vias aéreas na fase inspiratória por meio da manobra de Mueller. Essa gerou aumento significativo na ocorrência de batimentos atriais prematuros associado a aumento na frequência cardíaca e duração do intervalo QTc. O intervalo QT sofreu aumento inicial, durante a realização da manobra, seguido por queda contínua nos 20 segundos posteriores, aumentando, nesse período, a suscetibilidade atrial a arritmias. O aumento no estímulo catecolaminérgico, representado pelo aumento da frequência cardíaca frente à manobra atua como fator modulador, o aumento das ectopias atriais

representa o gatilho arritmogênico e a heterogeneidade da repolarização o substrato necessário para a ocorrência de reentradas funcionais e rotores.⁵³

1.5.2 O Remodelamento Estrutural

O remodelamento atrial representa uma adaptação tempo-dependente do tecido atrial na tentativa de manter a homeostase contra agentes estressores externos, sendo estruturalmente marcado pela dilatação atrial⁷⁸. NA AOS, essas alterações ocorrem em nível microscópico e macroscópico e são decorrentes da sobrecarga pressórica secundária, principalmente, à disfunção diastólica⁷⁹, com contribuição das variações de pressão intratorácica presentes nesse grupo populacional.^{52, 80} (Figura 10)

Figura 10 - O remodelamento estrutural dividido em remodelamento estrutural microscópico e macroscópico da cavidade atrial

FONTE: El Andere T, 2019.

1.5.2.1 Remodelamento Atrial Microscópico

Microscopicamente, o remodelamento estrutural da cavidade atrial caracteriza-se por hipertrofia e disfunção dos miócitos atriais, desorganização das junções intercelulares (*gap junctions*)³⁶, reexpressão de proteínas (rediferenciação)⁸¹ e reativação do programa de genes fetais.⁸² Esta última representa o retorno à via glicolítica, na tentativa de preservar o miócito disfuncionante, neste caso devido à sobrecarga pressórica.⁸³

Essas alterações são resultado do sofrimento da célula atrial frente ao estiramento, culminando em apoptose dos miócitos.⁸⁴ O átrio é uma estrutura rica em fibroblastos e, frente à perda celular associada ao estímulo neuro-humoral, ocorre ativação dessas células com deposição de colágeno e fibrose subsequente da estrutura. Com a perda de miócitos, desorganização das junções intercelulares e acúmulo de tecido fibrótico, gera-se heterogeneidade no tecido atrial, que, associado

a sobrecarga pressórica e estiramento da cavidade, promove o remodelamento estrutural e gera a chamada cardiomiopatia atrial.^{85, 86}

1.5.2.2 Remodelamento Atrial Macroscópico

O remodelamento estrutural macroscópico, por sua vez, é marcado pela dilatação atrial. Sabe-se que o tamanho da cavidade possui correlação direta com o risco de mortalidade. Em um estudo com 3.099 indivíduos da coorte de *Framingham*, bem distribuídos entre homens e mulheres, com média de idade próxima aos 65 anos e seguimento de 8 anos, demonstrou-se que quanto maior o diâmetro da cavidade atrial, maior a mortalidade global e as taxas de AVC. O resultado foi semelhante entre homens e mulheres, apresentando importante valor prognóstico independentemente do subgrupo estudado.⁸⁷

A disfunção diastólica gera dificuldade no esvaziamento da cavidade atrial. Isso faz com que ocorra aumento intracavitário progressivo a fim de manter o enchimento ventricular adequado. Cronicamente, a sobrecarga pressórica gera distensão das fibras atriais e consequente dilatação da cavidade, sendo esta o marco do remodelamento estrutural.⁸⁸ (Figura 11)

Figura 11 – Ilustração das duas principais etiologias do aumento pressórico, chave para o remodelamento estrutural, em pacientes com apneia obstrutiva do sono.

FONTE: El Andere T, 2019.

Setas pretas grandes = Fluxo sanguíneo durante a fase de enchimento rápido ventricular. A disfunção diastólica (setas marrons) associa-se à variação da pressão na cavidade torácica (setas vermelhas), o que gera distensão atrial (setas pretas pequenas) e remodelamento estrutural subsequente.

Nos pacientes portadores de AOS, a prevalência de disfunção diastólica aumenta proporcionalmente à severidade da doença.^{79,80} Em um estudo com 49 pacientes obesos (25 portadores de AOS e 24 livres da doença), Kim et al. reportaram aumento significativo de volume atrial em diferentes fases do ciclo atrial nos pacientes com AOS. Isso denota um risco adicional de remodelamento estrutural gerado pela obesidade associada à AOS.⁸⁸

Para a análise da mudança estrutural, a avaliação volumétrica indexada pela superfície corpórea é preferível sobre medidas lineares. Isso se deve ao fato de o átrio esquerdo ser uma estrutura assimétrica e o seu remodelamento estrutural também ser assimétrico. Logo a medida linear da dimensão da estrutura por meio do diâmetro anteroposterior é imprecisa.⁸⁹

Quando comparados os métodos utilizados para a avaliação volumétrica atrial, o padrão ouro é a ressonância nuclear magnética. Entretanto, o ecocardiograma tridimensional ganhou espaço a partir dos anos 2000, apresentando boa correlação com a ressonância e mostrando uma resolução espacial maior do que a avaliação bidimensional, que tende subestimar o tamanho atrial.⁹⁰ O valor considerado normal do volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea é de até 34ml/m², conforme a atualização emitida em 2015 pela Sociedade Americana de Ecocardiografia e pela Associação Europeia de Imagem Cardiovascular.⁹¹

O volume indexado da cavidade atrial também se correlaciona com aumento de mortalidade por todas as causas em pacientes com fração de ejeção ventricular preservada e sem aumento nas pressões de enchimento ventricular. Em um estudo que envolveu mais de 10 mil pacientes seguidos por um período médio de 2.2 anos, demonstrou-se redução de sobrevida diretamente proporcional ao aumento do volume da cavidade atrial.⁹²

Em relação a FA, o volume atrial constitui um dos principais preditores utilizados para a definição de estratégia no manejo da arritmia (controle de ritmo *versus* controle de frequência cardíaca). Estudos revelam que, após cardioversão elétrica ou ablação por radiofrequência, volumes atriais inferiores a 45ml/m² associam-se à maiores taxas de manutenção de ritmo sinusal. Por outro lado, quanto maior a cavidade atrial, maior a recorrência e perpetuação de FA.^{93, 94}

1.5.3 O Remodelamento Funcional

O remodelamento funcional do átrio esquerdo é habitualmente avaliado por meio da ecocardiografia. A função atrial é analisada pela determinação volumétrica

da cavidade nas diferentes fases do ciclo funcional do átrio esquerdo. Com o surgimento do *Doppler echocardiography* e, posteriormente, do *speckle tracking echocardiography*, a disfunção da estrutura pôde ser visualizada em uma fase que antecede eventos clínicos e mais precocemente do que a avaliação tradicional.⁷⁸

1.5.3.1 As Fases Funcionais do Átrio Esquerdo

A função do átrio esquerdo é convencionalmente dividida em três fases: reservatório, conduto e contração atrial. Na primeira fase, o átrio esquerdo armazena o sangue proveniente do retorno venoso durante a sístole ventricular e relaxamento isovolumétrico. Na fase de conduto, o átrio esquerdo passivamente transfere o sangue para o ventrículo esquerdo durante a diástole ventricular precoce. Por fim, na fase de contração atrial ativa, ocorre contribuição ao final da diástole ventricular, com um ganho de 15 a 30% em seu volume sistólico.⁹⁵

O enchimento atrial durante a fase de reservatório é dado pelo gradiente pressórico entre a cavidade e as veias pulmonares. Este gradiente é gerado por diversos fatores contribuintes, destacando-se a sístole de ambos os ventrículos e a complacência do átrio esquerdo. A sístole ventricular esquerda desloca o anel mitral em sentido caudal. Isso gera pressão negativa na cavidade atrial que se transmite para as veias pulmonares, favorecendo o enchimento cardíaco. Já a sístole ventricular direita contribui para o fluxo das veias pulmonares em direção às cavidades esquerdas. As propriedades intrínsecas da cavidade atrial, como sua complacência, modulam a magnitude da alteração volumétrica frente ao gradiente pressórico gerado.⁹⁵

Quanto à fase de conduto, o fator determinante em sua fisiologia é o gradiente entre o ventrículo esquerdo e a cavidade atrial, sendo gerado principalmente pela função diastólica e pela complacência ventricular. Nesta fase, o relaxamento ventricular associado à abertura da válvula mitral produz pressão negativa promovendo a transferência do sangue do átrio ao ventrículo esquerdo e das veias pulmonares para a cavidade atrial.⁹⁵

Por fim, a fase de contração atrial ocorre frente à sístole elétrica, dependendo basicamente de um acoplamento eletromecânico adequado, da magnitude do retorno venoso pelas veias pulmonares (pré carga atrial) e das pressões de ventrículo esquerdo ao final da diástole (pós carga atrial).⁹⁵ (Figura 12)

Figura 12 - O ciclo atrial – Acoplamento eletromecânico cardíaco demonstrado pela correlação entre o ciclo atrial, parâmetros de função diastólica ventricular e o ciclo cardíaco elétrico

FONTE: Hoit BD, 2014.⁹⁵

A e A' = pico de velocidade de fluxo transvalvar e de deslocamento do anel mitral, respectivamente, durante a contração atrial; a = pressão atrial durante a contração atrial; AE = átrio esquerdo; c = pressão atrial durante o pulso carotídeo; E e E' = pico de velocidade de fluxo transvalvar e de deslocamento de anel mitral, respectivamente, durante a fase diastólica precoce; ECG = Eletrocardiograma; Max = volume máximo do AE; Pre-A = volume em AE antecedendo a contração atrial; S' = velocidade do anel mitral durante a sístole ventricular; v = pressão atrial durante a fase de enchimento atrial; VE = ventrículo esquerdo, VM = valva mitral

1.5.3.2 Avaliação Volumétrica da Função Atrial

A determinação da função atrial em cada uma das fases é resultado da medida do volume atrial em três momentos: o volume atrial máximo (VolmaxAE), durante a sístole ventricular, no momento anterior à abertura da valva mitral; o volume atrial no momento anterior ao início da onda P na monitorização eletrocardiográfica simultânea realizada (VolpreAAE); e o volume atrial mínimo (VolminAE), mensurado imediatamente após o fechamento da valva mitral.

Com a definição do volume atrial nessas diferentes fases, é possível calcular-se medidas e índices que representam, em conjunto, a avaliação funcional volumétrica do átrio esquerdo (Figura 13):⁷⁸

Figura 13 - O ciclo funcional do átrio esquerdo (AE)

Ciclo Funcional do Átrio Esquerdo:

- Volume AE de esvaziamento total (VETAE): $\text{VolmaxAE} - \text{VolminAE}$;
- Fração AE de esvaziamento total (FETAE): $(\text{VETAE} / \text{VolmaxAE}) \times 100$;
- Volume AE de esvaziamento passivo (VEPAE): $\text{VolmaxAE} - \text{VolpreAAE}$;
- Fração AE de esvaziamento passivo (FEPAE): $(\text{VEPAE} / \text{VolmaxAE}) \times 100$;
- Volume AE de esvaziamento ativo (VEAAE): $\text{VolpreAAE} - \text{VolminAE}$;
- Fração AE de esvaziamento ativo (FEAAE): $(\text{VEAAE} / \text{VolpreAAE}) \times 10$.

FONTE: Oliveira et al., 2014.⁷⁹

O ciclo funcional é representado pela variação volumétrica gerada pela capacidade de esvaziamento total da cavidade atrial (VETAE e FETAE), a qual subdivide-se na proporção de variação volumétrica durante as fases de conduto (VEPAE e FEPAE) e contração atrial (VEAAE e FEAAE).

1.5.3.3 *Strain* Atrial

O *strain* representa a deformação de determinada estrutura e o *strain rate* a taxa desta deformação. Quando comparado ao método de *Doppler* (outra forma de avaliação da função atrial), a análise funcional baseada em pontos específicos na estrutura espacial miocárdica (*speckle tracking*) fornece um dado objetivo e menos sujeito a variações pelo movimento cardíaco, reverberações e interferência de estruturas vizinhas àquela a ser avaliada.⁹⁵

As alterações nos valores de *strain* antecedem as alterações volumétricas e apresentam correlação direta com a ocorrência e recorrência de FA, manutenção de ritmo sinusal, presença de fibrose atrial à ressonância nuclear magnética e taxa de ocorrência de eventos tromboembólicos e cardiovasculares.⁷⁸ A avaliação é realizada pela quantificação do *strain* em cada uma das fases do ciclo atrial, sistólica ou de reservatório (SAE_S), diastólica precoce ou de conduto (SAE_E) e diastólica tardia ou de contração atrial (SAE_A) (Figura 14). Valores mais próximos a zero indicam menor deformação tissular, o que reflete pior função do tecido muscular atrial.

Figura 14 - *Strain* atrial dado pelo intervalo R-R do eletrocardiograma (ECG).

FONTE: Pathan et al., 2017⁹⁶

SAE_s = strain de reservatório; SAE_e = strain de conduto;
 SAE_a = strain de contração

Em se tratando de fatores predisponentes de FA, o *strain* atrial também se correlaciona com a recorrência da arritmia frente a estratégia de manutenção de ritmo sinusal. Em um estudo realizado por Ma et al. envolvendo 114 pacientes com FA paroxística e persistente submetidos à ablação por radiofrequência, o *strain* longitudinal global do átrio esquerdo foi melhor preditor de recorrência de FA em 1 ano quando comparado ao BNP e o volume máximo atrial.⁹⁷

O *strain* atrial foi, em muitos estudos, o melhor preditor de recorrência de FA^{98,99,100}, inclusive no cenário pós cardioversão elétrica.^{101,102} O volume atrial apresenta boa correlação com a recorrência, entretanto, a avaliação do tecido aumenta de maneira significativa a sensibilidade da predição de recorrência.¹⁰³

2 Objetivos

Os objetivos deste estudo foram os seguintes:

1. Avaliar a ocorrência de preditores eletrocardiográficos de remodelamento atrial elétrico em pacientes portadores de AOS;
2. Avaliar a ocorrência de preditores ecocardiográficos de remodelamento atrial estrutural e funcional em pacientes portadores de AOS;
3. Avaliar o impacto da magnitude e tempo sob dessaturação nas variáveis eletrocardiográficas em pacientes com AOS;
4. Avaliar o impacto da magnitude e tempo sob dessaturação nas variáveis ecocardiográficas em pacientes com AOS.

3 Metodologia

Trezentos e quatro pacientes consecutivos submetidos à polissonografia no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no período de janeiro de 2013 a julho de 2017, foram rastreados para a realização de avaliação clínica, eletrocardiográfica e ecocardiográfica buscando-se analisar fatores relacionados ao remodelamento atrial nesta população.

Inicialmente, foi realizada avaliação de prontuário dos indivíduos, visando excluir os pacientes que apresentassem critérios de exclusão previamente à convocação dos mesmos. Após esta primeira análise, os pacientes foram convocados, por meio de ligação telefônica, com base na lista de realização do exame polissonográfico no período estabelecido após aprovação do estudo em dezembro de 2017 pelo comitê de ética da instituição. Os mesmos foram recrutados ao longo de um ano.

Os pacientes que aceitaram participar do estudo foram avaliados por consulta médica, considerando-se dados clínicos, eletrocardiograma de 12 derivações e eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR). Os pacientes que não apresentassem novamente critérios de exclusão nesta primeira avaliação eram encaminhados para a realização de exame ecocardiográfico bidimensional e tridimensional.

Após término da realização dos exames estabelecidos, procedeu-se à análise dos dados eletrocardiográficos e ecocardiográficos, sendo novamente avaliados critérios de exclusão nesta fase. Por fim, foram avaliados os laudos polissonográficos e realizada a análise final dos dados.

Os grupos foram divididos com base nos critérios diagnósticos e de gravidade de acordo com a *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)*²² na qual $IAH \geq 5$ eventos/h associado a presença de sintomas ou $IAH \geq 15$ eventos/h mesmo assintomático são diagnósticos de apneia do sono. Havendo predomínio de hipopneias ou apneias obstrutivas o paciente foi, então, classificado como portador de AOS.

A ausência de AOS (AOS-) foi representada por $IAH < 5$ eventos/h e presença de AOS (AOS+) representada por $IAH \geq 5$ eventos/h. Utilizando-se o ponto de corte de 15 eventos/h, os pacientes foram divididos nos grupos AOS ausente/leve ($IAH < 15$) e AOS moderada/grave ($IAH \geq 15$).

De maneira complementar, os pacientes foram analisados conforme a magnitude e duração da dessaturação durante o sono. A magnitude da dessaturação foi representada pela saturação mínima no exame polissonográfico, sendo os pacientes divididos em três grupos: saturação mínima $\geq 90\%$, entre 80 e 90% e $< 90\%$. Já a duração da mesma foi representada pelo tempo total de SpO₂ abaixo de 90%, sendo os pacientes subdivididos em <1 minuto, 1 – 10 minutos, 10 – 60 minutos e >60 minutos de exposição à hipoxemia.

Preditores eletrocardiográficos e ecocardiográficos relacionados ao processo de remodelamento atrial foram analisados em todos os subgrupos.

3.1 Dados clínicos

Os pacientes foram avaliados por meio de interrogatório e avaliação médica quanto à idade, sexo, peso, altura, presença de comorbidades e uso de medicações. A Escala de Sono de Epworth foi utilizada para avaliação de sintomas relacionados à AOS. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo participante conforme aprovação do comitê de ética local. Para a coleta dos dados, foi utilizado um formulário padrão, criado para a realização do estudo, além de dados presentes nos prontuários.

Os pesquisadores realizaram medidas cabíveis que visassem evitar a perda de sigilo dos dados dos pacientes ao longo do processo de inclusão, análise de dados e divulgação de resultados. Os mesmos se comprometeram em tornar públicos os resultados desta pesquisa, independentemente do resultado final obtido.

3.2 Polissonografia

A polissonografia foi realizada utilizando um dispositivo digital (ALICE 5, Respirationics®), sobre a supervisão de profissional treinado. Foram utilizados os registros de eletroencefalograma F4-M1, F3-M2, C4-M1, C3-M2, O2-M1, O1-M2; eletrooculograma bilateral; eletromiograma mentoniano/submentoniano e tibial bilateral; ECG com montagem D2 modificada; fluxo aéreo nasal por cânula de pressão e oronasal por termistor; esforço respiratório torácico e abdominal por pletismografia; saturação da oxi-hemoglobina (SpO₂) por oximetria de pulso; sensor de ronco (microfone) e posição corporal no leito.

A despeito do tempo relativamente longo entre a realização da polissonografia e inclusão dos pacientes no estudo, uma série de critérios de exclusão foram adotados para diminuir o viés do tempo em relação à validade atual do exame previamente realizado. Fatores que pudessem alterar os resultados encontrados,

particularmente quanto ao discriminador utilizado para divisão dos grupos (IAH), foram cautelosamente avaliados a fim de manter a confiabilidade dos dados e para divisão adequada dos grupos. Pacientes que apresentassem, no período entre o exame e a avaliação inicial, variação significativa do peso, uso de CPAP, hipotireoidismo não tratado, miocardiopatia de qualquer etiologia, classe funcional NYHA > II, angina, valvopatia significativa ou coronariopatia prévia foram excluídos.

3.3 Eletrocardiograma de alta resolução e Eletrocardiograma de 12 Derivações

Preditores eletrocardiográficos de remodelamento atrial foram avaliados por meio de ECGAR e eletrocardiograma de 12 derivações (ECG). Ambos foram realizados após 15 minutos de repouso em todos os pacientes em aparelho de ECG DMS modelo DMS 300-6.

O ECGAR foi realizado utilizando-se as derivações de Frank para obtenção da duração máxima da onda P. O início da onda P foi definido como o primeiro sinal ascendente no ECGAR e o final ao término dos sinais eletrocardiográficos correspondentes à onda P no eletrocardiograma convencional.

O ECG foi gravado a 25mm/s e 1mV/cm com 12 derivações simultaneamente. Para as medidas dos intervalos e durações, foram utilizados calibradores e medidores eletrônicos (software TEB). Os pacientes foram convocados para avaliação inicial conforme a lista de realização da polissonografia no período estabelecido. Os laudos polissonográficos foram avaliados após análise das variáveis eletrocardiográficas, tornando o examinador cego aos discriminadores entre os grupos.

Os seguintes parâmetros eletrocardiográficos foram aferidos:

- Duração da onda P ao ECGAR (P-ECGAR);
- Duração máxima (P-max), média (P-med) e mínima (P-min) da onda P no ECG;
- Dispersão da onda P;
- Presença de índice de Morris, dado pela área da porção terminal da onda P na derivação V1 $\geq 1\text{mm}^2$;
- Presença de BIA, dado pela presença de onda P de duração $\geq 120\text{ms}$ e bifásica na derivação DIII;
- Duração da onda P em DII (P-DII);
- Duração do intervalo PR em DII;
- Relação P/PRi s em DII;

- Duração do intervalo QT e de seus componentes (Q-Tpico, J-Tpico, Tinício-Tpico e Tpico-Tfim) e intervalo QTc.

Com relação às medidas eletrocardiográficas, obedecemos aos critérios que seguem: o início da onda P foi definido como a primeira deflexão ascendente em relação à linha de base para ondas de morfologia positiva e a primeira deflexão descendente em relação à linha de base para ondas de morfologia negativa. A dispersão de onda P foi dada pela diferença entre a duração entre as ondas P máxima e mínima nas 12 derivações.

O intervalo QT foi medido nas derivações D2 e V5, sendo aplicada a fórmula de Bazett ($QTc = QT/RR^{1/2}$)¹⁰⁴ para obtenção do intervalo QT corrigido na derivação D2. O término da onda T foi definido pelo ponto de intersecção entre a porção final da onda T e a linha de base. O intervalo Q-Tpico foi obtido pela medida do início da onda Q ao pico da onda T, o intervalo J-Tpico do ponto J ao pico da onda T, o intervalo Tinício-Tpico do início da onda T (ponto de deflexão em relação ao segmento ST) e o pico da mesma e o intervalo Tpico-Tfim do pico da onda T e da intersecção da sua porção final com a linha de base. Os intervalos foram apresentados em milissegundos (ms).

3.4 Ecocardiograma

O ecocardiograma foi realizado no período de duas semanas da avaliação inicial clínica e eletrocardiográfica, utilizando-se o aparelho Vivid E9 GE HealthCare. A aquisição das imagens bidimensionais foi feita por meio do transdutor M5S e das imagens tridimensionais no transdutor 4V, com as seguintes janelas acústicas: paraesternal longitudinal e transversal, apical 5,4,3 e 2 câmaras, subcostal e supraesternal. As imagens obtidas foram então analisadas *offline* no software EchoPac-PC. O *strain* atrial foi obtido por meio da avaliação bidimensional nas diferentes fases do ciclo atrial.

O estudo tridimensional foi realizado utilizando-se o método *full volume*, por meio do qual foram quantificados o volume e a fração de esvaziamento atrial também nas diferentes fases do ciclo atrial (conduto, reservatório e contração ativa atrial). A partir dos volumes fundamentais encontrados, as seguintes medidas e índices foram calculados: VETAE, FETAE, VEAAE, FEAAE, VEAAE, VEPAE e FEPAE.

O *strain* foi obtido pela demarcação da borda endocárdica em sincronia com o eletrocardiograma, utilizando-se a curva média do *strain* ao longo do ciclo atrial por meio do método de *speckle tracking*. O *strain* atrial máximo foi obtido durante a sístole ventricular (SAE_S) no pico do QRS. O *strain* atrial foi obtido durante a contração atrial (SAE_A) no início da onda P. O *strain* de conduto foi dado pela diferença entre estes dois valores. A quantificação do *strain* foi analisada em cada uma das fases do ciclo atrial, sistólica (SAE_S), diastólica precoce (SAE_E) e diastólica tardia (SAE_A) durante a contração atrial. Outras características ecocardiográficas foram coletadas, incluindo as relacionadas com a função diastólica conforme recomendações diagnósticas atuais.¹⁰⁵

Os ecocardiogramas foram realizados por dois examinadores, com avaliação conjunta das imagens por ambos em área de trabalho *offline*. Cabe ressaltar que os mesmos não tinham conhecimento dos dados clínicos, polissonográficos ou eletrocardiográficos dos pacientes.

3.5 Critérios de Inclusão

Pacientes consecutivos submetidos à polissonografia no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia entre janeiro de 2013 e julho de 2017.

3.6 Critérios de Exclusão

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados:

- Classe funcional NYHA > II;
- Angina;
- Miocardiopatia de qualquer etiologia;
- Marcapasso definitivo;
- Valvopatia moderada a grave;
- Nefropatia crônica dialítica;
- Infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica prévia;
- Acidente vascular cerebral prévio;
- Fibrilação atrial prévia documentada (paroxística, persistente ou permanente);
- Uso de medicamentos antiarrítmicos classes I e III de Vaughan Williams;
- Uso de CPAP;
- Apneia do sono central;
- Variação de peso > 10% a do peso basal no período;
- Hipotireoidismo não tratado na época da polissonografia;

- Denervação simpática renal prévia;
- Ritmo não sinusal à avaliação inicial;
- Anormalidades na condução atrioventricular (bloqueio atrioventricular tipos II e III) e interventricular;
- Intervalo PR <120ms ou >230ms;
- Alterações secundárias da repolarização ventricular;
- Frequência cardíaca < 50bpm ou > 110bpm ao ECG inicial;
- Janela ecocardiográfica inadequada;
- Hipertensão pulmonar moderada a grave;
- Disfunção diastólica restritiva;
- Falha no contato com o paciente;
- Recusa do paciente;
- Óbito prévio à data de avaliação clínica inicial.

3.7 Metodologia de Análise dos Dados

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. As variáveis quantitativas foram descritas por meio da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvios-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas calculou-se frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias de dois grupos, utilizou-se o teste t de Student. Em casos de rejeição da suposição de normalidade, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para a comparação de três ou mais grupos, utilizou-se a análise de variância a fator com teste de Bonferroni. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para o estudo das correlações entre variáveis foram utilizados os coeficientes de correlação de Pearson e de Spearman. O modelo de regressão logística foi realizado para a obtenção de fatores prognósticos considerando-se IAH ≥ 5 e ≥ 15 eventos/h. O software utilizado para os cálculos foi o SPSS 17.0 for Windows.

Considerou-se estatisticamente significativos valores de p inferiores a 5%.

4 Resultados

Dos 304 pacientes rastreados, 80 preencheram os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Destes, vinte e um apresentavam IAH < 5 eventos/h (AOS-) e 59 IAH ≥ 5 eventos/h (AOS+). Quarenta e um pacientes apresentavam IAH < 15 eventos/h (AOS ausente/leve) e 39 IAH ≥ 15 eventos/h (AOS moderada/grave). (Figura 15)

Figura 15 - Fluxograma de avaliação para formação dos grupos analisados

FONTE: El Andere T, 2019

Aus. = Ausente; IAH = Índice de Apneia-Hipopneia; Mod. = Moderada.

Os 80 pacientes incluídos para a análise foram divididos pelos dois cortes para diagnóstico de apneia do sono propostos pela *American Academy of Sleep Medicine (AASM)*.²³

Dos pacientes rastreados, duzentos e vinte e quatro foram excluídos pelos fatores apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Pacientes excluídos

Motivo da Exclusão	n	%
Ausência de Contato	30	13,5
Miocardioptia Isquêmica/ IAM/ Revascularização Miocárdica	26	11,7
Participação no estudo ADVENT-HF	24	10,8
Miocardioptia Dilatada	10	4,5
Miocardioptia Chagásica	6	2,7
Miocardioptia Hipertrófica	5	2,2

(continuação)

(conclusão)

Tabela 1 - Pacientes excluídos

Motivo da Exclusão	n	%
Miocardiopatia Hipertensiva	5	2,2
Miocardiopatia Congênita	2	0,9
Fibrilação Atrial Paroxística	12	5,4
Persistente	1	0,4
Permanente	6	2,7
Óbito	11	4,9
Recusa	11	4,9
Denervação Simpática Renal Prévia	9	4,0
Acidente Vascular Cerebral	9	4,0
Antiarrítmicos Classe I e III	8	3,6
Variação de peso >10%	8	3,6
CPAP	7	3,1
BRD	5	2,2
Marcapasso Definitivo	4	1,8
Valvopatia Moderada a Grave	4	1,8
Alteração secundária da repolarização ventricular	4	1,8
Dispneia CF NYHA III	4	1,8
Angina	4	1,8
Doença Renal Crônica Dialítica	4	1,8
Flutter Atrial	2	0,9
BRE	1	0,4
Apneia Central	1	0,4
FC < 50bpm	1	0,4
TOTAL	224	100,0

FONTE: El Andere T, 2019.

BRD: Bloqueio de Ramo Direito; BRE: Bloqueio de Ramo Esquerdo; CF: Classe Funcional (*New York Heart Association*) CPAP: Pressão Positiva Contínua em Vias Aéreas; FC: Frequência Cardíaca; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

Dentre as causas de exclusão, em apenas 13,5% dos pacientes não se conseguiu contato. A elevada taxa de miocardiopatias reflete a gravidade da população submetida à polissonografia na instituição. Pacientes incluídos no estudo ADVENT-HF¹⁰⁶ (que tem como objetivo avaliar os benefícios do uso de servo ventilador adaptativo em portadores de insuficiência cardíaca e apneia do sono) foram excluídos da amostra e corresponderam a 10,8% das causas de exclusão.

Cabe ressaltar a baixa taxa de pacientes tratados com CPAP após a realização do exame polissonográfico (3,1%). Isso reflete a dificuldade do tratamento

de AOS no sistema público de saúde brasileiro e a necessidade de implementação de políticas públicas para esse subgrupo de pacientes.

Dos 80 pacientes incluídos na análise, 48 (60%) eram do sexo feminino. A idade média foi de 60.8 ± 11.1 anos e o IMC médio $31.95 \pm 6,5$ kg/m². Vale ressaltar que o peso dos pacientes no momento da inclusão no estudo foi semelhante ao peso na época da polissonografia - correlação de Pearson positiva ($r = 0,901$; $p < 0.001$).

Cerca de 90% dos pacientes eram portadores de hipertensão arterial sistêmica. A pressão arterial média foi de $139 \pm 22 \times 85 \pm 13$ mmHg. Um total de 61,3% dos indivíduos estudados vinha em uso de três ou mais anti-hipertensivos.

Ao se avaliar o número de anti-hipertensivos no momento da inclusão no estudo e na época da polissonografia, o coeficiente de correlação de Spearman demonstrou uma correlação positiva e significativa entre os dois períodos ($r = 0,896$; $p < 0,001$). Em se tratando de uma população fortemente constituída por hipertensos, esse dado corrobora o fato que os pacientes avaliados mantiveram número semelhante de anti-hipertensivos entre o momento da polissonografia e a inclusão no estudo.

Aproximadamente 37% de indivíduos eram diabéticos e 60% dislipêmicos, O CHA₂DS₂VASc médio foi de 2.13. Quanto ao status funcional, 80% dos pacientes eram assintomáticos, 11.25% apresentavam-se em classe funcional NYHA I e 8.75% em classe II.

As características demográficas dos diferentes grupos estudados estão apresentadas nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Características demográficas dos grupos AOS- e AOS+

Variável	AOS- (n = 21)	AOS+ (n = 59)	p valor
Idade (anos)	$53,71 \pm 14,31$	$63,34 \pm 8,6$	0,008
Sexo Feminino	15 (71,4%)	33 (56%)	0,21
Sexo Masculino	6(28,6%)	26 (44%)	
Peso (kg)	$80,3 \pm 21,07$	$86,8 \pm 17,53$	0,17
IMC (kg/m ²)	$29,6 \pm 5,59$	$32,8 \pm 6,7$	0,059
Classe Funcional – Assintomático	19 (90,5%)	45 (76,3%)	0,28
(NYHA) I	2 (9,52%)	7 (11,9%)	
(NYHA) II	0 (0%)	7 (11,9%)	

(continuação)

(conclusão)

Tabela 2 - Características demográficas dos grupos AOS - e AOS +

Variável	AOS- (n = 21)	AOS+ (n = 59)	p valor
Hipertensão Arterial Sistêmica	18 (85,7%)	55 (93,2%)	0,37
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	141,4 ± 26,9	138,5 ± 20,3	0,06
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	90,2 ± 13,4	84,5 ± 14,7	0,31
Número de Anti-hipertensivos em Uso	2,76 ± 1,7	2,86 ± 1,4	0,71
Tabagismo/ Ex Tabagistas	0 (0%) /8 (38,1%)	3 (5%) /24 (40,7%)	0,74
Escala de Sonolência de Epworth	10,1 ± 5,5	10,1 ± 5,6	0,8
Diabete Melito	4 (19,1%)	26 (44,1%)	0,042
Hipotireoidismo	1 (4,8%)	7 (11,9%)	0,67
Obesidade	11 (52,4%)	35 (59,3%)	0,58
Dislipidemia	9 (42,9%)	51 (86,4%)	<0,001
Doença Renal Crônica	0 (0%)	2 (3,4%)	1
IECA	3 (14,3%)	15 (25,4%)	0,37
BRA	15 (71,4%)	35 (59,3%)	0,32
Betabloqueador	7 (33,3%)	30 (50,9%)	0,16
Bloqueador de Canal de Cálcio	10 (47,6%)	31 (52,5%)	0,69
Estatina	8 (38,1%)	47 (79,7%)	<0,001
Tiazídico	15 (71,4%)	39 (66,1%)	0,65
Antagonista do Receptor Mineralo.	5 (23,8%)	9 (15,3%)	0,5
Diurético de Alça	0 (0%)	2 (3,39%)	1
Diurético	14 (66,7%)	42 (71,2%)	0,69
Hidralazina	1 (4,7%)	0 (0%)	0,26
Clonidina	1 (4,8%)	8 (13,6%)	0,43
AAS	8 (38,1%)	30 (50,8%)	0,798
Antidiabéticos Orais/ Insulina	5 (23,8%)	31 (52,5%)	0,023

FONTE: El Andere T, 2019.

AOS = apneia obstrutiva do sono; AAS = ácido acetilsalicílico; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IMC = Índice de Massa Corpórea; NYHA = *New York Heart Association*; Mineralo. = mineralocorticoide.

Tabela 3 - Características demográficas dos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave

Variável	Ausente/ Leve (n = 41)	Moderada/Grave (n = 39)	p valor
Idade (anos)	58 ± 11,63	63,77 ± 9,93	0,02
Sexo Feminino	28 (68,3%)	20 (51,3%)	0,12

(continuação)

(conclusão)

Tabela 3 - Características demográficas dos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave

Variável	Ausente/ Leve (n = 41)	Moderada/Grave (n = 39)	p valor
Sexo Masculino	13 (31,7%)	19 (48,7%)	
Peso (kg)	83,5 ± 18,48	86,8 ± 18,92	0,42
IMC (kg/m ²)	31,6 ± 6,2	32,3 ± 6,9	0,61
Classe Funcional – Assintomático	36 (87,8%)	28 (71,8%)	0,22
NYHA I	3 (7,3%)	6 (15,4%)	
NYHA II	2 (4,9%)	5 (12,8%)	
Hipertensão Arterial Sistêmica	36 (87,8%)	37 (94,9%)	0,43
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	143,3 ± 24,5	135 ± 18,6	0,093
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	87,8 ± 13,7	82,3 ± 11,8	0,059
Número de Anti-hipertensivos em Uso	2,63 ± 1,7	3,05 ± 1,3	0,26
Tabagismo/ Ex Tabagistas	1 (2,44%)15(36,6%)	2 (5,13%)17 (43,6%)	0,61
Escala de Sonolência de Epworth	9,8 ± 5	10,3 ± 6,0	0,73
Diabete Melito	9 (22%)	21 (53,9%)	0,003
Hipotireoidismo	5 (12,2%)	3 (7,7%)	0,71
Obesidade	24 (58,5%)	22 (56,4%)	0,84
Dislipidemia	26 (63,4%)	34 (87,2%)	0,014
Doença Renal Crônica	2 (4,9%)	0 (0%)	0,49
Estatina	23 (56,1%)	32 (82%)	0,012

FONTE: El Andere T, 2019.

AOS = apneia obstrutiva do sono; IAH = Índice de Apneia-Hipopneia; IMC = Índice de Massa Corpórea; NYHA = *New York Heart Association*.

Pacientes AOS+ apresentaram idade significativamente maior comparado com o grupo AOS- ($p = 0,008$). Quanto às comorbidades cardiovasculares, os pacientes AOS+ apresentaram maiores taxas de diabete melito ($p = 0,042$), dislipidemia ($p < 0,001$), uso de estatinas ($p < 0,001$) e antidiabéticos orais ou insulina ($p = 0,023$).

Da mesma forma, o grupo de pacientes com AOS moderada/grave apresentou maior idade ($p = 0,02$) e maior proporção de diabéticos ($p = 0,003$) e dislipidêmicos ($p = 0,014$), assim como o de uso de estatinas ($p = 0,012$).

A expressividade de anti-hipertensivos foi mantida na população avaliada, ressaltando-se uma mediana de três anti-hipertensivos por indivíduo em todos os subgrupos. Independentemente do ponto de corte utilizado, a pontuação na escala de sonolência de Epworth foi semelhante entre os grupos.

As características polissonográficas nos diferentes grupos estudados estão representadas nas tabelas 4 e 5. Os pacientes com AOS apresentaram valores significativamente maiores de despertares, associados à maior dessaturação tanto na fase REM quanto na fase não REM do sono. Quanto à arquitetura do sono, observou-se duração significativamente maior da fase N1 do sono nos pacientes AOS+ ($p = 0,018$).

Tabela 4 - Características polissonográficas dos grupos AOS - e AOS +

Variável	AOS- (n = 21)	AOS+ (n = 59)	p valor
TTS (min)	317,2 ± 54,1	323,4 ± 50,4	0,6
LatSono (min)	25,3 ± 21,5	21,7 ± 21,9	0,37
LatREM (min)	141,1 ± 105,2	117,5 ± 73	0,58
EfSono (%)	79,6 ± 11,5	79,7 ± 11,7	0,99
N1 (%)	9,3 ± 6,9	14,3 ± 9,4	0,018
N2 (%)	51 ± 8,7	48,6 ± 9,6	0,105
N3 (%)	22,5 ± 8,3	20,2 ± 8,9	0,29
REM (%)	17,3 ± 7,9	16,6 ± 6,9	0,71
Tempo Acordado (min)	57,1 ± 42,4	60,9 ± 39,7	0,53
Índice de Despertares (nº/h)	11,9 ± 7,8	24,8 ± 16,8	<0,001
IAH (nº/h)	2,1 ± 1,6	32,1 ± 25	
SatBasal (%)	96,3 ± 1,6	94,7 ± 2,2	0,003
SatMédia (%)	95,1 ± 1,7	93,4 ± 2,5	0,005
SatMínima (%)	88,3 ± 5,7	75,1 ± 11,1	<0,001
IndDessatREM (nº/h)	13,1 ± 11	47,6 ± 28,2	<0,001
IndDessatNREM (nº/h)	4,1 ± 4,6	32,9 ± 29,7	<0,001
Tempo <90% (min)	1,9 ± 3,8	40,1 ± 64,6	<0,001
Ronco	17 (85%)	45 (86,5%)	1

FONTE: El Andere T, 2019.

AOS = apneia obstrutiva do sono; EfSono = eficiência do sono; IAH = Índice de Apneia-Hipopneia; IndDessatNREM = índice de dessaturação durante o sono não-REM; ÍndDessatREM = índice de dessaturação durante o sono REM; LatREM = latência para o início do sono REM (*Rapid Eye Movement*); LatSono = latência para o início do sono; ; N1 = estágio N1 do sono não-REM; N2 = estágio N2 do sono não-REM; N3 = estágio N3 do sono não-REM; REM = sono REM; SatBasal = saturação de O₂ basal; SatMédia = saturação de O₂ média durante o sono; SatMínima = saturação de O₂ mínima durante o sono; Tempo < 90% = tempo total de Saturação de O₂ < 90% durante o sono; TTS = Tempo total de sono.

Tabela 5 - Características polissonográficas dos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave

Variável	Ausente/ Leve (n = 41)	Moderada/Grave (n = 39)	p valor
TTS (min)	319,8 ± 55,7	323,9 ± 46,5	0,71
LatSono (min)	27,7 ± 26,2	17,4 ± 14,2	0,06
LatREM (min)	17,2 ± 93,7	120 ± 70,2	0,91

(continuação)

(conclusão)

Tabela 5 - Características polissonográficas dos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave

Variável	Ausente/ Leve (n = 41)	Moderada/Grave (n = 39)	p valor
EfSono (%)	79,8 ± 12,2	79,6 ± 11	0,55
N1 (%)	9,4 ± 6,4	16,7 ± 9,9	<0,001
N2 (%)	51,5 ± 8,2	46,9 ± 10	0,028
N3 (%)	22,8 ± 7,4	18,7 ± 9,6	0,033
REM (%)	16,4 ± 7,4	17,2 ± 6,9	0,62
Tempo Acordado (min)	54,1 ± 41,6	65,9 ± 38,2	0,066
Índice de Despertares (nº/h)	13,7 ± 8,2	29,7 ± 18,1	<0,001
IAH (nº/h)	5,7 ± 4,5	43,6 ± 23,3	
SatBasal (%)	95,9 ± 1,5	94,3 ± 2,5	0,001
SatMédia (%)	94,8 ± 1,9	92,8 ± 2,6	<0,001
SatMínima (%)	85,1 ± 6,9	71,6 ± 11,4	<0,001
IndDessatREM (nº/h)	22,8 ± 21,5	55 ± 27	<0,001
IndDessatNREM (nº/h)	7,3 ± 7,4	44,3 ± 30,3	<0,001
Tempo <90% (min)	7 ± 15,7	54,8 ± 74,6	<0,001
Ronco	35 (89,7%)	27 (81,8%)	0,49

FONTE: El Andere T, 2019.

AOS = apneia obstrutiva do sono; EfSono = eficiência do sono; IAH = Índice de Apneia-Hipopneia; IndDessatNREM = índice de dessaturação durante o sono não-REM; ÍndDessatREM = índice de dessaturação durante o sono REM; LatREM = latência para o início do sono REM (*Rapid Eye Movement*); LatSono = latência para o início do sono; ; N1 = estágio N1 do sono não-REM; N2 = estágio N2 do sono não-REM; N3 = estágio N3 do sono não-REM; REM = sono REM; SatBasal = saturação de O₂ basal; SatMédia = saturação de O₂ média durante o sono; SatMínima = saturação de O₂ mínima durante o sono; Tempo < 90% = tempo total de saturação de O₂ < 90% durante o sono; TTS = tempo total de sono.

Pacientes com AOS moderada à grave apresentaram aumento significativo da fase N1 ($p<0,001$), com redução das fases N2 ($p=0,028$) e N3 ($p=0,033$). Não houve diferença quanto à porcentagem de sono REM entre os grupos. Conforme esperado, os dados referentes à dessaturação e despertares foram significativamente maiores no grupo com AOS moderada/grave.

Os resultados eletrocardiográficos são expostos nas tabelas 6 e 7. Cabe ressaltar que não houve diferença estatisticamente significativa na frequência cardíaca média e ciclo de base entre os diferentes grupos, possibilitando adequada comparação dos intervalos medidos no eletrocardiograma entre eles. Não foi observada diferença significativa entre os grupos AOS- e AOS+ quanto aos parâmetros eletrocardiográficos avaliados. Entretanto, observou-se uma tendência à

significância quanto à maior valor de P-ECGAR ($p=0,07$), P-max ($p=0,055$) e P-DII ($p= 0,057$) no grupo AOS+. Apesar de dentro da normalidade para a medida, o intervalo PR foi significativamente maior no grupo AOS+ ($p=0,035$), o que pode ter influenciado os resultados da relação P/PRi.

Tabela 6 - Achados eletrocardiográficos nos grupos AOS- e AOS+

Variável	AOS- (n = 21)	AOS+ (n = 59)	p valor
FC (bpm)	67,6 ± 8,1	67 ± 13,5	0,81
ciclo de base (ms)	891,7 ± 109,5	922,5 ± 166,2	0,34
P- ECGAR (ms)	113,5 ± 9,2	119,2 ± 13,6	0,07
P- Máxima (ms)	121,1 ± 8,7	126,6 ± 14,9	0,055
P- Mínima (ms)	96,5 ± 8,8	96,4 ± 12,8	0,97
P - Dispersão (ms)	25,3 ± 9,4	30,2 ± 12,7	0,1
P- Média (ms)	111,1 ± 8,1	115,1 ± 13	0,11
P - DII (ms)	114,1 ± 11,7	121,7 ± 16,6	0,057
PRi - DII (ms)	162,5 ± 18,8	174,8 ± 23,7	0,035
P/PRi - DII	0,71 ± 0,08	0,7 ± 0,08	0,79
QT V5 (ms)	409,1 ± 26,7	414,6 ± 37,1	0,53
QT DII (ms)	402,6 ± 24,6	413,6 ± 37,3	0,13
QTc DII (ms)	427,5 ± 27,1	433,3 ± 23,5	0,36
Q-Tpico (ms)	320,2 ± 27,6	322,3 ± 36	0,8
J-Tpico (ms)	232 ± 32,6	230,1 ± 34,5	0,83
Tpico-Tfim (ms)	88,7 ± 22,7	92,2 ± 17,9	0,46
Tinício-Tpico (ms)	191,3 ± 34,7	187,2 ± 41,7	0,68
BIA avançado +	1 (4,8%)	10 (16,9%)	0,27
Morris +	2 (9,5%)	11 (18,6%)	0,49

FONTE: El Andere T, 2019.

AOS = apneia obstrutiva do sono; BIA avançado + = bloqueio interatrial avançado presente; ECGAR = eletrocardiograma de alta resolução; FC = frequência cardíaca; J-Tpico = intervalo J - Tpico; Morris + = índice de Morris presente; P = onda P; DII = derivação DII; PRi = intervalo PR; QT = intervalo QT; QTc = intervalo QT corrigido (Bazett); Q -Tpico = Intervalo Q - Tpico; Tpico - Tfim = intervalo Tpico - Tfim; Tinício - Tpico = intervalo Tinício - T pico; V5 = derivação V5.

Tabela 7 - Achados eletrocardiográficos nos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave

Variável	Ausente/ Leve (n = 41)	Moderada/Grave (n = 39)	p valor
FC (bpm)	68,1 ± 10,2	66,2 ± 14,3	0,49
ciclo de base (ms)	893 ± 131,7	936,9 ± 172,1	0,2
P- ECGAR (ms)	115,8 ± 12,6	119,7 ± 12,7	0,17
P- Máxima (ms)	123,1 ± 12,7	127,5 ± 14,7	0,15
P- Mínima (ms)	96,1 ± 12,1	96,7 ± 11,8	0,83

(continuação)

(conclusão)

Tabela 7 - Achados eletrocardiográficos nos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave

Variável	Ausente/ Leve (n = 41)	Moderada/Grave (n = 39)	p valor
P - Dispersão (ms)	27,2 ± 10,9	30,8 ± 13,1	0,18
P- Média (ms)	112,5 ± 11,8	115,6 ± 12,2	0,25
P - DII (ms)	116,9 ± 15,6	122,7 ± 16,7	0,096
PRi - DII (ms)	169,2 ± 21	174,1 ± 25,1	0,34
P/PRi - DII	0,71 ± 0,08	0,7 ± 0,08	0,79
QT V5 (ms)	410 ± 31,1	416,5 ± 38,1	0,4
QT DII (ms)	405,9 ± 29,6	415,7 ± 39	0,2
QTc DII (ms)	431,5 ± 27,1	432,1 ± 21,8	0,91
Q-Tpico (ms)	318,3 ± 30	325,5 ± 37,5	0,34
J-Tpico (ms)	228,9 ± 29,6	232,5 ± 38,1	0,64
Tpico-Tfim (ms)	91,7 ± 21,4	90,9 ± 16,8	0,86
Tinício-Tpico (ms)	189,1 ± 32,7	187,5 ± 46,6	0,85
BIA avançado +	2 (4,9%)	9 (23,1%)	0,018
Morris +	8 (19,5%)	5 (12,8%)	0,41

FONTE: El Andere T, 2019.

AOS = apneia obstrutiva do sono; BIA avançado + = bloqueio interatrial avançado presente; ECGAR = eletrocardiograma de alta resolução; FC = frequência cardíaca; J-Tpico = intervalo J - Tpico; Morris + = índice de Morris presente; P = onda P; DII = derivação DII; PRi = intervalo PR; QT = intervalo QT; QTc = intervalo QT corrigido (Bazett);; Q -Tpico = Intervalo Q - Tpico; Tpico - Tfim = intervalo Tpico - Tfim; Tinício - Tpico = intervalo Tinício - T pico; V5 = derivação V5.

Maior ocorrência de BIA ($p=0,018$) foi observada no grupo AOS moderada/grave em relação ao grupo AOS ausente/leve.

Os achados ecocardiográficos estão expostos nas tabelas 8 e 9. Não houve diferença entre os grupos quanto à fração de ejeção ventricular. Apesar de semelhança quanto à presença e grau de disfunção diastólica ($p = 0,44$), observou-se menores valores de E/A no grupo AOS+ ($p=0,026$). Em relação à avaliação estrutural volumétrica, ambos os grupos apresentavam volumes atriais elevados, não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles.

Tabela 8 - Achados ecocardiográficos estruturais nos grupos AOS - e AOS +

Variável	AOS- (n = 21)	AOS+ (n = 59)	p valor
FEVE (%)	65,4 ± 3,3	65,3 ± 4,2	0,91
PSAP (mmHg)	27,8 ± 7,1	25,7 ± 6,9	0,25
TAPSE (mm)	21,4 ± 3,1	20,9 ± 2,6	0,53
Vol AE Index (2D) (ml/m ²)	34,6 ± 6,5	32,9 ± 8,6	0,39

(continuação)

(conclusão)

Tabela 8 - Achados ecocardiográficos estruturais nos grupos AOS - e AOS +

Variável	AOS- (n = 21)	AOS+ (n = 59)	p valor
E/A	1,09 ± 0,3	0,93 ± 0,3	0,026
E/E'	8,5 ± 2,6	9,6 ± 2,4	0,07
E' Septal (cm/s)	8,1 ± 2,4	7,2 ± 1,6	0,14
E' Lateral (cm/s)	10,8 ± 3,8	9,5 ± 2,6	0,14
Disf Diast: Normal	16 (76,2%)	42 (72,4%)	0,44
Grau I	0 (0%)	5 (8,2%)	
Grau II	5 (23,8%)	11 (19%)	

FONTE: El Andere T, 2019.

A = velocidade do fluxo transmitral durante a contração atrial; AOS = apneia obstrutiva do sono; Disf Diast. = disfunção diastólica; E = velocidade do fluxo transmitral durante enchimento rápido ventricular; E' = velocidade de deslocamento do anel mitral (*Doppler tecidual*); FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP = pressão sistólica de artéria pulmonar; TAPSE = excursão sistólica do plano anular tricuspídeo; Vol AE index (2D) = volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea em ecocardiograma bidimensional.

Tabela 9 - Achados ecocardiográficos funcionais nos grupos AOS- e AOS+

Variável	AOS- (n = 21)	AOS+ (n = 59)	p valor
VolAE Max (mL)	59,2 ± 13,7	56,8 ± 17,7	0,57
VolAE Min (mL)	27,7 ± 7,9	26,5 ± 10	0,63
VolAE PreA (mL)	39,2 ± 9,6	40,6 ± 14,4	0,61
FETAE (%)	53,2 ± 7,6	52,9 ± 9,6	0,92
FEPAE (%)	33,4 ± 7,6	28,9 ± 8,6	0,038
FEAAE (%)	45,7 ± 29	56,1 ± 31,9	0,19
VETAE (mL)	31,5 ± 8,7	29,9 ± 10,7	0,54
VEPAE (mL)	19,8 ± 7,6	16,6 ± 6,4	0,064
VEAAE (mL)	11,7 ± 5,8	14,1 ± 7,8	0,19
Strain Reservatório (SAEs) (%)	31,7 ± 9,6	29,3 ± 8,3	0,26
Strain Conduto (SAE _E) (%)	16,2 ± 7,4	13,1 ± 5,9	0,058
Strain Contração (SAE _A) (%)	15,6 ± 5,3	16 ± 5,2	0,74

FONTE: El Andere T, 2019.

AOS = apneia obstrutiva do sono; FEAAE = fração de esvaziamento ativo do átrio esquerdo; FEPAE = fração de esvaziamento passivo do átrio esquerdo; FETAE = fração de esvaziamento total do átrio esquerdo; Max = máximo; Min = mínimo; PreA = volume atrial precedendo a contração atrial; VEAAE = volume de esvaziamento ativo do átrio esquerdo; VEPAE = volume de esvaziamento passivo do átrio esquerdo; VETAE = volume de esvaziamento total do átrio esquerdo; Vol AE = volume átrio esquerdo.

Já em relação à avaliação funcional volumétrica da cavidade, o FEPAE foi significativamente menor em pacientes AOS+ em relação aos pacientes AOS- (p = 0,038). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à avaliação do

strain atrial, mas uma tendência à significância quanto ao *strain* de conduto ($p=0,058$).

Os dados ecocardiográficos de acordo com a severidade da AOS são expostos nas tabelas 10 e 11. Não se observou diferenças entre os grupos quanto às características ecocardiográficas basais.

Tabela 10 - Achados ecocardiográficos estruturais nos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave

Variável	Ausente/ Leve (n = 41)	Moderada/Grave (n = 39)	p valor
FEVE (%)	65,5 ± 4,1	65,1 ± 3,8	0,67
PSAP (mmHg)	26,5 ± 6,2	26 ± 7,7	0,75
TAPSE (mm)	21 ± 2,6	21,1 ± 2,9	0,83
Vol AE Index (2D) (ml/m ²)	33,4 ± 7,8	33,3 ± 8,4	0,97
E/A	1,02 ± 0,3	0,91 ± 0,3	0,095
E/E'	9,2 ± 2,6	9,5 ± 2,4	0,6
E' Septal (cm/s)	7,6 ± 2,1	7,3 ± 1,6	0,48
E' Lateral (cm/s)	9,9 ± 3,2	9,8 ± 2,8	0,94
Disf Diast: Normal	32 (78,1%)	26 (68,4%)	0,66
Grau I	2 (4,9%)	3 (7,9%)	
Grau II	7 (17,1%)	9 (23,7%)	

FONTE: El Andere T, 2019.

A = velocidade do fluxo transmitral durante a contração atrial; AOS = apneia obstrutiva do sono; Disf Diast. = disfunção diastólica; E = velocidade do fluxo transmitral durante enchimento rápido ventricular; E' = velocidade de deslocamento do anel mitral (*Doppler tecidual*); FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP = pressão sistólica de artéria pulmonar; TAPSE = excursão sistólica do plano anular tricuspídeo; Vol AE index (2D) = volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea em ecocardiograma bidimensional.

Tabela 11 - Achados ecocardiográficos funcionais nos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave

Variável	Ausente/ Leve (n = 41)	Moderada/Grave (n = 39)	p valor
VolAE Max (mL)	58,1 ± 16,9	56,6 ± 16,6	0,69
VolAE Min (mL)	27,2 ± 9,8	26,3 ± 9,2	0,66
VolAE PreA (mL)	39,4 ± 13,4	41,1 ± 13,3	0,56
FETAE (%)	52,8 ± 9	53,3 ± 9,3	0,83
FEPAE (%)	32,4 ± 8	27,7 ± 8,4	0,012
FEAAE (%)	47,5 ± 29,3	59,6 ± 32,5	0,083
VETAE (mL)	30,9 ± 10,5	29,8 ± 9,9	0,64
VEPAE (mL)	18,9 ± 7,1	16 ± 6,3	0,06
VEAAE (mL)	12,2 ± 7,2	14,8 ± 7,5	0,11
Strain Reservatório (SAEs) (%)	29,8 ± 8,7	30 ± 8,7	0,95

(continuação)

(conclusão)

Tabela 11 - Achados ecocardiográficos funcionais nos grupos AOS ausente/leve e AOS moderada/grave

Variável	Ausente/ Leve (n = 41)	Moderada/Grave (n = 39)	p valor
Strain Conduto (SAE _E) (%)	14,4 ± 6,4	13,4 ± 6,5	0,5
Strain Contração (SAE _A) (%)	15,5 ± 4,9	16,4 ± 5,5	0,41

FONTE: El Andere T, 2019.

AOS = apneia obstrutiva do sono; FEAAE = fração de esvaziamento ativo do átrio esquerdo; FEPAE = fração de esvaziamento passivo do átrio esquerdo; FETAE = fração de esvaziamento total do átrio esquerdo; Max = máximo; Min = mínimo; PreA = volume atrial precedendo a contração atrial; VEAAE = volume de esvaziamento ativo do átrio esquerdo; VEPAE = volume de esvaziamento passivo do átrio esquerdo; VETAE = volume de esvaziamento total do átrio esquerdo; Vol AE = volume átrio esquerdo.

Em relação aos dados que refletem o remodelamento funcional atrial, observou-se menor FEPAE ($p=0,012$) no grupo AOS moderada/grave.

A análise de regressão logística multivariada está representada nas tabelas 12 e 13. A chance de IAH ≥ 5 reduziu 0,91 vezes a cada aumento de unidade (%) de SAE_E [$p = 0,025$; IC 95%: (0.83 -0.99)]. Já a chance de IAH ≥ 15 reduziu 0,93 vezes a cada aumento de unidade (%) de medida da FEPAE [$p = 0,015$; IC 95%: (0.87 – 0.99)]. A relação inversa entre probabilidade de AOS e valores de SAE_E e FEPAE reforçam a relação existente entre AOS, pior função diastólica ventricular e piora de parâmetros que refletem a fase de conduto do ciclo atrial.

Tabela 12 – Análise de regressão logística multivariável – corte: IAH = 5 eventos/h

Parâmetro	Coef.	Erro-padrão	p	Odds Ratio	IC a 95%
Strain de conduto (SAE _E)	-0,10	0,04	0,025	0,91	(0,83; 0,99)

FONTE: El Andere T, 2019.

Coef = coeficiente; IC = intervalo de confiança;

Tabela 13 - Análise de regressão logística multivariável – corte: IAH = 15 eventos/h

Parâmetro	Coef.	Erro-padrão	p	Odds Ratio	IC a 95%
FEPAE	-0,07	0,03	0,015	0,93	(0,87; 0,99)

FONTE: El Andere T, 2019.

Coef = coeficiente; IC = intervalo de confiança;

Trinta e oito pacientes apresentaram saturação mínima inferior a 80% e 12 tinham saturação mínima superior a 90%. Dez pacientes tinham SpO₂ < 90% por

tempo inferior a um minuto e 12 por tempo superior a 60 minutos. O fluxograma de avaliação quanto aos grupos de exposição à dessaturação é exposto na Figura 16.

Figura 16 - Fluxograma de avaliação dos grupos de dessaturação

FONTE: El Andere T, 2019.

(1) Houve ausência desse dado em um paciente.

Quando os grupos foram divididos quanto à magnitude da dessaturação, observou-se maior duração da onda P no grupo < 80% - teste de Bonferroni com diferença de 0,02 entre os grupos <80% e 80-90%, sem diferença estatística quanto à P máxima nas demais associações. A P-med se comportou da mesma forma (p valor de 0,04 dado pela diferença significativa entre os grupos previamente citados, não havendo diferença nas demais associações).

Observou-se, também, diferença significativa em relação aos valores de dispersão da onda P e a P-DII ao avaliar-se a interação entre o conjunto dos grupos ($p = 0,036$ e $0,049$, respectivamente), entretanto, sem diferença entre os grupos isoladamente. Apesar de não estatisticamente significativo, houve maior prevalência de bloqueio interatrial no grupo $SpO_2 < 80\%$. O impacto da magnitude da dessaturação (saturação mínima) nas variáveis eletrocardiográficas é apresentado na Tabela 14.

Tabela 14 - Achados eletrocardiográficos de acordo com a magnitude da dessaturação (saturação mínima)

Variável	≥90% (n = 12)	80-90% (n= 30)	<80% (n = 38)	p valor
FC (bpm)	65,7 ± 8,5	66,7 ± 11,3	68 ± 14,1	0,82
ciclo de base (ms)	916,8 ± 121,9	919 ± 152	910,1 ± 166,3	0,97

(continuação)

(conclusão)

Tabela 14 - Achados eletrocardiográficos de acordo com a magnitude da dessaturação (saturação mínima)

Variável	≥90% (n = 12)	80-90% (n= 30)	<80% (n = 38)	p valor
P- ECGAR (ms)	116,9 ± 9,2	113,8 ± 12,3	121,1 ± 12,8	0,06
P- Máxima (ms)	124,6 ± 6,6	120,3 ± 11,5	129,3 ± 15,8	0,024
P- Mínima (ms)	99,3 ± 8,6	94,8 ± 11,3	96,8 ± 13,1	0,51
P - Dispersão (ms)	25,3 ± 9,6	25,8 ± 10	32,6 ± 13,4	0,036
P- Média (ms)	113,5 ± 6,4	110 ± 10,4	117,4 ± 13,7	0,04
P - DII (ms)	117,6 ± 10,5	115 ± 12,8	124,2 ± 18,2	0,049
PRi - DII (ms)	168,6 ± 14,3	166,5 ± 23	176,4 ± 24,8	0,19
P/PRi - DII	0,7 ± 0,09	0,7 ± 0,07	0,71 ± 0,09	0,82
QT V5 (ms)	404,4 ± 27,3	415,4 ± 33,8	414,2 ± 37,5	0,63
QT DII (ms)	403 ± 26,8	408,7 ± 32,8	414,7 ± 38,3	0,55
QTc DII (ms)	421,2 ± 19	428,6 ± 26,7	437,4 ± 23	0,1
Q-Tpico (ms)	317,3 ± 28,9	325,1 ± 32,7	320,6 ± 36,6	0,76
J-Tpico (ms)	232 ± 29,9	234,4 ± 37	227,2 ± 32,9	0,68
Tpico-Tfim (ms)	84,5 ± 11,7	89,8 ± 20	94,6 ± 20	0,24
Tinício-Tpico (ms)	189,5 ± 37	194,3 ± 35,8	183,2 ± 43,8	0,52
BIA avançado +	0 (0%)	2 (6,7%)	9 (23,7%)	0,05
Morris +	0 (0%)	7 (23,3%)	6 (15,8%)	0,22

FONTE: El Andere T, 2019.

BIA avançado + = bloqueio interatrial avançado presente; ECGAR = eletrocardiograma de alta resolução; FC = frequência cardíaca; J-Tpico = intervalo J - Tpico; Morris + = índice de Morris presente; P = onda P; DII = derivação DII; PRi = intervalo PR; QT = intervalo QT; QTc = intervalo QT corrigido (Bazett); Q -Tpico = Intervalo Q - Tpico; Tpico - Tfim = intervalo Tpico - Tfim; Tinício - Tpico = intervalo Tinício - T pico; V5 = derivação V5.

Quanto ao impacto da hipoxemia nas variáveis ecocardiográficas (Tabela 15), notou-se semelhança entre os grupos em relação à função ventricular e volume atrial esquerdo. Apesar de dentro da faixa de normalidade, menores valores de TAPSE foram encontrados no grupo com saturação mínima entre 80-90% comparado com SpO2 > 90% (p = 0,035). Da mesma forma, todos os pacientes com saturação mínima superior a 90% tinham função diastólica normal. Já disfunção diastólica foi observada em cerca de 26% e 35% dos pacientes dos grupos com saturação mínima entre 80-90% e <80%, respectivamente (p = 0,036).

Tabela 15 - Achados ecocardiográficos estruturais de acordo com a magnitude da dessaturação (saturação mínima)

Variável	≥90% (n = 12)	80-90% (n= 30)	<80% (n = 38)	p valor
FEVE (%)	65,5 ± 4,5	65,5 ± 4	65,1 ± 3,9	0,9
PSAP (mmHg)	25,7 ± 4,1	27,7 ± 7,1	25,3 ± 7,5	0,81

(continuação)

(conclusão)

Tabela 15 - Achados ecocardiográficos estruturais de acordo com a magnitude da dessaturação (saturação mínima)

Variável	≥90% (n = 12)	80-90% (n= 30)	<80% (n = 38)	p valor
TAPSE (mm)	22,9 ± 2,3	20,7 ± 2,8	20,8 ± 2,6	0,035
Vol AE Index (2D) (ml/m ²)	33,4 ± 4,2	33,1 ± 7,9	33,5 ± 9,2	0,98
E/A	1,18 ± 0,3	0,92 ± 0,26	0,93 ± 0,27	0,017
E/E'	8 ± 1,8	9,1 ± 2,5	9,9 ± 2,5	0,059
E' Septal (cm/s)	8,4 ± 2,2	7 ± 1,8	7,4 ± 1,8	0,08
E' Lateral (cm/s)	11,8 ± 4,2	9,4 ± 2,3	9,5 ± 2,8	0,039
Disf Diastólica: Normal	12 (100%)	22 (73,3%)	24 (64,9%)	0,036
Grau I	0 (0%)	0 (0%)	5 (13,5%)	
Grau II	0 (0%)	8 (26,7%)	8 (21,6%)	

FONTE: El Andere T, 2019.

A = velocidade do fluxo transmitral durante a contração atrial; Disf Diast. = disfunção diastólica; E = velocidade do fluxo transmitral durante enchimento rápido ventricular; E' = velocidade de deslocamento do anel mitral (*Doppler* tecidual); FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP = pressão sistólica de artéria pulmonar; TAPSE = excursão sistólica do plano anular tricuspídeo; Vol AE index (2D) = volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea em ecocardiograma bidimensional.

Quanto aos resultados ecocardiográficos referentes à função atrial (Tabela 16), não houve diferenças quanto ao tamanho da cavidade atrial e em nenhum dos volumes ou frações do ciclo atrial entre os grupos. Entretanto, o *strain* atrial na fase de conduto foi significativamente menor nos grupos SpO₂ <80% e 80 – 90% quando comparados com o grupo >90% (p = 0,023 e 0,034, respectivamente) e sem diferença entre ambos (p = 1,0). Não houve diferenças de *strain* nas demais fases do ciclo atrial.

Tabela 16 - Achados ecocardiográficos funcionais de acordo com a magnitude da dessaturação (saturação mínima)

Variável	≥90% (n = 12)	80-90% (n= 30)	<80% (n = 38)	p valor
VolAE Max (mL)	56,4 ± 9,3	57,5 ± 15,7	57,6 ± 19,4	0,97
VolAE Min (mL)	25,3 ± 4,4	26,6 ± 8,4	27,4 ± 11,4	0,81
VolAE PreA (mL)	36,8 ± 7	40,2 ± 11,8	41,4 ± 15,7	0,57
FETAE (%)	54,6 ± 7,3	53,4 ± 8,1	52,3 ± 10,4	0,72
FEPAE (%)	34,6 ± 7	30,1 ± 7,5	28,7 ± 9,3	0,103
FEAAE (%)	47,5 ± 31,5	53,9 ± 28,8	54,9 ± 33,7	0,77
VETAE (mL)	31,1 ± 7,7	30,6 ± 9,9	30 ± 11,2	0,94
VEPAE (mL)	19,4 ± 5,7	17,7 ± 7	16,7 ± 7,1	0,5
VEAAE (mL)	11,7 ± 6,9	13,5 ± 7	14 ± 8	0,63
Strain Reservatório (SAEs) (%)	34,6 ± 7,6	29 ± 8,3	29,1 ± 9	0,82

(continuação)

(conclusão)

Tabela 16 - Achados ecocardiográficos funcionais de acordo com a magnitude da dessaturação (saturação mínima)

Variável	≥90% (n = 12)	80-90% (n= 30)	<80% (n = 38)	p valor
Strain Conduto (SAE _E) (%)	18,6 ± 7,2	13,1 ± 5,2	13 ± 6,6	0,02
Strain Contração (SAE _A) (%)	403 ± 26,8	408,7 ± 32,8	414,7 ± 38,3	0,55

FONTE: El Andere T, 2019.

FEAAE = fração de esvaziamento ativo do átrio esquerdo; FEPAE = fração de esvaziamento passivo do átrio esquerdo; FETAE = fração de esvaziamento total do átrio esquerdo; Max = máximo; Min = mínimo; PreA = volume atrial precedendo a contração atrial; VEAEE = volume de esvaziamento ativo do átrio esquerdo; VEPAE = volume de esvaziamento passivo do átrio esquerdo; VETAE = volume de esvaziamento total do átrio esquerdo; Vol AE = volume átrio esquerdo.

Relação direta foi observada entre o grau de saturação mínima e gravidade da AOS. Entretanto, cabe ressaltar que a exposição à hipoxemia não respeitou a divisão de gravidade de AOS conforme o IAH, com graus leves a mais intensos de hipoxemia atravessando os grupos balizados conforme o IAH. (Gráfico 1)

Gráfico 1 - Magnitude de dessaturação de acordo com IAH

FONTE: El Andere T, 2019.

AOS = apneia obstrutiva do sono; IAH = Índice de Apneia-hipopneia (eventos/h).

O impacto do tempo de SpO₂ < 90% nos resultados eletrocardiográficos está representado na Tabela 17. Aumento progressivo e significativo (p= 0,047) da duração da onda P no ECGAR foi observado de acordo com o aumento no tempo de exposição à dessaturação.

Tabela 17 - Achados eletrocardiográficos de acordo com o tempo de dessaturação <90%

Variável	< 1min (n = 10)	1 - 10 min (n = 33)	10 - 60 min (n = 24)	> 60min (n = 12)	p valor
FC (bpm)	63,5 ± 6,7	67,5 ± 11,3	64,9 ± 10,2	75,2 ± 18,4	0,073
Ciclo de base (ms)	943,2 ± 111,3	906,6 ± 146,2	941,4 ± 144,3	834,3 ± 190	0,2
P- ECGAR (ms)	114,1 ± 11,5	115,6 ± 10,3	119,6 ± 14	125,8 ± 10,3	0,047
P- Máxima (ms)	122,8 ± 6,7	120,3 ± 11,2	127,7 ± 14,3	136,3 ± 17,4	0,003
P- Mínima (ms)	96,5 ± 7,9	94,6 ± 12	95,8 ± 12,3	102,8 ± 13	0,23
P - Dispersão (ms)	26,3 ± 8,8	25,8 ± 10,2	32,3 ± 13,2	33,6 ± 14,9	0,09
P- Média (ms)	111,3 ± 11,8	110,3 ± 10,1	116,2 ± 12,7	123,2 ± 14,5	0,007
P - DII (ms)	114,6 ± 10,5	115 ± 13,7	121 ± 15,3	135,3 ± 17,2	0,001
PRi - DII (ms)	168,8 ± 15,5	166,8 ± 23,2	175,7 ± 23,6	180,8 ± 25	0,23
P/PRi - DII	0,68 ± 0,1	0,7 ± 0,08	0,70 ± 0,08	0,75 ± 0,07	0,145
QT V5 (ms)	405,5 ± 34,3	415,5 ± 31,5	418,5 ± 36,6	399,8 ± 39,3	0,39
QT DII (ms)	402,7 ± 33	410,9 ± 33,1	417,7 ± 33,1	400,8 ± 40	0,5
QTc DII (ms)	413,3 ± 22	433,7 ± 26,3	431,7 ± 21,7	442,9 ± 20	0,047
Q-Tpico (ms)	315,6 ± 28,2	323,1 ± 29,5	329,3 ± 41,2	306,8 ± 32,3	0,28
J-Tpico (ms)	228,3 ± 22,3	235,4 ± 36,8	231,4 ± 33,4	215,4 ± 33,7	0,37
Tpico-Tfim (ms)	85,8 ± 15	92,2 ± 21,2	91 ± 18,3	92,9 ± 19,9	0,81
Tinício-Tpico (ms)	184,5 ± 31,8	197,9 ± 33,5	192,2 ± 47,4	161 ± 36,2	0,045
BIA avançado	0 (0%)	1 (3%)	6 (25%)	4 (33%)	0,073
Morris +	0 (0%)	7 (21,2%)	3 (12,5%)	3 (25%)	0,36

FONTE: El Andere T, 2019.

BIA avançado + = bloqueio interatrial avançado presente; ECGAR = eletrocardiograma de alta resolução; FC = frequência cardíaca; J-Tpico = intervalo J - Tpico; Morris + = índice de Morris presente; P = onda P; DII = derivação DII; PRi = intervalo PR; QT = intervalo QT; QTc = intervalo QT corrigido (Bazett); Q -Tpico = Intervalo Q-Tpico; Tpico-Tfim = intervalo Tpico-Tfim; Tinício-Tpico = intervalo Tinício-Tpico; V5 = derivação V5.

A duração das ondas P-max e P-med diferiu entre os grupos (p = 0,003 e p = 0,007, respectivamente). Em ambas as variáveis, a diferença foi norteadada pela relação entre os grupos com dessaturação >60 minutos e 1 – 10 minutos (p = 0,003 e 0,006, respectivamente).

A P-DII foi progressivamente e significativamente maior conforme a duração da hipoxemia (SpO₂ < 90%) (p=0,001). Todos os grupos apresentaram diferença significativa em relação ao grupo SpO₂ < 90% por mais de 60minutos (<1 min: p = 0,007; 1 – 10 min: p < 0,001; 10 – 60 min: p = 0,038).

Da mesma forma, o QTc DII foi maior no grupo com hipoxemia > 60 minutos comparado com o grupo < 1 minuto (p = 0,035), não havendo diferença entre os

demais grupos. O Tinício-Tpico também foi menor no grupo com hipoxemia > 60 minutos comparado com o grupo 1 – 10 minutos ($p = 0,034$).

Por fim, o impacto da hipoxemia sob os achados ecocardiográficos está representado nas tabelas 18 e 19. Diferença foi observada nos componentes de disfunção diastólica, mais prevalente no grupo com maior exposição à dessaturação. O E' septal foi significativamente menor no grupo 10-60 minutos em relação ao grupo < 1 minuto ($p = 0,009$). Da mesma forma, o E' lateral foi significativamente maior no grupo <1 minuto comparado com os grupos 1 - 10 minutos ($p = 0,010$) e 10 – 60 minutos ($p = 0,003$).

Em relação às variáveis estruturais e funcionais do átrio esquerdo, não se observou diferença significativa entre os grupos quanto aos volumes e frações nas diferentes fases do ciclo atrial. Entretanto, o SAE_E foi significativamente maior no grupo < 1 minuto em relação aos grupos 1 – 10 minutos ($p = 0,036$) e 10 – 60 minutos ($p = 0,01$), respectivamente.

Tabela 18 - Achados ecocardiográficos estruturais de acordo com o tempo de dessaturação <90%

Variável	< 1 min (n = 10)	1 - 10 min (n = 33)	10 - 60 min (n = 24)	>60 min (n = 12)	p valor
FEVE (%)	65,3 ± 5,2	65,7 ± 3,4	65,5 ± 4,8	63,8 ± 2	0,59
PSAP (mmHg)	24,7 ± 4,9	26,5 ± 6,8	26,2 ± 7,4	27 ± 8,9	0,89
TAPSE (mm)	22,4 ± 2,8	20,8 ± 2,9	20,8 ± 2	21,2 ± 3,3	0,41
Vol AE Index (2D) (ml/m ²)	33,3 ± 5	31,2 ± 6,9	35,7 ± 9,5	34,5 ± 9,7	0,21
E/A	1,15 ± 0,32	0,97 ± 0,26	0,91 ± 0,27	0,89 ± 0,27	0,096
E/E'	7,6 ± 2,1	9,2 ± 2,2	10 ± 2,9	10,1 ± 1,8	0,055
E' Septal (cm/s)	9 ± 2	7,3 ± 1,8	6,8 ± 1,8	7,6 ± 1,3	0,015
E' Lateral (cm/s)	12,7 ± 4,2	9,5 ± 2	8,9 ± 3,3	10,1 ± 1,5	0,004
Disf Diastólica: Normal	10 (100%)	26 (78,8%)	13 (54,2%)	8 (72,7%)	0,099
Grau I	0 (0%)	1 (3%)	4 (16,7%)	0 (0%)	
Grau II	0 (0%)	6 (18,2%)	7 (29,2%)	3 (27,3%)	

FONTE: El Andere T, 2019.

A = velocidade do fluxo transmitral durante a contração atrial; Disf Diast. = disfunção diastólica; E = velocidade do fluxo transmitral durante enchimento rápido ventricular; E' = velocidade de deslocamento do anel mitral (*Doppler* tecidual); FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP = pressão sistólica de artéria pulmonar; TAPSE = excursão sistólica do plano anular tricuspídeo; Vol AE index (2D) = volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea em ecocardiograma bidimensional.

Tabela 19 - Achados ecocardiográficos funcionais de acordo com o tempo de dessaturação <90%

Variável	< 1min (n= 10)	1 - 10min (n= 33)	10 - 60min (n= 24)	>60min (n= 24)	p valor
VolAE Max (mL)	58,4 ± 10,7	53,7 ± 15,2	59,9 ± 19,6	61,1 ± 19	0,43
VolAE Min (mL)	27,4 ± 7,2	24,1 ± 7,2	29,4 ± 11,9	28,6 ± 10,7	0,18
VolAE PreA (mL)	40,3 ± 10	36 ± 11,1	43,5 ± 14,9	45,2 ± 15,9	0,092
FETAE (%)	53 ± 8,6	54,7 ± 7,4	50,2 ± 12,3	53,8 ± 5,4	0,31
FEPAE (%)	31,3 ± 7	32,9 ± 8,6	27,2 ± 8,8	27,3 ± 7,2	0,05
FEAAE (%)	50,6 ± 33	51,8 ± 31,3	53,2 ± 35,4	59,3 ± 24,8	0,9
VETAE (mL)	31 ± 7,8	29,6 ± 9,8	29,7 ± 12,1	32,5 ± 9,4	0,83
VEPAE (mL)	17,8 ± 5	18 ± 7,4	16,9 ± 7,9	16,8 ± 4,9	0,92
VEAAE (mL)	13,2 ± 7,2	11,9 ± 7,2	14,1 ± 7,9	16,6 ± 7,1	0,29
Strain Reservatório (SAEs) (%)	36,1 ± 7,8	28,8 ± 9,4	28,9 ± 6,5	29,5 ± 9,8	0,11
Strain Conduto (SAE _E) (%)	19,7 ± 6,2	13,4 ± 6,4	12,1 ± 5,7	14,1 ± 6,7	0,015
Strain Contração (SAE _A) (%)	16,2 ± 4,9	15,4 ± 5,5	16,6 ± 4,8	15,4 ± 5,8	0,85

FONTE: El Andere T, 2019.

FEAAE = fração de esvaziamento ativo do átrio esquerdo; FEPAE = fração de esvaziamento passivo do átrio esquerdo; FETAE = fração de esvaziamento total do átrio esquerdo; Max = máximo; Min = mínimo; PreA = volume atrial precedendo a contração atrial; VEAAE = volume de esvaziamento ativo do átrio esquerdo; VEPAE = volume de esvaziamento passivo do átrio esquerdo; VETAE = volume de esvaziamento total do átrio esquerdo; Vol AE = volume átrio esquerdo.

A relação entre a duração de hipoxemia e a gravidade de AOS está apresentada no Gráfico 2 e a relação entre os grupos de saturação mínima e duração de SpO₂ <90% expostos no Gráfico 3.

Gráfico 2 - Duração da hipoxemia e a gravidade de AOS

FONTE: El Andere T, 2019.

AOS = apneia obstrutiva do sono; IAH = Índice de Apneia-hipopneia (eventos/h).

Gráfico 3 - Relação entre diferentes grupos de magnitude e duração de dessaturação

FONTE: El Andere T, 2019.

SpO2 = saturação de oxigênio; O2 = oxigênio.

5 Discussão

O remodelamento atrial exerce papel fundamental no desencadeamento e perpetuação de FA. Esse estudo demonstrou, com a utilização do eletrocardiograma e ecocardiograma, que pacientes com apneia do sono apresentam alterações elétricas e funcionais atriais, sugerindo serem associadas à maior predisposição à FA nessa população.

Pela análise univariada comparativa entre os diferentes grupos, utilizando-se do ponto de corte IAH = 5 eventos/h, nota-se a diferença de idade entre os grupos. Sabe-se que a AOS tende a ser mais prevalente conforme o incremento de faixa etária, justificando tal achado. Apesar de não estatisticamente significativo, o IMC foi maior no grupo AOS+ ($p=0,059$), o que corrobora com os achados de correlação direta entre valor de IMC e IAH observada em outros estudos. Também não se observou diferença quanto à ocorrência de hipertensão arterial entre os grupos, mas ressalta-se a sua elevada prevalência assim como o elevado número de anti-hipertensivos tanto no grupo AOS + como no grupo controle. Cabe ressaltar que a polissonografia é indicada na investigação de hipertensão secundária devido à maior prevalência de hipertensos e hipertensos resistentes dentre os portadores de AOS.

No grupo AOS+ também se observou maior prevalência de diabetes e dislipidemia indicando que essa população exibe um pior perfil metabólico em comparação aos pacientes do grupo controle. Além disso reforça a observação desses achados num contingente maior de pacientes obesos.

Em relação aos achados polissonográficos, pacientes com AOS moderada/ grave apresentaram menores taxas de saturação, maior índice de dessaturação e maior número de despertares em relação aos grupos controle e AOS leve. Quanto à arquitetura do sono, deve-se destacar que a fase N1 corresponde à fase de transição entre vigília e sono, sendo tipicamente um estágio que ocorre após despertares ou movimentos corporais. Portadores de AOS são sujeitos a despertares recorrentes e superficialização do sono. Nesse estudo ficou claramente demonstrado que houve maior taxa de fase N1 do sono no grupo AOS+ comparado ao grupo sem AOS. Pacientes com AOS moderada/ grave apresentaram redução significativa das fases N2 e N3. No presente estudo, não se demonstrou relação entre IAH e a presença de ronco, o que corrobora a baixa especificidade do ronco para o diagnóstico de AOS, ocorrendo tanto em pacientes com AOS como sem AOS.

Os dados referentes à saturação em ambos os grupos refletem a correlação direta entre número de eventos apneicos e maior intensidade de exposição à hipoxemia.

5.1 AOS e achados eletrocardiográficos

Ao eletrocardiograma os resultados obtidos demonstraram uma tendência à significância estatística em relação às variáveis relacionadas à duração da onda P, particularmente P-ECGAR, P-max e P-DII nos pacientes com AOS. No grupo com AOS moderada/ grave houve maior número de pacientes que expressavam BIA no eletrocardiograma, compatível com os dados publicados por Baranchuk et al.¹⁰⁷

A representação eletrocardiográfica do remodelamento elétrico atrial em portadores de AOS foi avaliada inicialmente em 2009 por Can et al.¹⁰⁸ que demonstraram duração e dispersão da onda P significativamente maiores quando comparados ao grupo controle. Ambos os fatores apresentaram correlação direta com a gravidade do distúrbio respiratório. Posteriormente, Baranchuk et al.¹⁰⁷ avaliaram 180 pacientes consecutivos encaminhados ao estudo polissonográfico quanto à presença de bloqueio interatrial, definido como duração de P ≥ 120 ms. Os pacientes foram divididos em portadores de AOS moderada a grave e AOS leve ou ausência da mesma de acordo com o IAH. A presença de bloqueio interatrial foi mais prevalente no primeiro grupo (34,7% vs 0%, $P < 0.001$), havendo correlação direta conforme a gravidade da AOS.

Em um estudo que teve como objetivo avaliar os efeitos da terapia com CPAP sobre a onda P analisada pelo eletrocardiograma de alta resolução em pacientes portadores de AOS, Maeno et al.¹⁰⁹ demonstraram redução significativa na duração dessa onda após um mês de tratamento com o dispositivo em relação ao grupo controle, representado por indivíduos portadores de AOS sem tratamento. Entretanto, no único estudo randomizado publicado até a presente data, o uso de CPAP não gerou efeito relevante em variáveis eletrocardiográficas preditoras de FA ao longo de seis meses de seguimento.¹¹⁰

5.2 AOS e achados ecocardiográficos

Quanto aos dados ecocardiográficos, os grupos foram homogêneos quanto à função ventricular. Os achados referentes à função diastólica apontam para uma tendência à pior função nos pacientes com AOS, entretanto, ressalta-se a presença não desprezível de disfunção diastólica tipo II e o elevado volume atrial indexado pela superfície corpórea nos pacientes sem AOS ou em portadores de AOS leve.

A avaliação estrutural e funcional do átrio esquerdo revelou uma tendência à pior função atrial na fase de conduto, novamente refletindo a pior função de relaxamento ventricular presente nos pacientes com AOS. Em se tratando de AOS e remodelamento estrutural da cavidade atrial, Dimitri et al., utilizando técnicas de mapeamento eletroanatômico, reportaram que portadores de AOS moderada a grave apresentam átrios significativamente maiores quando comparado com aqueles com AOS leve ou sem a doença.¹¹¹

Altekin et al.¹¹² avaliaram a função atrial em 58 pacientes portadores de AOS. Quanto à análise volumétrica, os autores demonstraram valores progressivamente maiores de VolmaxAE, VolPreAAE e VolminAE conforme a gravidade da AOS. Pacientes com AOS grave apresentaram ainda menores valores de FETAE, FEPAE e FEAAE em relação aos demais grupos. O *strain* foi realizado nas três fases do ciclo atrial e demonstraram valores de SAEs menores no grupo com AOS grave em relação aos demais grupos. Os valores de SAE_E significativamente reduziram a partir do grupo com AOS moderada, não havendo diferença entre os grupos com AOS leve e moderada isoladamente. Já os valores de SAE_A apresentaram um aumento progressivo até o grupo de AOS moderada, havendo decréscimo das medidas apenas no grupo de AOS grave.

Kim et al.⁸⁸ realizaram avaliação funcional em 25 pacientes portadores de AOS e demonstraram resultados semelhantes. O grupo AOS apresentou maior VolmaxAE, maior VolPreAAE, redução na FEPAE e aumento na FEAAE, não havendo, entretanto, diferença significativa quanto à FETAE. Quanto ao *strain*, não houve diferença em ambas as medidas na fase de contração (SAE_A), sendo as variáveis correspondentes à fase de reservatório e de condução significativamente menores no grupo AOS.

A tendência à menor fração e volume de esvaziamento na fase de conduto no presente estudo é condizente com as publicações supracitadas, entretanto, não observamos diferença nas demais fases do ciclo atrial. Demonstramos, por meio da análise multivariada, a associação entre piora de parâmetros relacionados à função atrial na fase de conduto (FEPAE e SAE_E) e a maior probabilidade de AOS, reforçando a relevância da disfunção diastólica no remodelamento atrial nesses pacientes.

5.3 Exposição à dessaturação e remodelamento atrial

Quando analisados os dados eletrocardiográficos e ecocardiográficos referentes à magnitude e duração da exposição à dessaturação, nota-se sua relevância frente ao processo de remodelamento atrial. Em um estudo retrospectivo avaliando a relação entre obesidade, AOS e a incidência de FA, o maior preditor associado à ocorrência da arritmia foi o decréscimo na SpO_2 . O estudo revelou um risco três vezes maior de FA a cada 1% de decréscimo no valor da saturação.³⁷

Sabe-se que a hipoxemia intermitente diminui a velocidade de condução do impulso atrial e gera heterogeneidade de refratariedade no tecido atrial, além de contribuir com a hiperativação autonômica e ser o processo chave na resposta inflamatória.⁴¹ De maneira crônica e recorrente, isso se traduz em uma duração maior tempo de despolarização através do tecido atrial, representado pelo aumento na duração da onda P nos pacientes com maior grau de exposição à dessaturação.

Esses achados correlacionando maior tempo de exposição à hipoxemia e duração da onda P foram demonstrados no presente estudo. Pacientes com $SpO_2 < 80\%$ apresentaram duração maior de onda P em relação àqueles com $SpO_2 > 80\%$. Da mesma forma, pacientes com $SpO_2 < 90\%$ por mais de 60 minutos demonstraram diferenças significativas em diferentes variáveis referentes à duração da onda P quando comparado com pacientes com nenhuma ou pouca dessaturação. A condução intra e interatrial lentificada e heterogênea traduziu-se pelo aumento da dispersão da onda P em pacientes com $SpO_2 < 80\%$.

É bem estabelecido que o aumento da duração do intervalo QTc constitui preditor independente de FA. No presente estudo, demonstramos valores significativamente maiores de QT corrigido em pacientes com dessaturação > 60 minutos quando comparado com o grupo com $SpO_2 < 90\%$ por < 1 minuto. Esses dados são condizentes com dados da literatura que mostram maiores valores de intervalo QTc em pacientes com AOS em relação a indivíduos sem a doença.⁵⁶

Existem, ainda, estudos que revelam aumento na dispersão do intervalo QT em pacientes com AOS. Quando esta é associada à presença de outras alterações geradas pela AOS, como a lentificação e heterogeneidade da condução intra e interatrial e à modificação do substrato atrial, criam-se focos de microreentrada da corrente de despolarização através do tecido atrial, que, subsequentemente, geram FA. Há relatos de melhora da dispersão de QT nesse subgrupo de pacientes com o uso de CPAP.¹¹³

Observamos, também, redução do intervalo Tinício-Tpico nos pacientes que apresentaram dessaturação > 60 minutos em relação àqueles com pouca exposição à dessaturação (1 -10 minutos). Esse dado é oposto àquele reportado por Roberts et al., que demonstraram associação entre aumento do intervalo Tinício-Tpico e maior incidência de FA.⁷⁶

Os achados ecocardiográficos refletem a pior função diastólica presente nos pacientes que apresentam queda de SpO2 durante o sono. Cabe lembrar que a diástole é um processo ativo, dependente de ATP e, conseqüentemente, da oferta miocárdica de oxigênio.¹¹⁴ A queda no valor de *strain* atrial na fase de conduto (SAE_E) e o pior perfil de parâmetros definidores de disfunção diastólica¹⁰⁵ (E/A, E/E', E' septal, E' lateral) refletem como a exposição maior e mais intensa à hipoxemia impacta diretamente na função diastólica e no remodelamento atrial subsequente nessa população específica. Todos os pacientes não expostos à dessaturação apresentaram função diastólica normal, reforçando a relação existente entre a exposição à hipoxemia, disfunção diastólica e remodelamento atrial. Os achados referentes à dessaturação demonstram, ainda, a importância do tempo de exposição à hipoxemia no remodelamento atrial em pacientes com AOS. Indivíduos expostos à dessaturação por tempo mais prolongado apresentaram, com maior frequência, anormalidades de variáveis que refletem a função diastólica do ventrículo esquerdo.

Por fim, a despeito de uma correlação direta entre o aumento de IAH e o aumento na proporção de exposição à dessaturação, os diferentes níveis de gravidade de hipoxemia atravessaram os grupos classificados de acordo com o IAH. Tendo a carga hipoxêmica discriminado de maneira mais adequada as variáveis avaliadas, possivelmente pode vir a ser um melhor discriminador do que o IAH em se tratando de remodelamento atrial. Isso coincide com os dados apresentados por Linz et al., que demonstraram a ampla variabilidade do IAH noite-a-noite, e reforça a hipótese de que único exame polissonográfico pode não refletir a gravidade da AOS quanto ao risco de FA.¹¹⁵ O mesmo grupo recentemente sugeriu que a carga de exposição à hipoxemia poderia oferecer valor prognóstico adicional quanto à probabilidade de FA, o que, não necessariamente, é refletido pelo valor de IAH encontrado.¹¹⁶

6 Conclusões

Os resultados desse estudo permitem concluir que:

1. Pacientes com AOS moderada / grave apresentam mais frequentemente bloqueio interatrial
2. Houve relação inversa significativa entre gravidade de AOS e valores de SAEe e FEPAE o que reforça a associação entre AOS, disfunção diastólica e remodelamento atrial.
3. A maior exposição à dessaturação foi associada à maior remodelamento elétrico atrial, representado pelo aumento significativo da duração e dispersão da onda P, prolongamento do intervalo QTc e diminuição do intervalo Tinício-Tpico.
4. A maior exposição à dessaturação foi associada à maior remodelamento funcional atrial, representado pela pior função atrial na fase de condução à avaliação através de *strain* atrial. Não houve diferença quanto à avaliação volumétrica estrutural da cavidade atrial entre os diferentes subgrupos avaliados.
5. A carga de exposição à hipoxemia se relaciona à maior expressão de variáveis relacionadas ao remodelamento atrial em pacientes com AOS comparado com o valor isolado de IAH.

7 Referências bibliográficas

- ¹ Panossian L, Daley J. Sleep-disordered breathing. *Continuum* (Minneap Minn). 2013 Feb;19 (1 Sleep Disorders):86-103.
- ² Peppard PE, et al Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013 May1;177(9):1006-14.
- ³ Drager LF, et al. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13;62(7):569-76.
- ⁴ Redline S, et al. Sleep-disordered breathing in Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds. The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Feb 1;189(3):335-44.
- ⁵ Tufik S, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010 May;11(5):441-6.
- ⁶ Rasmussen JJ, Fuller WD, Ali MR. Sleep apnea syndrome is significantly underdiagnosed in bariatric surgical patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2012 Sep-Oct;8(5):569-73.
- ⁷ Chen X, et al. Racial/Ethnic Differences in Sleep Disturbances: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2015 Jun 1;38(6):877-88.
- ⁸ Redline S, et al. Sleep Apnea Patient-Centered Outcomes Network. Patient Partnerships Transforming Sleep Medicine Research and Clinical Care: Perspectives from the Sleep Apnea Patient-Centered Outcomes Network. *J Clin Sleep Med*. 2016 Jul 15;12(7):1053-8.
- ⁹ Schwab RJ, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):522-30.
- ¹⁰ Eckert DJ, et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):996-1004.
- ¹¹ Joosten SA, et al. Supine position related obstructive sleep apnea in adults: pathogenesis and treatment. *Sleep Med Rev*. 2014 Feb;18(1):7-17.
- ¹² Dempsey JA, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010 Jan;90(1):47-112. doi: 10.1152/physrev.00043.2008. Review. Erratum in: *Physiol Rev*. 2010 Apr;90(2):797-8.
- ¹³ White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol*. 2013 Mar 1;591(5):1179-93.
- ¹⁴ Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014 Feb 22;383(9918):736-47.

-
- ¹⁵ Eiseman NA, et al. The impact of body posture and sleep stages on sleep apnea severity in adults. *J Clin Sleep Med*. 2012 Dec 15;8(6):655-66A.
 - ¹⁶ White DP, Younes MK. Obstructive sleep apnea. *Compr Physiol*. 2012 Oct;2(4):2541-94. doi: 10.1002/cphy.c110064. Review.
 - ¹⁷ Kapur VK, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504.
 - ¹⁸ Jordan AS, et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Nov;99(5):2020-7.
 - ¹⁹ McMillan A, Morrell MJ. Sleep disordered breathing at the extremes of age: the elderly. *Breathe (Sheff)*. 2016 Mar;12(1):50-60.
 - ²⁰ Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):583-602.
 - ²¹ Zhang D, Xiao Y, Luo J. Genetics of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(17):3135-41.
 - ²² Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-1394.
 - ²³ Berry RB, et al; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597-619.
 - ²⁴ Ognja A, al. Prevalence and Clinical Significance of Respiratory Effort-Related Arousals in the General Population. *J Clin Sleep Med*. 2018 Aug 15;14(8):1339-1345.
 - ²⁵ Korcarz CE, et al. Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2016 Jun 1;39(6):1187-95.
 - ²⁶ Chugh SS, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837-47.
 - ²⁷ Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-1678.
 - ²⁸ Benjamin EJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10): e146-e603.

-
- ²⁹ Chen LY, et al. Association of Atrial Fibrillation With Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc*. 2018 Mar 7;7(6).
- ³⁰ Thrall G, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006 May;119(5): 448.e1-19. Review.
- ³¹ Allessie MA, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103:769-777.
- ³² Lau DH, et al. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017 Aug 8;136(6):583-596.
- ³³ Lin YS, et al. Different Implications of Heart Failure, Ischemic Stroke, and Mortality Between Nonvalvular Atrial Fibrillation and Atrial Flutter-a View From a National Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 21;6(7).
- ³⁴ Wang TJ, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004 Nov 24;292(20):2471-7.
- ³⁵ Pathak RK, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26;65(20):2159-69.
- ³⁶ Anter E, et al. Atrial Substrate and Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Nov;10(11).
- ³⁷ Gami AS, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565-71.
- ³⁸ Padeletti M, et al. Sleep-disordered breathing increases the risk of arrhythmias. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 May; 15(5): 411–416.
- ³⁹ Johnson KG, Johnson DC. Obstructive sleep apnea is a risk factor for stroke and atrial fibrillation. *Chest* 2010; 138: 239.
- ⁴⁰ Maan A, et al. Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Implications for Treatment. *Crit Pathw Cardiol*. 2015 Jun;14(2):81-5.
- ⁴¹ Hohl M, et al. Obstructive sleep apnea and atrial arrhythmogenesis. *Curr Cardiol Rev*. 2014 Nov;10(4):362-8.
- ⁴² Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Jan;70(1):50.

-
- ⁴³ Magalhães LP, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(4Supl.2):1-22.
- ⁴⁴ Drager LF, et. al. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(2):290-341.
- ⁴⁵ Huxley RR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011 Apr 12;123(14):1501-8.
- ⁴⁶ Pathak RK, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):2222-31.
- ⁴⁷ Packer DL, et. al; CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1261-1274.
- ⁴⁸ Kanagala R, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003 May 27;107(20):2589-94.
- ⁴⁹ Fein AS, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 23;62(4):300-5.
- ⁵⁰ Desteghe L, et al. The why, when and how to test for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2018 Aug;107(8):617-631.
- ⁵¹ Monahan K, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 3;54(19):1797-804.
- ⁵² Linz D. Apnoea-associated intrathoracic pressure swings create a dynamic arrhythmogenic atrial substrate during sleep. *Europace*. 2016 Mar;18(3):469.
- ⁵³ Schlatzer C, et al. Intrathoracic pressure swings induced by simulated obstructive sleep apnoea promote arrhythmias in paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2016 Jan;18(1):64-70.
- ⁵⁴ Matassini MV, et al. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation: review of the evidence. *Cardiol Rev*. 2015 Mar-Apr;23(2):79-86.
- ⁵⁵ Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev*. 2012 Nov;8(4):265-72.
- ⁵⁶ May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest*. 2017 Jan;151(1):225-241. Review.

-
- ⁵⁷ Coumel P, et al. [The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1978 Jun;71(6):645-56.
- ⁵⁸ Scanavacca M, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2006 Aug 29;114(9):876-85.
- ⁵⁹ Goyal SK, Sharma A. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea *World J Cardiol.* 2013 Jun 26; 5(6): 157–163.
- ⁶⁰ Shamsuzzaman AS, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
- ⁶¹ Aviles RJ, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003 Dec 16;108(24):3006-10.
- ⁶² Mazza A, et al. Baseline apnoea/hypopnoea index and high-sensitivity C-reactive protein for the risk of recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a predictive model based upon the multiple effects of significant variables. *Europace.* 2009 Jul;11(7):902-9.
- ⁶³ Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 4;60(22):2263-70.
- ⁶⁴ Pathak R, et al. Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium: Clinical and Therapeutic Implications for Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2013 Dec; 6(4): 986.
- ⁶⁵ Siontis KC, Oral H. Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea: Beyond the Pulmonary Veins. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Nov;10(11).
- ⁶⁶ Anter E, et al. Atrial Substrate and Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Nov;10(11).
- ⁶⁷ Okutucu S, Aytemir K, Oto A. P-wave dispersion: What we know till now? *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016 Mar 21;5: 1-9.
- ⁶⁸ Nielsen JB, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm.* 2015 Sep;12(9):1887-95.
- ⁶⁹ Morris JJ Jr, et al. P-wave analysis em valvular heart disease. *Circulation.* 1964 Feb 29:242-52.
- ⁷⁰ Batra MK, et al. Assessment of electrocardiographic criteria of left atrial enlargement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018 May;26(4):273-276.

-
- ⁷¹ Tsao CW, et al. Accuracy of electrocardiographic criteria for atrial enlargement: validation with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 Jan 25;10-7.
- ⁷² Kwon Y, et al. Association between sleep disordered breathing and electrocardiographic markers of atrial abnormalities: the MESA study. *Europace*. 2017 Nov 1;19(11):1759-1766.
- ⁷³ German DM, et al. Atrial Fibrillation Predictors: Importance of the Electrocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016 Jan;21(1):20-9.
- ⁷⁴ Mandyam MC, et al. The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013 Oct;10(10):1562-8.
- ⁷⁵ Nielsen JB, et al. J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 25;61(25):2557-64.
- ⁷⁶ Roberts JD, et al. Electrocardiographic intervals associated with incident atrial fibrillation: Dissecting the QT interval. *Heart Rhythm*. 2017 May;14(5):654-660.
- ⁷⁷ Bachmann TN, et al. Electrocardiographic Tpeak-Tend interval and risk of cardiovascular morbidity and mortality: Results from the Copenhagen ECG study. *Heart Rhythm*. 2016 Apr;13(4):915-24.
- ⁷⁸ Vieira MJ, et al. Left atrial mechanics: Echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):463–78.
- ⁷⁹ Oliveira W, et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Dec;21(12):1355-61.
- ⁸⁰ Wachter R, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *Eur Respir J*. 2013 Feb;41(2):376-83.
- ⁸¹ Laky D, Parascan L, Căndea V. Atrial structural remodeling in patients with atrial chronic fibrillations and in animal models. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(1):95-8.
- ⁸² Rucker-Martin C, et al. Dedifferentiation of atrial myocytes during atrial fibrillation: Role of fibroblast proliferation in vitro. *Cardiovascular research* 2002; 55:38-52.
- ⁸³ De Jong AM, et al. Cyclical stretch induces structural changes in atrial myocytes. *J Cell Mol Med*. 2013 Jun;17(6):743-53.
- ⁸⁴ Ausma J, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96: 3157-3163.

-
- ⁸⁵ Weil BR, Ozcan C. Cardiomyocyte Remodeling in Atrial Fibrillation and Hibernating Myocardium: Shared Pathophysiologic Traits Identify Novel Treatment Strategies? *Biomed Res Int*. 2015;587-361.
- ⁸⁶ Goette A, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017 Jan;14(1): e3-e40.
- ⁸⁷ Benjamin EJ, et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995 Aug15;92(4):835-41.
- ⁸⁸ Kim SM, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left atrial functional and structural remodeling beyond obesity. *J Cardiol*. 2012 Dec;60(6):475-83.
- ⁸⁹ Blume GG, et al. Left atrial function: Physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(6):421–30.
- ⁹⁰ Mor-Avi V, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5:769–777.
- ⁹¹ Lang RM, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39. e14.
- ⁹² Patel DA, et al. Prediction of All-Cause Mortality by the Left Atrial Volume Index in Patients With Normal Left Ventricular Filling Pressure and Preserved Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc*. 2015 Nov;90(11):1499-505.
- ⁹³ Toufan M, Kazemi B, Molazadeh N. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2017;9(1):54-59.
- ⁹⁴ Njoku A, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2018 Jan 1;20(1):33-42.
- ⁹⁵ Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 18;63(6):493-505.
- ⁹⁶ Pathan F, et al. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Jan;30(1):59-70. e8.
- ⁹⁷ Ma XX, et al. The usefulness of global left atrial strain for predicting atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017 Aug - Sep;110(8-9):447-455.
- ⁹⁸ Bai Y, et al. Association of peak atrial longitudinal strain with atrial fibrillation recurrence in patients with chronic lung diseases following radiofrequency ablation.

Intern Med J. 2018 Jul;48(7):851-859. doi: 10.1111/imj.13768. PubMed PMID: 29460463.

⁹⁹ Mochizuki A, et al. Left atrial strain assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Echocardiogr*. 2017 Jun;15(2):79-87.

¹⁰⁰ Yasuda R, et al. Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Sep;16(9):1008-14.

¹⁰¹ Moreno-Ruiz LA, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking as independent predictor of recurrence after electrical cardioversion in persistent and long standing persistent non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr 16.

¹⁰² Rondano E, et al. Left atrial asynchrony is a major predictor of 1-year recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010 Jul;11(7):499-506.

¹⁰³ Ma XX, et al. Clinical Relevance of Left Atrial Strain to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation: A Meta-Analysis. *Echocardiography*. 2016 May;33(5):724-33.

¹⁰⁴ Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol*. 1993 Aug 26;72(6):17B-22B. Review.

¹⁰⁵ Nagueh SF, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29;277-314.

¹⁰⁶ Perger E, et al; ADVENT-HF Investigators. Predictors of 1-year compliance with adaptive servoventilation in patients with heart failure and sleep disordered breathing: preliminary data from the ADVENT-HF trial. *Eur Respir J*. 2019 Feb 21;53(2).

¹⁰⁷ Baranchuk A, et al. Interatrial block in patients with obstructive sleep apnea. *Cardiol J*. 2011;18(2):171-5.

¹⁰⁸ Can I, et al. P-wave duration and dispersion in patients with obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol*. 2009 Apr 17;133(3):e85-9.

¹⁰⁹ Maeno K, et al. Effects of obstructive sleep apnea and its treatment on signal-averaged P-wave duration in men. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Apr;6(2):287-93.

-
- ¹¹⁰ Schlatzer C, et al. ECG risk markers for atrial fibrillation and sudden cardiac death in minimally symptomatic obstructive sleep apnea: the MOSAIC randomised trial. *BMJ Open*. 2016 Mar 16;6(3): e010150.
- ¹¹¹ Dimitri H, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012 Mar;9(3):321-7.
- ¹¹² Altekin RE, et al. Assessment of left atrial dysfunction in obstructive sleep apnea patients with the two dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clin Res Cardiol*. 2012 Jun;101(6):403-13.
- ¹¹³ Bilal N, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased QT corrected interval dispersion: the effects of continuous positive airway pressure. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018 May- Jun;84(3):298-304.
- ¹¹⁴ Pouleur H. Diastolic dysfunction and myocardial energetics. *Eur Heart J*. 1990 May;11 Suppl C:30-4. Review.
- ¹¹⁵ Linz D, et al. Nightly Variation in Sleep Apnea Severity as Atrial Fibrillation Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 6;72(19):2406-2407.
- ¹¹⁶ Linz D, et al. Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: Clinical implications and perspectives. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 15; 271:281-288.