

Creuza Macedo Goes Rocha

**Associação da apneia obstrutiva do sono com padrão de
ocorrência de episódios de Fibrilação Atrial Paroxística**

SÃO PAULO

2024

Creuza Macedo Goes Rocha

**Associação da apneia obstrutiva do sono com padrão de
ocorrência de episódios de Fibrilação Atrial Paroxística**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Cardiologia.

Programa de Pós Graduação em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

SÃO PAULO

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Creuza Macedo Goes

Associação da apneia obstrutiva do sono com padrão de ocorrência de episódios de Fibrilação Atrial Paroxística / Creuza Macedo Goes Rocha; Luciano Ferreira Drager, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Apneia obstrutiva do sono 2.Fibrilação atrial 3.Fibrilação atrial paroxística 4.Arritmia cardíaca 5.Sistema nervoso autônomo I.Drager, Luciano Ferreira, orient. II.Título

USP/FM/DBD-218/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

DEDICATÓRIA

A meu esposo, Renan Rocha, com amor, admiração e gratidão por sua compreensão, carinho, presença e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho. O seu cuidado com os nossos tesouros, Arthur e Daniel, trouxe-me paz para a conclusão desta missão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu maior mentor e provedor, dedico minha gratidão eterna. Sua presença constante me guiou e fortaleceu em todos os momentos dessa jornada.

Ao meu orientador, Dr. Luciano Drager, cuja decência, paciência, inteligência, incentivo e exemplo, tanto de médico quanto de pesquisador, foram cruciais para o meu desenvolvimento. Você é um verdadeiro mentor, lapidador de pedras brutas, e sua orientação foi essencial para a concretização deste trabalho.

Ao meu amado marido, Renan Rocha, meu principal incentivador, minha profunda gratidão. Sua dedicação incansável, amor incondicional e suporte inabalável foram fundamentais para que eu pudesse alcançar este sonho. Você é meu alicerce!

Aos meus filhos, Arthur e Daniel, cuja presença, pureza e amor me trouxeram clareza mental e ajudaram a discernir com mais propriedade o que realmente é prioridade na vida. Vocês são minha luz e minha inspiração diária!

Aos meus pais e meus sogros, pelo apoio incondicional em nossas idas para São Paulo. Suas palavras de encorajamento e suporte logístico foram indispensáveis. Sou profundamente grata por terem acreditado em mim e me proporcionarem as condições necessárias para seguir em frente.

Ao meu aluno, Heitor Dutra, por toda a parceria no braço do Rio Grande do Norte. Sua dedicação e colaboração foram essenciais para o sucesso dos nossos projetos.

Às amigas Alexandra Régia e Paola Pretti, meus pilares em São Paulo. O apoio e parceria que me proporcionaram foram fundamentais para que eu me mantivesse focada e determinada.

À toda equipe do Laboratório do Sono do Instituto do Coração por toda ajuda e acolhimento ímpar. O profissionalismo de vocês fez a diferença no meu dia a dia de pesquisa.

Às equipes do serviço do Holter do Instituto do Coração e do Hospital Universitário Onofre Lopes expresso minha gratidão. Nossa parceria foi crucial para concretização deste trabalho!

À equipe do serviço de Ecocardiografia do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em especial à Dra. Luciana Rosado, por toda prestatividade e apoio técnico. Seu trabalho diligente e disposição em ajudar foram inestimáveis.

À Itamar Medical, em especial à Fátima, pela doação dos *probes* para o WatchPAT™ e pela prontidão e suporte em todo o seguimento.

Cada um de vocês desempenhou um papel crucial na realização desta tese. Este trabalho é tão meu quanto de todos vocês. Obrigada, de coração!

*“Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está vendo e pensar
uma coisa diferente.”*

Roger Von Oech

RESUMO

ROCHA, CMG. Associação da apneia obstrutiva do sono com padrão de ocorrência de episódios de Fibrilação Atrial Paroxística. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

A Fibrilação Atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais prevalente com significativa morbidade e mortalidade. Recentes evidências apontam que a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) está associada com maior ocorrência e recorrência da FA. No entanto, não sabemos a real prevalência de AOS em pacientes com FA Paroxística (FAP) e não está claro se a AOS está associada com mais episódios de FAP durante o sono do que pacientes sem AOS. O objetivo primário deste estudo foi o de avaliar se a presença da AOS está associada com um padrão distinto de ocorrência de episódios de FAP ao longo das 24 horas. Como objetivos secundários, avaliamos a frequência e o potencial subdiagnóstico da AOS em pacientes com FAP. Recrutamos pacientes consecutivos que realizaram a monitorização eletrocardiográfica de 24h (Holter) e mostraram pelo menos um episódio de FAP nas 24 horas. Independente de sinais e sintomas relacionados ao sono e de dados do Holter 24h, todos os pacientes foram convidados a realizar uma avaliação clínica que incluía dados demográficos, história clínica e exame físico. Para a avaliação da presença de AOS, realizamos a monitorização portátil usando o aparelho validado WatchPAT™. A AOS foi definida por um índice de apneia e hipopneia ≥ 15 eventos por hora. Estudamos 105 pacientes (idade média: 64 ± 9 anos, 57% homens, índice de massa corpórea: $27 \pm 4 \text{Kg/m}^2$). Sessenta pacientes (57%) tinham AOS. Após excluir 3 pacientes com diagnóstico prévio de AOS (já em tratamento específico), os pacientes incluídos para a análise final apresentaram 339 episódios de FAP (um terço desses episódios ocorreu à noite – entre 22 e 6 horas). Houve uma associação significativa entre AOS e maior risco de episódios noturnos de FA (OR: 1,78, IC 95% 1,12 – 2,83, $p=0,014$). A distribuição dos episódios ao longo das 24h mostrou que pacientes com AOS têm mais episódios de FA entre 22h e 4h em relação aos pacientes sem AOS (AOS: 10 [7,5-11]; sem AOS: 2 (3,5 - 5), $p=0,037$), indicando um padrão circadiano alterado. Em conclusão, a AOS é comum, subdiagnosticada e está associada a uma carga maior de episódios de FAP durante o período noturno em relação aos pacientes sem esse importante distúrbio do sono.

Palavras-chaves: Apneia obstrutiva do sono, Fibrilação atrial, Fibrilação atrial paroxística, Arritmia cardíaca, Sistema nervoso autônomo.

ABSTRACT

ROCHA, CMG. Association of obstructive sleep apnea with day-night pattern of Paroxysmal Atrial Fibrillation episodes. [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Atrial Fibrillation (AF) is the most prevalent cardiac arrhythmia with significant morbidity and mortality. Recent evidence indicates that Obstructive Sleep Apnea (OSA) is associated with a higher occurrence and recurrence of AF. However, the prevalence of OSA in patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (PAF) is unknown. Moreover, it is unclear whether OSA is associated with more episodes of PAF during sleep as compared with patients without OSA. The primary objective of this study was to evaluate whether the presence of OSA is associated with a distinct pattern of occurrence of PAF episodes over 24 hours. As secondary objectives, we evaluated the frequency and potential underdiagnosis of OSA in patients with PAF. We recruited consecutive patients who underwent 24-hour Holter monitoring that presented at least one episode of PAF during this exam. Regardless of sleep-related signs and symptoms and 24-hour Holter data, all patients were invited for a clinical evaluation that included demographic data, medical history, and physical examination. To assess the presence of OSA, we performed a portable sleep monitoring using the validated device WatchPAT™. OSA was defined by an apnea-hypopnea index ≥ 15 event per hour. We studied 105 patients (mean age: 64 ± 9 years, 57% male, and body mass index: 27 ± 4 kg/m²). Sixty patients (57%) had OSA. After excluding 3 patients with a previous diagnosis of OSA (already undergoing specific treatment), the patients included in the final analysis presented 339 episodes of PAF (one third of these episodes occurred at night – between 10 pm and 6 am). There was a significant association between the presence of OSA and nighttime AF episodes (OR: 1.78, 95% CI 1.12 – 2.83, $p=0.014$). The distribution of episodes over 24 hours showed that patients with OSA had more AF episodes between 10 pm and 4 am than patients without OSA (OSA: 10 [7.5 - 11]; no OSA: 2 (3.5 - 5), $p=0.037$), indicating an altered circadian pattern. In conclusion, OSA is common, underdiagnosed and is associated with a higher burden of PAF episodes during the night compared to patients without this important sleep disorder.

Keywords: Obstructive sleep apnea, Atrial fibrillation, Paroxysmal atrial fibrillation, Cardiac arrhythmia, Autonomic nervous system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxas Globais de Prevalência de Fibrilação Atrial e Flutter Padronizadas por idade por 100.000, ambos os sexos, 2020.....	17
Figura 2 - Estágios da Fibrilação Atrial.	18
Figura 3 - Mecanismos arritmogênicos na Apneia Obstrutiva do Sono	24
Figura 4 - Horário de início da Fibrilação Atrial Paroxística de acordo com o momento presumível do início dos sintomas.....	26
Figura 5 - Aparelho WatchPAT™ utilizado para o diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono.....	33
Figura 6 - Laudo gerado pelo WatchPAT™.*	34
Figura 7 - Fluxograma da seleção e exclusão de pacientes	39
Figura 8 - Quantidade dos episódios de Fibrilação Atrial dia e noite de acordo com presença de Apneia Obstrutiva do Sono	45
Figura 9 - Distribuição dos episódios de Fibrilação Atrial Paroxística nas 24h do dia de acordo com a presença e ausência de Apneia Obstrutiva do Sono	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados Demográficos.....	40
Tabela 2 - Dados Ecocardiográficos	42
Tabela 3 - Dados do Holter 24h	43
Tabela 4 - Dados do exame do sono	44
Tabela 5 - Distribuição dos episódios de Fibrilação Atrial Paroxística de acordo com a presença ou ausência da Apneia Obstrutiva do Sono.	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOS - Apneia Obstrutiva do Sono
AVE - Acidente Vascular Encefálico
Bpm - Batimentos por minuto
CPAP - Continuous Positive Airway Pressure
COVID – 19 - Coronavirus Disease 2019
DDVE - Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DOAC - Anticoagulantes de ação direta
DSVE - Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo
EAD - Extrassístole Atrial durante o dia
EAN - Extrassístole atrial à noite
EVD - Extrassístole ventricular à noite
EVN - Extrassístole ventricular durante o dia
FA - Fibrilação Atrial
FAP - Fibrilação Atrial Paroxística
FC - Frequência cardíaca
FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HUOL - Hospital Universitário Onofre Lopes
IAH - Índice de Apneia Hipopneia
IMC - Índice de Massa Corpórea
InCor - Instituto do Coração
SatO2 - Saturação de oxigênio
SED - Sonolência Excessiva Diurna
TAD - Taquicardia Atrial durante o dia
TAN - Taquicardia Atrial à noite
TANS - Taquicardia Atrial Não Sustentada
TAP - Tonometria Arterial Periférica
TSatO2<90% - Percentagem do tempo com saturação de oxigênio menor que 90%
UFRN - Universidade Federal do Rio Grande do Norte
VE - Ventrículo Esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$>$	Maior que
$<$	Menor que
$=$	Igual
\geq	Maior igual
\leq	Menor igual

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Introdução	16
1.1 Associação de FA e AOS	20
1.2.1 Hiperatividade do Sistema Nervoso Autônomo.....	21
1.2.2 Hipoxia intermitente e flutuações do dióxido de carbono	22
1.2.3 Alteração da Pressão Intratorácica.....	22
1.2.4 Influência do Ritmo Circadiano.....	23
1.2.5 Alteração do substrato cardíaco	23
1.3 Variação Circadiana da FAP	25
1.4 Objetivos.....	27
1.4.1 Objetivo Primário	28
1.4.2 Objetivo Secundário.....	28
1.5 HIPÓTESES	28
Metodologia	29
2.1 Desenho do estudo e Seleção de Pacientes	29
2.3 Diagnóstico da AOS.....	32
2.4 Holter 24h	36
2.5 Ecocardiograma.....	37
2.5 Análise estatística	38
Resultados	39
3.1 Características gerais	39
3.2. Prevalência da AOS e análise das variáveis entre os grupos.....	40
3.3 Períodos de ocorrência dos episódios de Fibrilação Atrial e a interferência da AOS no padrão circadiano.....	45
Discussão	48

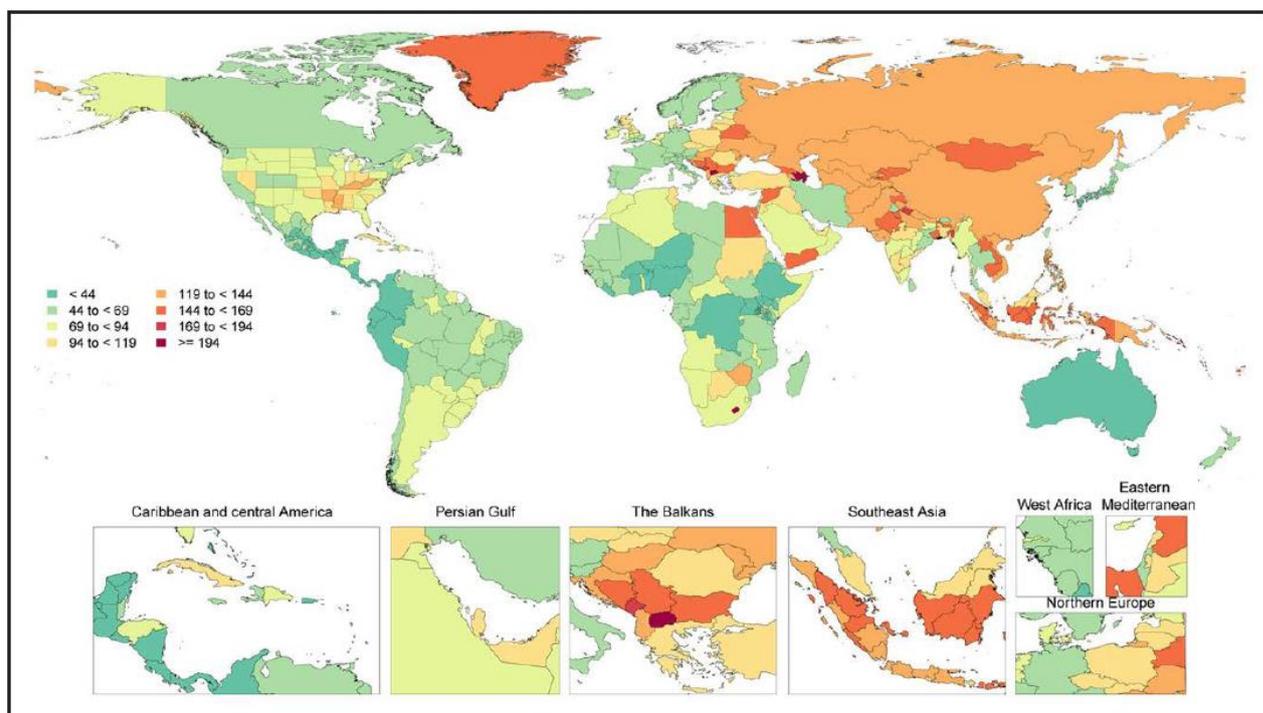
Conclusão.....	53
APÊNDICES	54
APÊNDICE A - Ficha de Coleta.....	55
Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	61
REFERÊNCIAS	66

INTRODUÇÃO

A Fibrilação Atrial (FA) é uma arritmia supraventricular, caótica, rápida (300 – 500 batimentos por minuto [bpm] de frequência atrial), irregular, que tem como principal gatilho, extrassístoles provenientes das veias pulmonares.⁽¹⁾ É diagnosticada pela ausência de onda P associada a irregularidade do QRS (quando a condução atrioventricular está preservada) no eletrocardiograma de 12 derivações ou em traçado eletrocardiográfico com derivação única e duração de pelo menos 30 segundos.⁽²⁾ Embora a FA seja frequentemente acompanhada de sintomas como palpitações, estima-se que 10 a 24% dos pacientes acometidos sejam assintomáticos.⁽³⁾

A FA é a arritmia mais comum na prática clínica e sua incidência e prevalência vem aumentando globalmente.⁽⁴⁾ Está associada a morbidade e mortalidade significativas, assim como à aumento dos gastos com serviços de saúde, incluindo aumento das visitas às emergências e admissões hospitalares.^(5, 6) A atual prevalência mundial da FA em adultos é 2% a 4%⁽⁷⁾ e um incremento de 2 a 3 vezes é estimado relacionado a aumento da longevidade da população geral e intensificação da procura por FA não diagnosticada.^(6, 8, 9) A incidência, prevalência e risco de FA ao longo da vida são mais baixos no sexo feminino quando comparados ao sexo masculino.^(7, 10, 11) Estima-se que o risco de FA ao longo da vida é de 1 em cada 4 indivíduos^(8, 12, 13) e recentemente foi atualizado que de cada 3 indivíduos com ancestrais europeus e idade de 55 anos, 1 terá FA. ^(9, 14) (Figura 1)

Figura 1 - Taxas Globais de Prevalência de Fibrilação Atrial e Flutter Padronizadas por idade por 100.000, ambos os sexos, 2020.



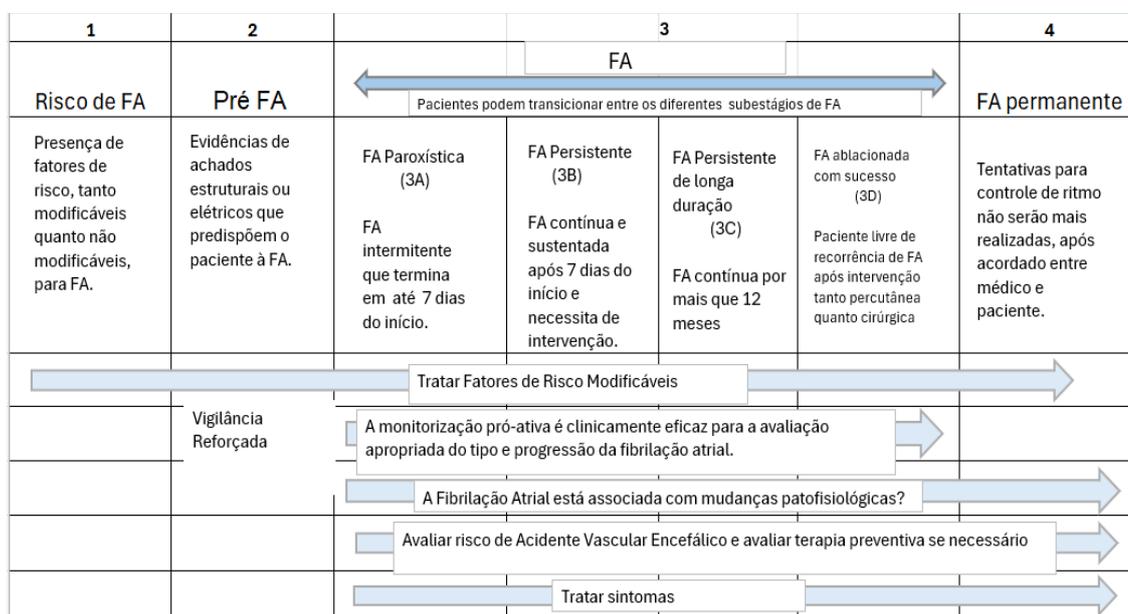
Fonte: Adaptada da Diretriz de Fibrilação Atrial da American Heart Association 2023 em conjunto com *Heart disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association* ^(4, 15)

A FA está associada a um prognóstico desfavorável, pois, além de se associar a um risco de acidente vascular encefálico (AVE) cinco vezes maior e a uma incidência três vezes maior de insuficiência cardíaca,⁽¹⁶⁾ esta arritmia também contribui para aumento da mortalidade por todas as causas.⁽³⁾ Mesmo na ausência de doenças cardíacas valvulares e doença cardiovascular pré-existente, a FA duplica a mortalidade em ambos os sexos.⁽¹⁷⁾

A diretriz de FA da *American Heart Association* publicada em 2023 propôs uma nova classificação para esta doença, com ênfase no caráter progressivo da mesma. Enfatiza a divisão por estágios com propostas terapêuticas diferentes em cada um deles. Nos estágios iniciais, o objetivo é prevenir a instalação da FA, com foco no controle dos fatores de risco. Quando a doença se instala, pode ser classificada em

Paroxística, Persistente e Permanente. Neste estágio, além de reforçar a importância do controle dos fatores de risco, a melhora da qualidade de vida com as terapias de controle de ritmo ou de frequência cardíaca e a prevenção de AVE com anticoagulantes são essenciais.⁽⁴⁾ (Figura 2). Estima-se que a FA Paroxística (FAP) responda por 25 a 60% dos casos de FA e acredita-se que preceda a forma persistente, levando a remodelamento elétrico atrial progressivo e manutenção da arritmia.⁽¹⁸⁾ Apesar da existência de diferentes formas de apresentação, as complicações relacionadas a FA são mantidas em taxas semelhantes, principalmente no que diz respeito ao AVE, que ocorre na mesma proporção tanto nos indivíduos com FAP quanto nos que apresentam a forma permanente.^(3, 19)

Figura 2 - Estágios da Fibrilação Atrial.



Fonte: Adaptada da Diretriz de FA da *American Heart Association* 2023.⁽⁴⁾

Como mencionado acima, as terapias de controle de frequência cardíaca e/ou controle de ritmo associadas à anticoagulação permanecem os aspectos principais do

manejo de pacientes com FA.^(20,21) No entanto, nos últimos anos, vem sendo dado crescente ênfase para a importância do reconhecimento e modificação dos fatores de risco individuais do paciente.⁽²²⁾ A diretriz de FA da *American Heart Association* traz como pilar do tratamento da doença a mudança do estilo de vida e os controles destes fatores tanto em prevenção primária quanto em prevenção secundária e enfatiza esse cuidado na FAP como forma de evitar progressão para as formas sustentadas da FA.⁽⁴⁾ Juntamente com os fatores de risco tradicionais de FA já estabelecidos, como idade, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doenças cardíacas valvares e diabetes mellitus,⁽²³⁾ importantes novos fatores de risco tem sido reconhecidos ao longo da última década incluindo a Obesidade e a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).^(22, 24)

A AOS é o distúrbio respiratório do sono mais comum e caracteriza-se por episódios repetidos de colapso da via aérea durante o sono, levando a fragmentação do sono, variação da pressão intratorácica e hipoxia/hipercapnia intermitentes, com consequente hiperreatividade no sistema nervoso autonômico.⁽²⁵⁾

A Polissonografia é o exame de escolha para o diagnóstico da AOS e é utilizada para calcular o Índice de Apneia Hipopneia (IAH), que representa a quantidade de eventos de apneias e hipopneias que ocorreram durante uma hora de sono. O diagnóstico de AOS, de acordo com a terceira edição da classificação internacional dos distúrbios de sono da Academia Americana da Medicina do Sono,⁽²⁶⁾ requer um IAH ≥ 5 eventos por hora. Esse índice também é utilizado para classificar a AOS em leve (IAH 5 – 14,9), moderada (IAH 15 – 29,9) ou grave (IAH ≥ 30 eventos por hora).

Estimativas recentes apontam que que 1/3 da população adulta tenha AOS.⁽²⁷⁾ A prevalência estimada de AOS em pacientes com FA é maior quando comparada ao

controle: de 21% a 74% comparada a 3% a 49%⁽²⁸⁾. Em coorte de FA, estudos mostram prevalência de AOS maior que 50%.⁽²⁹⁾

1.1 ASSOCIAÇÃO DE FA E AOS

A primeira descrição da maior prevalência de arritmias noturnas em pacientes com AOS foi elucidada por Guilleminault et al.,⁽³⁰⁾ após avaliação de Holter 24h em pacientes submetidos a Polissonografia simultaneamente. Este autor descreveu uma prevalência de 3% de FA. Desde então, vários estudos tem demonstrado que FA é substancialmente prevalente em pacientes com AOS e a diferença da prevalência nestes trabalhos pode, em parte, relacionar-se ao valor do IAH utilizado.⁽²⁹⁻³³⁾ Em 2004, Gami et al.⁽²⁹⁾ mostrou associação direta entre AOS e FA ao descrever a ocorrência de 14% de FA em pacientes com AOS (sem história prévia de FA) num seguimento médio de 4,7 anos. Hoffstein et al.,⁽³¹⁾ em uma análise prospectiva composta de 458 pacientes com suspeita de AOS mostrou, após análise das polissonografias, que os pacientes com AOS tinham uma prevalência maior de arritmia do que paciente sem AOS (58% versus 42%). Dados do *Sleep Heart Health Study*⁽³²⁾ que incluiu 228 pacientes com AOS grave e 338 com AOS leve descreveram que o risco de FA em pacientes com AOS grave é 4 vezes maior do que os pacientes sem AOS, após ajuste para fatores confundidores. Em 2009, Monahan et al.⁽³³⁾ revelaram uma relação temporal direta entre o evento apneia/hipopneia e o aparecimento do paroxismo de FA em derivação eletrocardiográfica única, durante o exame de Polissonografia, na mesma coorte do estudo *Sleep Heart Health Study*.

1.2 MECANISMO ARRITMOGÊNICOS NA AOS

A arritmogênese é complexa e envolve a presença de três elementos principais: gatilhos, moduladores e substratos. Os episódios repetidos de obstrução de via aérea

superior durante o sono que ocorrem nos indivíduos com AOS resultam em 3 três efeitos imediatos: fragmentação do sono, hipoxia/hipercapnia intermitente e mudanças bruscas na pressão intratorácica.⁽³⁴⁾ A combinação desses fatores, associada ao desbalanço no sistema nervoso autonômico, promove efeitos agudos e a longo prazo que contribuem para o substrato arritmogênico atrial, tanto com alteração elétrica quanto estrutural, em pacientes com AOS.⁽³⁵⁾ O gatilho (*trigger*) é frequentemente associado às hipoxemias intermitentes e às flutuações na pressão intratorácica que ocorrem durante os episódios de obstrução das vias aéreas.⁽³³⁾ Esses eventos desencadeiam respostas neuro-humorais que podem predispor à instabilidade elétrica cardíaca. O modulador refere-se às alterações autonômicas que ocorrem durante a AOS, como aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática, que podem influenciar diretamente a função cardíaca e a propensão a arritmias.

1.2.1 Hiperatividade do Sistema Nervoso Autonômico

A atividade simpática persistente é considerada o mecanismo crucial para as consequências cardiovasculares da AOS, favorecendo a ocorrência de hipertensão e arritmia.⁽³⁶⁾ Estudos experimentais prévios mostram íntima associação mecânica entre o sistema nervoso autonômico e FA induzida pela AOS.⁽³⁶⁾ A obstrução da via aérea leva a ativação parassimpática, através do reflexo do mergulho, que é imediatamente seguida da ativação simpática como resultado da hipóxia, despertares e inibição do estiramento pulmonar.⁽³⁷⁾ O aumento do esforço inspiratório contra a faringe colapsada, durante a apneia obstrutiva, contribui ainda mais para o aumento da atividade simpática. A indução da FA pela AOS é atenuada pela ablação do plexo ganglionar da veia pulmonar direita, bloqueio farmacológico – neurohumoral

combinados, modulação autonômica com denervação simpática renal ou estimulação mais baixa do tronco simpático vagal, conseqüentemente trazendo evidências consistentes do papel do sistema nervoso autonômico na FA induzida pela AOS.⁽³⁷⁾

1.2.2 Hipoxia intermitente e flutuações do dióxido de carbono

AOS induz episódios repetidos de hipoxemia e hipercapnia intermitentes que cronicamente resultam em redução do período refratário atrial, maior sensibilidade para ativação parassimpática e potencialização da atividade simpática, tornando o tecido atrial mais propício para o aparecimento da FA.⁽³⁷⁾ A hiperatividade simpática induzida pela hipoxia intermitente pode contribuir com hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, dilatação do átrio esquerdo e ativação de canais iônicos sensíveis à catecolaminas que geram descargas elétricas focais que podem engatilhar episódios de FA.⁽³⁸⁻⁴¹⁾ Ao final de cada episódio apneico, existe também um aumento da atividade parassimpática que leva a bradiarritmias que modificam a condutividade elétrica atrial, levando à FA.⁽⁴²⁾

Além disso a desoxigenação – oxigenação intermitentes resultam em aumento das espécies reativas de oxigênio, inflamação vascular, aumento da pressão arterial, que juntos contribuem para o dano miocárdico e remodelamento cardíaco. Dados limitados sugerem associação entre FA e as flutuações de dióxido de carbono.⁽³⁵⁾

1.2.3 Alteração da Pressão Intratorácica

Durante o colapso da via área superior que ocorre em pacientes com AOS, o esforço inspiratório contra a faringe obstruída causa redução na pressão intratorácica que acarreta estiramento miocárdico e mudanças nos gradientes transmuralis intracardíacos.⁽⁴³⁾ Essas alterações da pressão intratorácica reduzem, de forma

transitória, o período refratário atrial e levam a indução de FA associada à coativação simpaticovagal.⁽⁴³⁾

1.2.4 Influência do Ritmo Circadiano

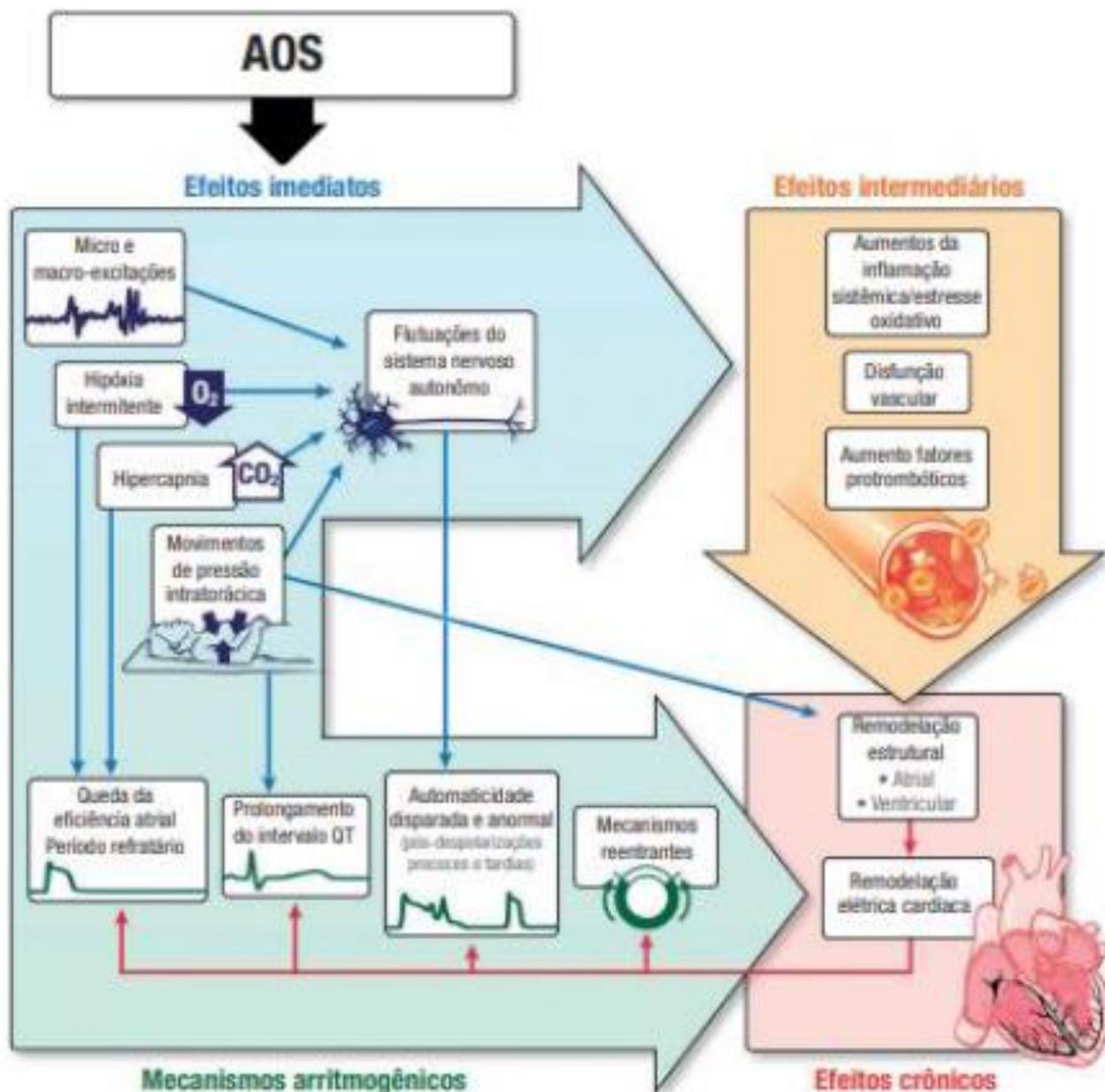
O relógio circadiano central afeta diretamente a eletrofisiologia do coração e a arritmogênese através do sistema nervoso autonômico, e o relógio cardíaco local pode exercer influência através da expressão de canais iônicos, consequentemente influenciando substrato arritmogênico.⁽⁴⁴⁾ Há evidências robustas da regulação da função atrial pelos genes do relógio circadiano, como por exemplo, os canais cardíacos de potássio K⁺ Kv1.5 e 4.2, e de mecanismos intermediários chaves que ligam distúrbios respiratórios do sono a mecanismos arritmogênicos, tais como inflamação, expressão de canais iônicos e atividade autonômica cardíaca.⁽³⁵⁾

1.2.5 Alteração do substrato cardíaco

A AOS à longo prazo, quando não tratada, pode levar a um remodelamento atrial estrutural e elétrico progressivos, criando um substrato dinâmico para a progressão e perpetuação de arritmias cardíacas.⁽³⁵⁾ Os paroxismos noturnos de FA estão temporalmente relacionados a eventos obstrutivos respiratórios, sugerindo que mudanças arritmogênicas agudas e transitórias durante os eventos de apneias e hipopneias podem contribuir para a alteração do substrato cardíaco. A grande frequência de episódios de desoxigenação-reoxigenação intermitentes e a hipercapnia resultam em anormalidades de condução atrial decorrentes da desregulação da conexina e aumento da fibrose nos átrios.⁽⁴⁵⁾ O mapeamento atrial eletrofisiológico durante a ablação de FA na AOS identifica uma maior probabilidade de áreas de baixa voltagem e eletrogramas anormais em ambas os átrios, bem como

aumento da fibrose atrial com redução das velocidades de condução atrial, todos indicativos de remodelação estrutural e elétrica induzida pela AOS.⁽⁴⁶⁾ Em geral, mecanismos comuns de inflamação sistêmica e estresse oxidativo decorrentes dos efeitos fisiológicos da AOS, e implicadas na progressão da FA, podem desempenhar um papel na remodelação cardíaca eletrofisiológica e estrutural.⁽⁴⁷⁾ (Figura 3).

Figura 3 - Mecanismos arritmogênicos na Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)



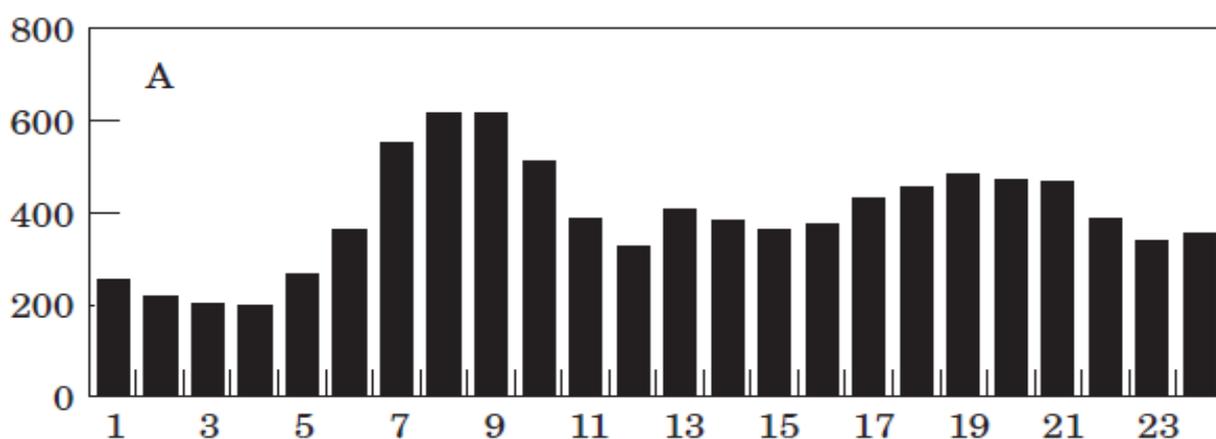
Fonte: Adaptado do *Sleep Apnea and the Heart*.⁽³⁴⁾

1.3 VARIAÇÃO CIRCADIANA DA FAP

A periodicidade circadiana já foi demonstrada em várias doenças cardiovasculares, como morte súbita e infarto agudo miocárdio.^(48, 49) Nessas doenças, os eventos ocorrem mais nas primeiras horas da manhã, e em menor grau, tarde da noite.⁽⁴⁹⁾ Esse padrão de ocorrência foi relacionado a maior atividade simpática que existe nas primeiras horas da manhã.⁽⁵⁰⁾ Dados sobre o ritmo circadiano da FAP são

escassos. Viskin et al⁽⁵¹⁾ estudou 10.000 episódios com FAP sintomática e mostrou que a distribuição dos episódios de FAP não é randômica e ocorre mais pela manhã e, em menor grau, tarde da noite do que pela tarde e madrugada (da meia noite até 6 horas da manhã). Este padrão de distribuição está representado na figura 4.

Figura 4 - Horário de início da Fibrilação Atrial Paroxística de acordo com o momento presumível do início dos sintomas.



Fonte: Retirada do artigo do Viskin.⁽⁵¹⁾

Um trabalho japonês⁽⁵²⁾ analisou o Holter 24h de 151 pacientes e também revelou que os episódios de FAP não são randômicos, porém encontrou um dado diferente do trabalho anterior, mostrando dois picos de incidência: um entre meio dia e 15h, que incluiu a maior parte dos episódios, e outro à noite, entre 20h e meia noite. Sendo assim, fica evidente que o padrão de ocorrência da FAP não é randômico, porém os dados ainda são conflitantes.

1.4 OBJETIVOS

Embora as crescentes evidências tenham levado diretrizes internacionais^(19, 50) a recomendar o rastreamento de AOS como parte integrante do manejo de pacientes com FA, algumas questões importantes ainda não foram abordadas. Todos os trabalhos que estudaram a associação de AOS e FA, até o momento, representam um grupo heterogêneo de pacientes com FA, incluindo em sua maioria, pacientes com FA persistente e permanente.^(29, 53-55) Além disso, embora estudos mostrem relação temporal entre os paroxismos de FA e o episódio de apneia⁽²⁹⁾, faltam dados que ofereçam informações detalhadas sobre prevalência de arritmia diurna nesta população e sobre a distribuição circadiana e temporal dos paroxismos de FA, tornando impraticável uma comparação direta entre os perfis dos paroxismos durante o dia e a noite.

1.4.1 Objetivo Primário

Avaliar se a AOS está associada com maior ocorrência de eventos de FAP no período noturno.

1.4.2 Objetivo Secundário

Descrever a frequência e o potencial subdiagnóstico da AOS em paciente com FAP.

1.5 HIPÓTESES

A. Pacientes com AOS terão mais episódios de FAP durante o sono do que pacientes sem AOS, sugerindo uma influência no padrão de distribuição dos episódios FAP.

B. A AOS é muito frequente e subdiagnosticada em pacientes com FAP.

METODOLOGIA

2.1 DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DE PACIENTES

Trata -se de um estudo Analítico, Observacional do tipo corte transversal e prospectivo que foi conduzido a partir da seleção de pacientes no serviço do Holter de dois centros terciários, o Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade da São Paulo (FMUSP) e do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa de ambas as instituições e todos os participantes preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido (CAAE RN 63122316.6.3001.5292 e CAAE SP 63122316.6.6.0000.0068)

Foram selecionados consecutivamente pacientes que apresentaram pelo menos um episódio de FAP, definido pela ausência de ondas P discerníveis (ou presença de ondas fibrilatórias) associada a resposta ventricular irregular (QRS irregular)⁽⁵⁶⁾, de qualquer duração (intermitente), flagrados no traçado do exame do Holter de 24h, no período de setembro de 2018 a junho de 2022. É importante ressaltar o impacto negativo da Pandemia de COVID -19 na inclusão dos pacientes neste estudo. As medidas de distanciamento, o medo do contágio, a restrição de mobilidade urbana, interrupções dos atendimentos relacionados à pesquisa resultaram na extensão do período de recrutamento inicialmente proposto.

Todos os pacientes com essa arritmia no Holter foram convocados, via ligação telefônica, para entrevista clínica, aplicação de questionários, exame físico e realização do exame do sono para diagnóstico de AOS. A entrevista clínica incluiu análise de dados demográficos, história clínica com o inquérito sobre o sono,

antecedentes patológicos e medicações de uso regular. O questionário de Epworth⁽⁵⁷⁾ foi aplicado para avaliação de Sonolência Excessiva Diurna (SED) e consiste em oito perguntas projetadas para medir a probabilidade de um paciente cochilar em diferentes situações cotidianas. As situações abordadas incluem sentar e ler, assistir televisão, estar parado no trânsito enquanto dirige ou como passageiro. Cada pergunta é pontuada numa escala de 0 a 3 pontos (0 nunca cochilo / 1 pequena chance de cochilar / 2 moderada chance de cochilar / 3 alta chance de cochilar). A pontuação total é obtida somando os pontos de todas as perguntas, resultando em um escore que pode variar de 0 a 24 pontos. O ponto de corte para SED é o escore maior ou igual a 11.

O exame físico incluiu a avaliação do peso, altura, cálculo do índice de massa corpórea (IMC), circunferências abdominal e cervical, pressão arterial e frequência cardíaca usando técnicas padronizadas. Para avaliação das circunferências abdominal e cervical, foi utilizada fita métrica não extensível e as medidas foram realizadas com o paciente de pé. Para circunferência abdominal a fita foi posicionada no ponto médio entre a borda inferior da última costela e o topo da crista ilíaca. Para circunferência cervical, o paciente foi orientado a manter o olhar fixo para frente, com o pescoço ereto e a fita foi posicionada na altura da cartilagem cricoide. O peso foi aferido numa balança calibrada, com o paciente de pé, sem sapatos, bem-posicionado, no centro da balança. A altura foi aferida com estadiômetro, acoplado a balança, na posição de pé.

As medidas da frequência cardíaca e da pressão arterial, com o paciente sentado, confortavelmente, após pelo menos 5 minutos de repouso. Para a aferição da pressão arterial, utilizamos o estetoscópio e um esfigmomanômetro calibrado. O braço do paciente ficou apoiado na altura do coração, a braçadeira foi adequada para

o tamanho do braço de cada paciente e ficou posicionada 3 cm acima da fossa cubital. Utilizamos o método palpatório da artéria radial para encontrar o ponto de insuflação máxima e auscultamos a artéria braquial. Foram anotados o valor da pressão no primeiro som audível (pressão arterial sistólica) e no desaparecimento do som (pressão arterial diastólica). Foram feitas duas medidas no membro superior esquerdo, com um intervalo de 1 a 2 minutos entre elas. Consideramos a média dessas duas medidas para o valor da pressão arterial utilizado na tese. Para avaliação da frequência cardíaca, utilizamos o método palpatório na artéria radial.

2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes menores que 18 anos e maiores que 80 anos, pacientes com disfunção ventricular importante (fração de ejeção do ventrículo esquerdo <40% visto no ecocardiograma), pacientes internados, pacientes com causas agudas de fibrilação atrial como anemia sintomática e hipertireoidismo descompensado, pacientes com doenças limitantes como doença pulmonar obstrutiva crônica dependente de oxigênio domiciliar e distrofias musculares, pacientes com cardiopatias associadas a maior risco de desenvolver fibrilação atrial como estenose mitral e cardiomiopatia hipertrófica, pacientes em tratamento para AOS, pacientes que foram a óbito antes da avaliação clínica, pacientes que se recusaram a participar do estudo, que não aceitaram preencher o termo de consentimento livre e esclarecido ou que não foi possível entrar em contato com os telefones que tínhamos disponíveis.

2.3 DIAGNÓSTICO DA AOS

Para o diagnóstico de AOS, optamos pela realização de um monitor portátil validado, o WatchPAT™ (Itamar Medical, Israel com Registro ANVISA: 101780010241). Este é um estudo iniciado por investigador. A empresa forneceu os equipamentos para a avaliação da AOS. Importante mencionar que a empresa não participou da elaboração, análise estatística, interpretação dos dados e da escrita do manuscrito.

O WatchPAT™ é um sistema portátil para avaliação do sono e diagnóstico de AOS em pacientes adultos, realizado na própria residência, com metodologia confiável, facilidade para instalação e acurácia comprovada quando comparado a Polissonografia ($r=0,889$ [IC 95%, 0,862 – 0,911]).⁽⁵⁸⁾ É importante ressaltar que este dispositivo também foi validado em pacientes com FA com desempenho similar do que o observado na população em geral, sugerindo que a presença de FA durante a noite ou o uso de medicamentos antiarrítmicos não reduziu o desempenho desta tecnologia na detecção da AOS.^(55,59,60)

O aparelho consiste num dispositivo de pulso, como se fosse um relógio, um biosensor (*probe*) que é colocado no dedo indicador e grava de forma contínua os sinais da Tonometria Arterial Periférica (TAP), um oxímetro colocado no dedo anelar para gravar a saturação de oxigênio e um sensor de ronco e posição corporal que fica colado no esterno do paciente (Figura 5). O WatchPAT™ utiliza TAP, um sinal fisiológico que espelha as mudanças na pulsação arterial que são reguladas pela inervação simpática do músculo liso do vaso, via receptor alfa adrenérgico, sem o contrabalanço da inervação parassimpática para esse tecido. Essas mudanças no tônus simpático que são detectadas pela TAP combinado com as mudanças na

frequência cardíaca e na saturação de oxigênio geram a base para detecção de AOS a partir desta tecnologia.

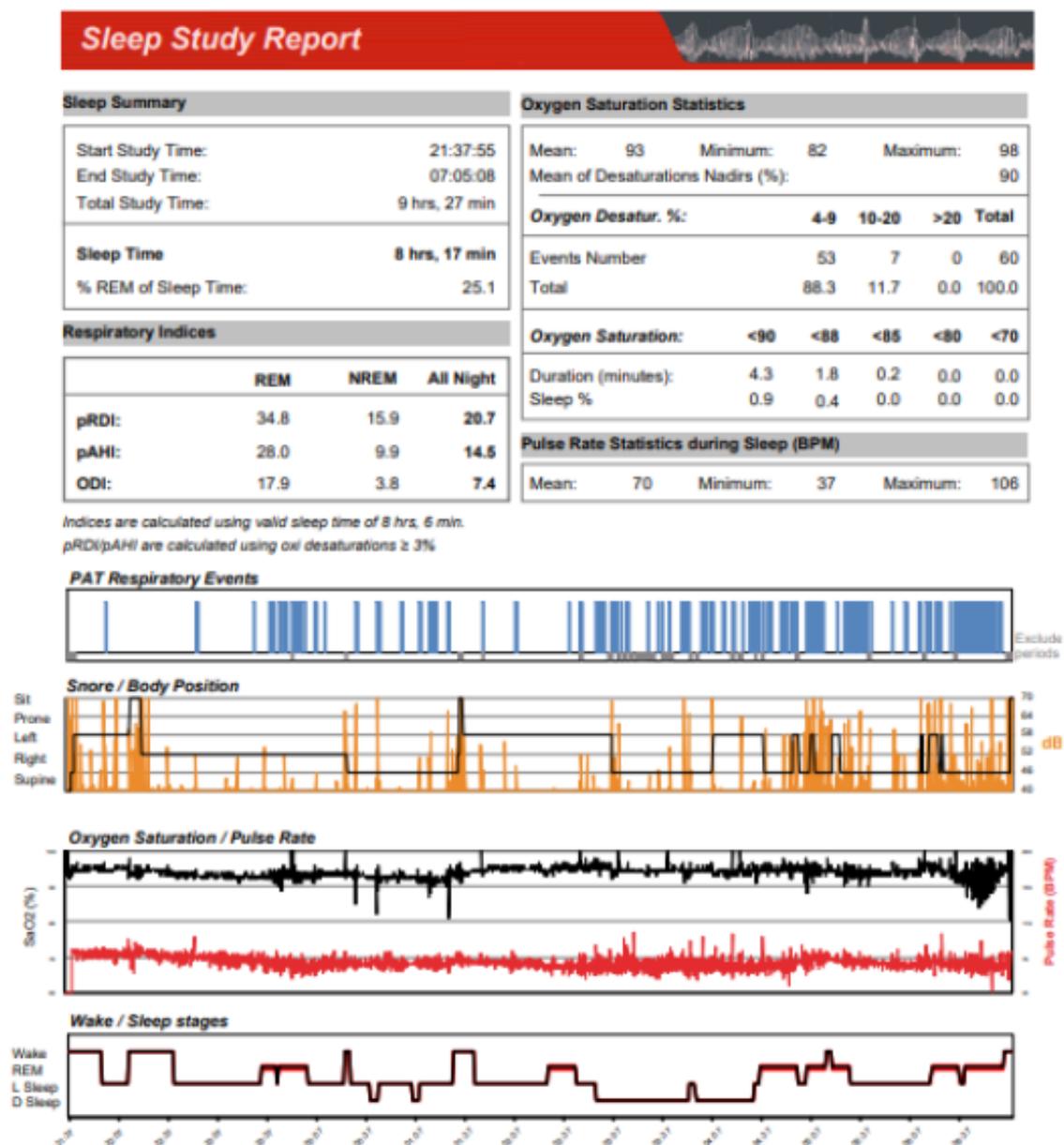
Figura 5 - Aparelho WatchPAT™ utilizado para o diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono.



Fonte: Cedida pela empresa Itamar Medical

Neste estudo o diagnóstico de AOS foi determinado a partir do IAHL maior ou igual a 15 já que é a partir desse valor que o tratamento para a doença é indicado e as consequências cardiovasculares são mais evidentes^(38, 61, 62). O paciente foi orientado a montar o aparelho logo antes de dormir, passar a noite inteira com ele e, após acordar, trazer o aparelho de volta para análises dos dados gravados. Os dados foram baixados no computador que tem o software zzzPAT da Itamar Medical e o relatório do sono foi gerado automaticamente (Figura 6).

Figura 6 - Laudo gerado pelo WatchPAT™.*



Sleep Study Report

Body Position Statistics

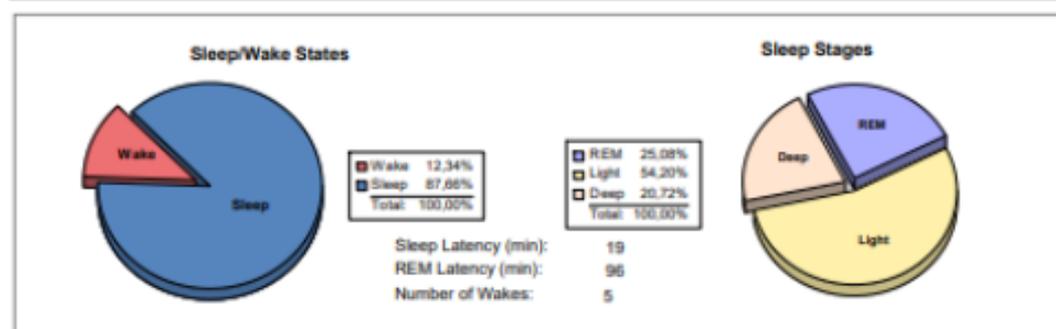
Position	Supine	Prone	Right	Left
Sleep (min)	244.6	0.0	103.0	149.6
Sleep %	49.2	0.0	20.7	30.1
pRDI	27.7	N/A	13.4	14.7
pAHI	21.1	N/A	7.6	9.0
ODI	13.0	N/A	2.3	2.0



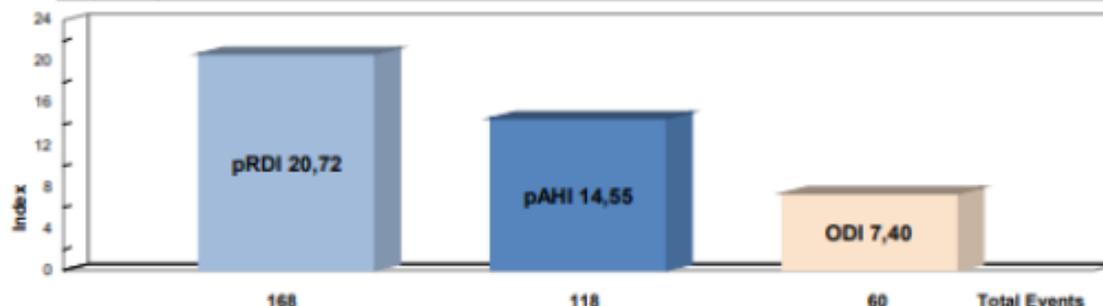
Snoring Statistics

Snoring Level (dB)	>40	>50	>60	>70	>80	>Threshold (45)	Mean: 40 dB
Sleep (min)	48.7	10.5	3.6	0.7	0.0	17.2	
Sleep %	9.8	2.1	0.7	0.1	0.0	3.5	

Sleep Stages Chart



Respiratory Indices Chart



*Na página anterior, observamos as tabelas que contém dados da monitorização dos índices respiratórios durante todo o sono e traçados que mostram distribuição dos eventos respiratórios, roncos/posição corporal, saturação de oxigênio, frequência cardíaca e o hipnograma mostrando as fases do sono presumíveis pelo aparelho. Na presente página, observamos tabelas e gráficos referentes à posição corporal, roncos, estágios do sono e índices respiratórios.

Fonte: Cedido pela empresa Itamar Medical.

2.4 HOLTER 24H

A presença de pelo menos um episódio de FAP detectado no Holter 24h foi critério obrigatório para inclusão no estudo. As gravações dos eletrocardiogramas do Holter 24h foram obtidas com o sistema da marca Cardios (Cardios, São Paulo) e consistem em três derivações eletrocardiográficas e simultâneas, tanto no InCor da FMUSP quanto no HUOL da UFRN. Todo paciente submetido ao Holter 24h foi estimulado a preencher um diário de sintomas e de atividades, incluindo a descrição do horário do sono e do despertar matinal. As análises foram feitas no sistema Cardios correspondente de maneira habitual, laudadas e revisadas por médicos de ambas as instituições.

2.5 ECOCARDIOGRAMA

O ecocardiograma foi solicitado na rotina de atendimento para todos os pacientes incluídos. O exame foi obtido com o paciente em decúbito lateral esquerdo e posição reclinada e supina por visão paraesternal (eixo longo e curto), apical duas e quatro câmaras, e subcostal. Foram realizadas medidas das câmaras esquerda e direita de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography*.⁽⁶³⁾ Para inclusão do paciente neste estudo, foi exigido fração de ejeção (FE) >40% documentado pelo ecocardiograma. Entre os métodos mais comuns para avaliar a FE estão os métodos de Teichholz e Simpson⁽⁶³⁾. Para nosso estudo aceitamos a avaliação da FE por um destes dois métodos.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram submetidos à análise descritiva, exploratória e inferencial. Além da análise de toda a amostra, separamos os grupos de acordo com o status da AOS. Para variáveis contínuas, os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil 25-75, quando apropriado. Os episódios que ocorreram das 6h às 21h59m foram contabilizados como ocorrência diurna e os episódios que ocorreram das 22h às 5h59m foram contabilizados como episódios noturnos.

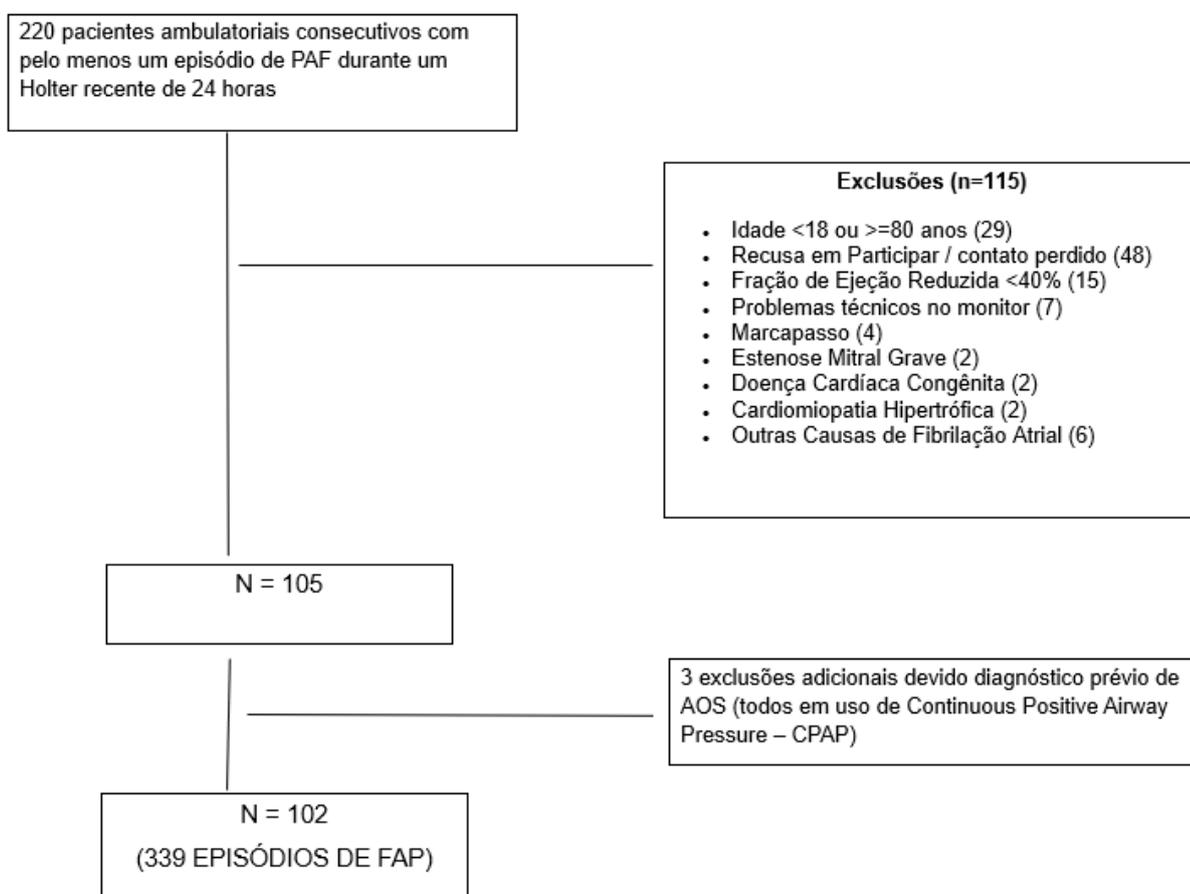
O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados quantitativos. Para variáveis categóricas, foi realizado o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Este último foi adotado para teste não paramétrico quando os valores esperados nas células da tabela de contingência eram menores que 5. Foi realizado teste de independência do qui-quadrado (2x2) para investigar se havia associação entre a presença de AOS (sim ou não) e o período de início dos episódios de FA (dia vs. noite). Para avaliar as diferenças dos episódios de FAP para cada período distinto do dia, utilizou-se o teste de Mann Whitney. A significância estatística foi definida como $P < 0,05$ e todos os testes foram bicaudais. A análise estatística foi realizada utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versão 28.0.1.1 IBM).

RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Foram selecionados 220 pacientes no período de setembro de 2018 até junho de 2022, a partir dos serviços de Holter 24h das duas instituições de centro terciário. Após aplicados os critérios de exclusão (Figura 7), nossa amostra ficou com 102 pacientes que foram submetidos a entrevista clínica e realização do exame do sono. Foram incluídos 81 pacientes provenientes do InCor e 21 pacientes da UFRN.

Figura 7 - Fluxograma da seleção e exclusão de pacientes



*Outras causas de FA: Hipertireoidismo (1), Anemia Sintomática (1), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica dependente de oxigênio (1), Distrofia Muscular(2) e Chagas (1).

As características gerais destes pacientes estão apresentadas na tabela 1. A maior parte da nossa amostra foi composta por homens, autorreferidos como brancos, com múltiplas comorbidades, principalmente hipertensão arterial e sobrepeso. A idade média foi de 64 anos.

3.2. PREVALÊNCIA DA AOS E ANÁLISE DAS VARIÁVEIS ENTRE OS GRUPOS

Cinquenta e sete pacientes (56%) com FAP apresentaram o IAH ≥ 15 e foram considerados portadores da AOS. Dentre estes pacientes, 21 (37%) apresentaram AOS grave (IAH ≥ 30). A partir desta análise dividimos a amostra em dois grupos, o grupo com AOS e o grupo sem AOS e comparamos suas características demográficas, clínicas, ecocardiográficas, dados do Holter 24h e dados do exame do sono. As características gerais de ambos os grupos também foram apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados Demográficos

	Todos (N=102)	Sem AOS (N=45)	AOS (N=57)	P
Dados Demográficos				
Idade (anos)	64(9)	60(13)	64(9)	0,044*
Sexo (M)	59 (58%)	22 (49%)	37 (65%)	0,10
IMC (Kg/m2)	27(3,6)	27(4,5)	30(5,2)	<0,001*
Etnia (Branco)	61(59,8%)	23(51%)	38(67%)	0,20
Comorbidades				
Hipertensão	71(70%)	29(64,4%)	42(73,7%)	0,31
Diabetes	30(29,4%)	10 (22,2%)	20(35,1%)	0,16
Dislipidemia	68(66,7%)	27(60%)	41(72%)	0,20
Ansiedade/Depressão	17 (16,7%)	7 (15,6%)	10(17,5%)	0,80
Tabagismo	8(7,8%)	5 (11,1%)	3 (5,3%)	0,28
Fibrilação Atrial prévia	69(67,6%)	28(62,2%)	41(71,9%)	0,30
Ablação de Fibrilação Atrial Prévia	14 (13,7%)	5(11,1%)	9(15,8%)	0,50
Doença Arterial Coronariana	17 (16,7%)	7(15,6%)	10(17,5%)	0,80
Acidente Vascular Cerebral	13 (12,9%)	3(6,7%)	10(17,9%)	0,10
Medicações				
Antiarrítmicos	68 (66,7%)	34(75,6%)	34(59,6%)	0,09
Betabloqueadores	56 (54,9%)	22(48,9%)	34(59,6%)	0,28
Bloqueadores do canal de cálcio dihidropiridínicos	8 (7,8%)	6(13,3%)	2(3,5%)	0,07
Varfarina	42 (41,2%)	19(42,2%)	23(40,4%)	0,85
DOAC	29 (28,4%)	12(26,7%)	17(29,8%)	0,73

IMC = Índice de Massa Corpórea. DOAC = anticoagulantes de ação direta. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.* teste T student.*1 Mann Whitney. Demais dados apresentados em proporções e comparados com o qui quadrado

Com relação aos dados demográficos, os pacientes com AOS são mais velhos e tem maior IMC. Os pacientes com AOS e sem AOS são homogêneos com relação as comorbidades prévias e uso de medicações com efeito no ritmo cardíaco.

Com relação aos dados ecocardiográficos, descritos na Tabela 2, os pacientes com AOS apresentam maior espessura do septo, da parede posterior e maior massa indexada do ventrículo esquerdo. Os grupos são homogêneos com relação às outras medidas ecocardiográficas, incluindo tamanho do átrio esquerdo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 2 - Dados Ecocardiográficos

	Todos (N=102)	Sem AOS (N=45)	AOS (N=57)	
FEVE %	64 (60-67)	64(58-67)	64(61-67)	0,41**
Átrio esquerdo mm	48(6)	39(6)	42(6)	0,06*
Volume átrio esquerdo ml/m ²	40(11)	38(8)	41(13)	0,23*
DDVE mm	50(2,8)	49(4)	49(4)	0,46*
DSVE mm	31(29-34)	32 (30-34)	31(29-35)	0,60**
Septo mm	9 (9-10)	9 (8-10)	10 (9-11)	0,02**
Parede Posterior mm	9 (8-10)	9 (8-9)	9 (8-10)	0,008**
Índice de Massa do VE g/m ²	89(21)	81(12)	90(24)	0,025*

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. DDVE: Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo. DSVE Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo. VE: Ventrículo Esquerdo. . * teste T **Mann Whitney

Com relação aos do exame do Holter 24h (Tabela 3), os pacientes com AOS apresentaram mais extrassístoles ventriculares, tanto durante o dia quanto durante à noite, do que os pacientes sem AOS. Além disso, os pacientes com AOS apresentam

maior média da frequência cardíaca mínima no exame do Holter, quando comparados aos pacientes sem AOS. Os pacientes sem AOS apresentaram mais extrassístoles supraventriculares, tanto durante o dia quanto à noite, quando comparados aos pacientes com AOS. Os grupos foram homogêneos com relação as frequências cardíacas média e máxima e quanto a presença de Taquicardia Atrial não sustentada.

Tabela 3 - Dados do Holter 24h

	Todos (N=102)	Sem AOS (N=45)	AOS (N=57)	P
FC mínima (bpm)	47 (9)	45 (8,6)	48 (8,7)	0,04*
FC média (bpm)	78 (14)	76 (13)	78 (14)	0,24*
FC máxima (bpm)	163 (33)	167 (35)	160 (30)	0,54*
TANS	72 (72,7%)	30 (69,8%)	42 (75%)	0,56
TAN	1 (0-7)	1 (0-9)	1 (0-7)	0,72**
TAD	3 (0-18)	5 (0-39,5)	2 (0-7,3)	0,17**
EAN	265 (21-1415)	480 (43-2643)	155 (5,5-864)	0,03**
EAD	638 (39-2335)	1356 (231-6232)	202(15-1400)	0,001**
EVN	2 (0-27)	1(0-4)	7 (0-135)	0,001**
EVD	7,5 (0-118)	1(0-18)	13 (1-211)	0,006**

FC = frequência cardíaca. TANS = Taquicardia Atrial Não Sustentada. TAN = Taquicardia Atrial à noite. TAD = Taquicardia Atrial durante o dia. EAN = Extrassístole atrial à noite. EAD = Extrassístole Atrial durante o dia. EVD = Extrassístole ventricular à noite. EVN= Extrassístole ventricular durante o dia.* teste T student.** Mann Whitney. Demais dados apresentados em proporções e comparados com o qui quadrado

Com relação aos dados do sono (Tabela 4), os pacientes com AOS tem maior frequência cardíaca média durante o sono, maior IAH, menor saturação de oxigênio

mínima e maior porcentagem de tempo do sono com saturação menor que 90% do que os pacientes sem AOS. Os grupos são homogêneos com relação a presença de SED, roncos, tempo total de sono e frequências cardíacas mínima e máxima durante o exame.

Tabela 4 - Dados do exame do sono

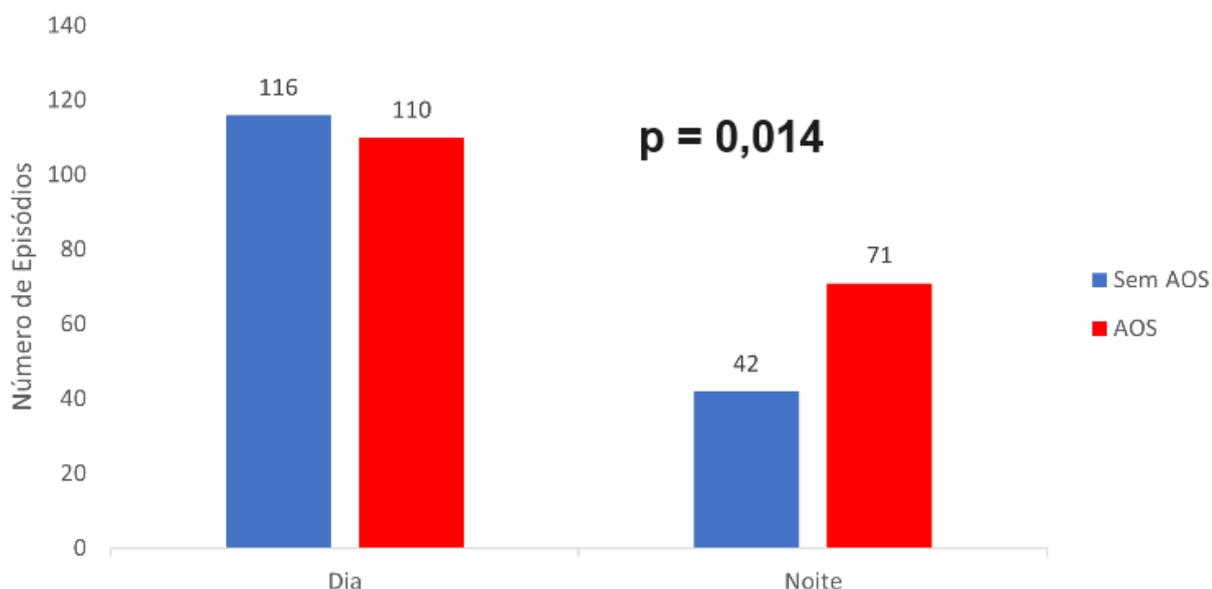
	Todos (N=102)	Sem AOS (N=45)	AOS (N=57)	P
História Clínica				
SED	22(22%)	9(20%)	13(23%)	0,73
Watch PAT				
Tempo Total de Sono (h)	6,3(1,5)	6,5(1,6)	6,2(1,3)	0,22*
FC mínima (bpm)	42 (37-47)	42(37-49)	42(37-47)	0,53**
FC média (bpm)	60 (52-70)	57(51-63)	64(54-74)	0,05**
FC máxima (bpm)	101(22)	97(19)	103(23)	0,16*
IAH	16,5 (9-29)	7,2(4-11)	27 (20-36)	<0,001**
SatO ₂ min	85(81-88)	87(85-90)	82(78-85)	<0,001**
SatO ₂ média	93(92-94)	93(92-95)	93 (92-94)	0,03**
TSatO ₂ <90 (%)	0,8(0,1-4,4)	0(0-0,5)	2,5(0,9-9)	<0,001**

SED: Sonolência Excessiva Diurna. FC: frequência cardíaca. IAH: índice de Apneia e Hipopneia. SatO₂: Saturação de oxigênio. TSatO₂<90: porcentagem do tempo do sono com saturação de oxigênio menor que 90. *teste t Student. ** teste Mann Whitney. Demais dados apresentados em proporções e comparados com o qui quadrado.

3.3 PERÍODOS DE OCORRÊNCIA DOS EPISÓDIOS DE FIBRILAÇÃO ATRIAL E A INTERFERÊNCIA DA AOS NO PADRÃO CIRCADIANO

Como já mencionado, a nossa amostra foi composta por 102 pacientes que tiveram somados 339 episódios de FAP detectados pelo Holter 24h, com a mediana de 2 (1-4) episódios por paciente. Destes 339 episódios, 67% ocorreram durante o dia e 33% ocorreram durante à noite. Foi encontrada uma associação significativa entre a presença de AOS e maior risco de episódios de FAP à noite ($p=0,014$). A análise da razão de chance mostrou que os pacientes com AOS tem 1,78 vezes mais chance (IC 95% 1,123 – 2,83) de apresentar episódios noturnos quando comparados aos pacientes sem AOS. A figura 8 mostra com detalhes a quantidade de episódios em cada período do dia.

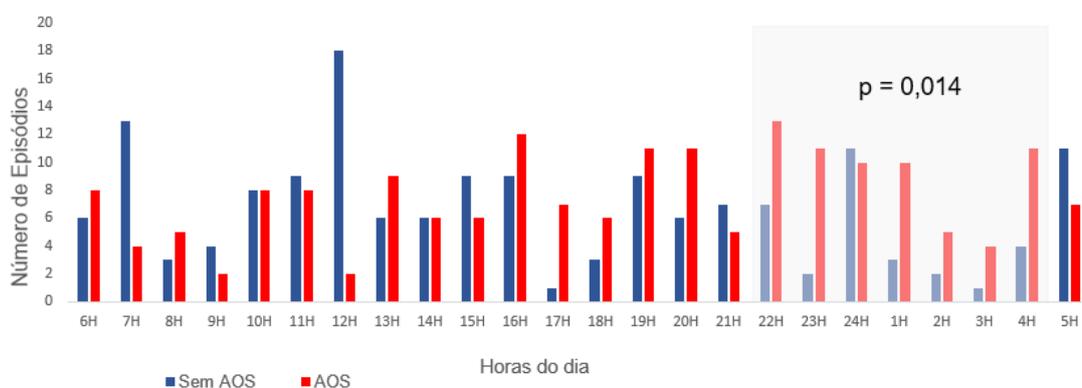
Figura 8 - Quantidade dos episódios de Fibrilação Atrial dia e noite de acordo com presença de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).



Fonte: Criado pela própria autora no Software Excel

A figura 9 mostra a distribuição dos episódios da FAP ao longo das 24h (1h até 24h), separados entre a presença ou a ausência de AOS. Com a ausência do pressuposto de normalidade na distribuição dos episódios, foi feito o teste U de Mann-Whitney que testa a diferença do posto médio entre as medianas dos episódios, entre pacientes com apneia e sem apneia, para cada um dos períodos distintos (22h às 4h e 5h às 21h). Neste contexto, observamos uma distribuição não uniforme com mais episódios de FA no grupo com AOS durante o período de horas compreendido entre as 22h e 4h, sem diferença nos demais períodos.

Figura 9 - Distribuição dos episódios de Fibrilação Atrial Paroxística nas 24h do dia de acordo com a presença e ausência de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).



Fonte: Criado pela própria autora no Software Excel.

O período hachurado entre 22h e 4h mostra uma quantidade significativamente maior de episódios de FAP em pacientes com AOS em relação aos pacientes sem AOS.

Embora exista uma diferença com relação ao horário do dia que os episódios mais ocorrem, os grupos são homogêneos com relação a quantidade total de episódios (AOS: 181; Sem AOS: 158, $p=0.53$), a carga total da FA, a duração do maior episódio de FA, ao período de ocorrência do maior episódio de FA, conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição dos episódios de Fibrilação Atrial Paroxística de acordo com a presença ou ausência da Apneia Obstrutiva do Sono.

	Todos (N=339)	Sem AOS (N=158)	AOS (N=181)	P
Carga FA (min)				
Total	148 (53-423)	163 (63-415)	146 (18-454)	0,50*
Noite	13,5 (0-204)	3 (0-223)	30 (0,1 -209)	0,30*
Dia	88,5 (12-231)	90 (34-323)	86 (6-223)	0,31*
Maior Episódio FAP (min)	128 (37-336)	139 (43-345)	114 (14-294)	0,55*
Período Maior Episódio FAP				0,73
Dia	73 (71,6%)	33(73,3%)	40(70,2%)	
Noite	29 (28,4%)	12(26,7%)	17(29,8%)	

* teste Mann Whitney. Demais dados apresentados em proporções e comparados com o qui quadrado.

DISCUSSÃO

Este estudo examinou o papel potencial da AOS no padrão temporal dos episódios de FAP em pacientes consecutivos. Além disso, avaliamos a frequência e o potencial subdiagnóstico de AOS entre pacientes com FAP. Apesar da maioria dos episódios de FAP ocorrer durante o dia (parcialmente explicado pelo fato de representar a maior parte do período de 24 horas), há uma associação significativa entre a presença de AOS e um aumento do risco de episódios de FAP à noite. Particularmente, pacientes com AOS apresentaram mais episódios de FAP entre 22h e 4h, em comparação com pacientes sem AOS. Além disso, confirmamos nossa hipótese ao mostrar alta frequência e subdiagnóstico de AOS. Em conjunto, nossos dados sugerem que a AOS ainda é uma condição negligenciada que pode contribuir para prejudicar o padrão circadiano da FAP.

O padrão circadiano de algumas doenças cardiovasculares, como a morte súbita e o infarto agudo do miocárdio já foram previamente descritos na literatura.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ Em todas elas, a maior parte dos eventos ocorre pela manhã, entre às 6h e 12h, e uma menor proporção tarde da noite,⁽⁴⁹⁾ com queda significativa de incidência entre meia noite e 6h. No entanto, na presença de AOS, o padrão circadiano da morte súbita é modificado. Evidência prévia do grupo do Professor Virend Somers mostrou que o pico de incidência de morte súbita da população com AOS ocorre entre meia noite e 6h, exatamente o oposto do que ocorre na população geral.⁽⁶⁴⁾ Com relação a distribuição circadiana dos episódios de FAP na população geral, os estudos prévios são unânimes em dizer que o padrão de distribuição não é uniforme, porém divergem quanto a descrição do padrão circadiano apresentado. Rostagno⁽⁶⁵⁾, Kupari⁽⁶⁶⁾ e Viskin⁽⁵¹⁾ estudaram a distribuição dos episódios de FA em pacientes sintomáticos que precisaram do serviço de emergência e descreveram 2 picos de incidência de

paroxismos de FA em cada um deles. Rostango et al.⁽⁶⁵⁾ mostrou 1 pico durante a manhã e outro no final da tarde. Kupari et al.⁽⁶⁶⁾ mostrou 2 picos de incidência, o primeiro das 6h às 12h e o segundo das 18h às 24h. Já Viskin et al.⁽⁵¹⁾ mostrou um pico pela manhã e outro no início da noite. Estes trabalhos têm como limitação o fato de só incluírem episódios sintomáticos (não avaliando, portanto, a carga total da FA [sintomáticos + assintomáticos]). Além disto, estes estudos não acessaram diretamente o horário exato do início da arritmia, pois nem sempre o gatilho da arritmia coincide com o início dos sintomas. Por outro lado, Yamashita et al.⁽⁵²⁾ avaliou a distribuição circadiana da FAP, utilizando, assim como nosso trabalho, dados do Holter 24h com inclusão na análise tanto de episódios sintomáticos quanto assintomáticos. Este autor demonstrou 1 pico de incidência pela manhã, por volta das 11h. Embora exista divergência entre o verdadeiro padrão circadiano, todos os autores são unânimes em demonstrar que, após às 22h (principalmente após às 24h) ocorre o nadir dos episódios de FA. Nenhum trabalho até o momento estudou o padrão circadiano numa população de pacientes com AOS. Nosso trabalho utilizou Holter 24h para diagnosticar a FAP, o que nos permitiu avaliar, a carga total da arritmia, tanto de dia quando de noite. Mostramos uma prevalência maior de episódios de FAP durante o dia, corroborando com os estudos prévios, porém, também mostramos claramente, que pacientes com AOS apresentam mais episódios de FAP no período das 22h às 4h do que aqueles sem AOS. Este padrão de apresentação da FAP destoa do que foi evidenciado nos estudos anteriores e acreditamos que essa diferença possa ser explicada pela influência dos eventos respiratórios que caracterizam a AOS. Por outro lado, os nossos achados de distribuição dos episódios de FAP nos pacientes sem AOS são similares aos observados na literatura, o que reforça a consistência dos nossos resultados.

A literatura que nos precede mostra a prevalência de AOS numa população de FA persistente ou numa população heterogênea composta por FA persistente e FAP. Gami et al⁽²⁹⁾ mostrou uma prevalência de 50% de AOS na população com FA e com a análise da razão de chances demonstrou que pacientes com FA tem 2,19 vezes mais chance de AOS quando comparados com a população geral. Szymański et al⁽⁵⁴⁾ analisou uma amostra heterogênea de FA, com 70% de FAP e descobriu uma prevalência de 46% de AOS (utilizando o IAH ≥ 5 eventos por hora). Nosso estudo mostra que a AOS é muito frequente nos pacientes com FAP, mesmo utilizando um IAH maior. Mais recentemente, Mills et al.⁽⁵⁵⁾, publicou um estudo piloto com 38 pacientes com FA, 28 deles com FAP, que fizeram o WatchPAT™ (mesma metodologia utilizada por nosso trabalho) para diagnóstico de AOS e mostraram prevalência de 50% de AOS moderada e 81% de AOS leve. Esse achado é o que mais se aproxima dos nossos resultados. A grande prevalência de AOS encontrada neste trabalho preocupa por demonstrar, de forma clara, que na prática clínica, AOS permanece subdiagnosticada e subtratada, conforme já tinha sido descrito previamente numa população de pacientes cardiológicos ambulatoriais.⁽⁶⁷⁾ Esse subdiagnóstico pode ser parcialmente explicado pela ausência de sonolência excessiva diurna numa porção significativa dos nossos pacientes com AOS.⁽⁶⁷⁾ Somente 3 dos 105 pacientes inicialmente incluídos tinham diagnóstico prévio da AOS, mas 68% dos pacientes com FAP já sabiam do diagnóstico desta arritmia (dentro os quais 67% já faziam uso de antiarrítmicos e 14% já tinham sido submetidos a ablação da FA e entraram no estudo por uma recorrência de FAP diagnosticada pelo Holter 24h). Evidências prévias sugerem que a presença de AOS impacta negativamente na eficácia de todas as terapias de controle de ritmo da FA como o uso de antiarrítmicos⁽⁶⁸⁾, cardioversão elétrica sincronizada⁽⁶⁹⁾ e ablação por cateter⁽⁷⁰⁾ e o fato de não estar diagnosticada

e tratada pode justificar as recorrências dos paroxismos. Se o paciente recebe o diagnóstico e inicia o tratamento com o aparelho de CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*), tratamento de escolha especialmente nos casos mais grave, pode ocorrer a redução da incidência da FA.⁽⁷¹⁾ É evidente o acúmulo de literatura que associam AOS e FA, tanto do ponto de vista epidemiológico quanto patofisiológico e o quanto AOS impacta negativamente o controle dos episódios de FA. Obstáculos a serem vencidos para melhorar o subdiagnóstico já foram descritos.⁽⁷²⁾ São eles: inércia médica para novos conceitos e tópicos que são fora da especialidade, o número limitado de especialistas do sono em algumas áreas, principalmente países em desenvolvimento, espaço restrito para Medicina do Sono em congressos da Cardiologia o que torna essa interação mais difícil. A AOS é comumente pouco sintomática em pacientes com doenças cardiovasculares de maneira geral, o que pode reduzir a performance dos questionários para avaliação de risco de AOS.⁽⁷²⁾ A solução proposta é uma linha de cuidado para o paciente que integre especialistas do sono e cardiologistas, desenvolvimento de novas ferramentas (ou validação de ferramentas anteriores) com melhor performance para rastreamento de AOS em pacientes com FA e atenção para novas modalidades de tratamento, como a neuromodulação, que pode trazer benefícios para o tratamento de ambas as patologias. ⁽⁷²⁾

De forma exploratória (já que não era o objetivo do estudo pois os pacientes foram selecionados a partir de pelo menos um episódio de FAP), encontramos que a AOS está associada a maior ocorrência de extrassístoles ventriculares, tanto durante o dia quanto durante à noite, conforme explicitado na Tabela 3. Este achado já foi corroborado com estudos prévios.⁽³⁰⁾ Os achados ecocardiográficos, como parede posterior, septo e massa ventricular foram maiores em pacientes com AOS. Este maior remodelamento ventricular pode contribuir para os achados verificados na presente

investigação. No entanto, o que nos causou surpresa, foi a associação da AOS com extrassístoles supraventriculares. Nosso estudo mostrou, de forma significativa do ponto de vista estatístico, que os pacientes sem AOS apresentam mais extrassístoles supraventriculares, tanto diurna quanto noturna, do que os pacientes com AOS. Estudos prévios mostram maior prevalência dessas arritmias em pacientes com AOS.^(30, 73) Não está claro se, pelo fato de selecionarmos pacientes já com episódios de FAP, isto poderia influenciar a densidade de extrassístoles supraventriculares no presente estudo. De qualquer forma, por ser um dado exploratório, este achado deve ser interpretado com cautela.

Existem vários pontos fortes e limitações que merecem comentários. Os principais pontos fortes deste estudo incluem o recrutamento de pacientes consecutivos com >300 episódios de PAF para uma análise “cega” dos dados do sono e do Holter 24 horas. Outro ponto a ser destacado foi o fato de termos excluído cuidadosamente causas secundárias de FA, pacientes em tratamento com o CPAP e trabalhadores em turnos. Entre as limitações podemos destacar o caráter transversal desta investigação e a falta de registro simultâneo do sono durante os episódios de FAP. Conforme relatado anteriormente, há plausibilidade biológica apontando para uma relação temporal entre paroxismos de FA e episódios de apneia.⁽³³⁾ Além das preocupações relacionadas ao sono com o monitoramento simultâneo de Holter e WatchPAT™, nossa estratégia tentou mimetizar a prática clínica: a maior carga de episódios de PAF durante a noite pode chamar a atenção para a presença de AOS oculta, levando o (a) médico (a) a suspeitar da presença da AOS (solicitando posteriormente o exame diagnóstico do sono).

CONCLUSÃO

Como conclusão, a AOS é altamente prevalente e subdiagnosticada em pacientes com FAP. Embora nosso estudo mostre claramente que a maioria dos episódios de FAP ocorre durante o dia e que a carga total de FA não difere em pacientes com e sem AOS, nossos dados mostram uma porcentagem maior de FAP durante a maior parte da noite nos pacientes com AOS. Estes dados reforçam a potencial importância da AOS em promover a alteração do padrão de ocorrência da FAP, o que pode ter implicância para a alteração do padrão de ocorrência das complicações associadas com a FAP, incluindo o AVE. Novos estudos são necessários para explorar a evolução da FAP e o padrão circadiano de ocorrência do AVE em pacientes com AOS.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Ficha de Coleta

Paciente # _____

FICHA DE COLETA DE DADOS – FA E AOS

Registro HC: _____ Data Nascimento: _____

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Raça Autoreferida: P M B A V

Endereço: _____

Telefone: Res _____ Cel _____ Com _____ Parente _____

Procedência: São Paulo () Sim () Não ... De Onde? _____

Médico responsável: _____

1. Apresentação Clínica:

Duração do Sono:	h
Sono de boa qualidade? (S / N)	
Tem roncos? (S / N)	
Usa remédio para dormir? (S / N)	

2. Antecedentes Médicos:

Antecedente:	S / N	Antecedente:	S / N	Outros: _____
Hipertensão Arterial Sistêmica		Hipotireoidismo		_____
Diabetes		Hipertireoidismo		_____
Dislipidemia		Coronariopatia		_____
Tabagismo				_____

3. Medicações / Tratamentos:

Medicação:	S / N	Medicação:	S / N	Outros: _____
AAS		Metformina		_____
Betabloqueador		Insulina		_____
Diurético		Estatina		_____
IECA / BRA		Levotiroxina		_____

Paciente # _____

4. Medidas Antropométricas:

Peso:	kg	IMC:	kg/m ²
Altura:	m	Frequência Cardíaca:	bpm
Circunferência Abdominal:	cm	Pressão Arterial:	mmHg
Circunferência Cervical:	cm		

5. Rastreo:

- Questionário de Epworth: _____

Escala de Sonolência de Epworth:

Situação	Chance de Cochilar			
	Nenhuma	Pequena	Moderada	Alta
Sentado e lendo				
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado em lugar público (Ex: sala de espera, cinema, igreja, etc)	0	1	2	3
Como passageiro de ônibus, trem ou carro andando por uma hora sem parar	0	1	2	3
Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	0	1	2	3
Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool)	0	1	2	3
Imagine-se dirigindo um carro, enquanto para por alguns minutos ao pegar trânsito intenso	0	1	2	3
TOTAL:				
Caracteriza-se sonolência diurna excessiva a pontuação maior ou igual a 10.				

Paciente # _____

- Questionário de Berlin: _____

Questionário Clínico de Berlin:

Categoria 1

1. Você ronca?

Sim

Não

Não sei

2. Seu ronco é:

Pouco mais alto que a sua
respiração

Tão alto quanto seu tom de voz

Mais alto do que falando

Tão alto que pode ser ouvido dos
quartos próximos

3. Com que frequência você ronca?

Praticamente todos os dias

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por semana

1-2 vezes por mês

Nunca ou praticamente nunca

4. O seu ronco incomoda alguém?

Sim

Não

5. Alguém notou que você para de
respirar enquanto dorme?

Praticamente todos os dias

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por semana

1-2 vezes por mês

Nunca ou praticamente nunca

Categoria 2

6. Quantas vezes você se sente cansado
ou com fadiga depois de acordar?

Praticamente todo dia

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por mês

Nunca ou quase nunca

7. Quando você está acordado, você se
sente cansado, fadigado ou não se sente
bem?

Praticamente todo dia

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por mês

Nunca ou quase nunca

8. Alguma vez você cochilou ou caiu no
sono enquanto dirigia?

Sim

Não

Categoria 3

9. Você tem pressão alta?

Sim

Não

Não sei

IMC = _____ kg/m²

Pontuação das perguntas:

Qualquer resposta circulado é considerada positiva.

Pontuação das categorias:

Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas (questões 1 a 5).

Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas (questões 6 a 8).

Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC > 30.

Resultado final: _____

Paciente # _____

6. Eletrocardiograma de repouso: Data: _____ () Não realizado

Diagnóstico:	S / N	Diagnóstico:
Normal		BAV 1º grau
Sinusal		BRD
Sobrecarga atrial esquerda		BRE
Sobrecarga ventricular esq		Hemibloqueio E
FA		Alteração da repolarização
Flutter ou Taquicardia Atrial		Sobrecarga ventricular dir

7. Ecocardiograma: Data: _____ () Não realizado

Parâmetro	Valor (mm)	Disfunção Sistólica: (Normal) (Leve) (Moderada) (Grave)
DDVE		Disfunção Diastólica: (Normal) (Alt.Relaxamento) (Pseudo) (Restritiva)
DSVE		
Septo		Alteração segmentar: (Não) (Sim)
Parede Posterior		
DDVD		Trombo em VE: (Não) (Sim)
Diâmetro do AE		
FEVE Teicholtz		Derrame Pericárdico: (Não) (Sim)
FEVE Simpson		
PSAP		

8. Dosagens Plasmáticas: Data: _____ () Não realizado

Parâmetro	Resultado	Parâmetro	Resultado
Hemoglobina		Creatinina	
Glicemia		Uréia	
HbA1c		Sódio	
Colesterol Total		Potássio	
HDL-colesterol		Ácido úrico	
LDL-colesterol		TSH	
Triglicérides			

9. Holter de 24h: Data: _____ -- É o primeiro exame? (Não) (Sim)

Indicação médica para o Holter 24hs: _____

Paciente # _____

Holter de 24h – Listagem de Episódios de FA

	Vigília / Sono	Início (h)	Fim (h)	Duração (min)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				

Ocorrência de FA paroxística: Quantos episódios? _____

Maior duração? _____ Que horas? _____

Paciente # _____

11. Estudo do Sono: Data: _____

Total sleep time	h	min	ODI	
% REM			ODI.REM	
%NREM			ODI.NREM	
AHI			Mean of dessaturation nadirs	%
AHI.REM			Oxigen Sat < 90%	min
AHI.NREM			Oxigen Sat <90%	%
RDI			Pulse rate mean	bpm
RDI.REM			Pulse rate minimum	bpm
RDI.NREM			Pulse rate maximum	bpm

12. Seguimento: Data do 1º contato: _____

	1 mês	3 meses	6 meses	12 meses
Contato realizado				
Óbito				
Internação				
Arritmias				

Óbito: (Não) (Sim) – Data: _____

Internação? (Não) (Sim) – Diagnóstico: _____

Internação? (Não) (Sim) – Diagnóstico: _____

Internação? (Não) (Sim) – Diagnóstico: _____

Entregue resultado do Estudo de Sono? (Não) (Sim) – Quando? _____

Paciente excluído? (Não) (Sim) – Motivo? _____

Preenchido por: _____

Revisado por: _____

Data: _____

Data: _____

Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA. Associação da Apneia Obstrutiva do Sono com o padrão de ocorrência de episódios de Fibrilação Atrial Paroxística

PESQUISADORA EXECUTANTE: Dra. Paola Pretti Nunes Ferreira Falcochio

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 136.981

UNIDADE DO HCFMUSP: Eletrocardiologia de Esforço.

PESQUISADORA COLABORADORA: Dra. Creuza Macedo Goes Rocha

CARGO/FUNÇÃO: Médico Residente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 151.982

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Arritmias.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Luciano Drager

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 95187

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Hipertensão.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Você está sendo convidado (a) a participar dessa pesquisa que tem como objetivo avaliar a associação entre um problema do sono – a chamada Apneia do Sono - e o horário em que ocorrem as arritmias como a Fibrilação Atrial (uma arritmia muito comum de causa descompasso no coração e sensação de batedeiras). O que nos levou a estudar esse tema foi a necessidade avaliar se a apneia do sono pode contribuir para o surgimento de arritmias enquanto o (a) senhor (a) está dormido.

O (A) senhor (a) acabou de realizar o exame do Holter para avaliar a presença de arritmias. Na análise do exame foram encontradas arritmias de curta duração (que não duram o dia inteiro). Queremos entender se esta apneia do sono pode contribuir para o aparecimento destas arritmias. Na apneia do sono as pessoas apresentam roncos à noite, sonolência durante o dia e cansaço que podem piorar sua qualidade de vida e de seus companheiros. A apneia do sono é uma doença comum, mas pouco diagnosticada e tratada. O procedimento para coleta dos dados da pesquisa será feito da seguinte forma: você preencherá uma ficha clínica e questionários para avaliar a probabilidade de ter distúrbios associados ao sono. Após isto vamos orientá-lo (a) a usar aparelho portátil de fácil uso chamado WatchPAT que permitirá saber se o (a) senhor (a) tem a apneia. O exame será feito no conforto do seu lar, sem precisar dormir no laboratório do sono. Você receberá todas as informações necessárias para aprender a manusear o aparelho e o levará para casa para ser instalado logo antes de dormir. Este deve permanecer no seu corpo até o horário que acordar no dia seguinte. Depois você trará o aparelho de volta ao hospital para que os dados sejam analisados. Você terá conhecimento do resultado deste exame. O aparelho não causa desconforto ou dor. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Luciano Drager que pode ser encontrado no endereço *Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44* no telefone 2661-5084. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11)2661-7585 / 2661-1548 / 2661-1549, e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Daremos garantia de indenização por eventuais danos comprovados de serem diretamente relacionados à pesquisa. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. O (a) senhor (a) terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante para a realização dos exames. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Os dados e o material coletado somente serão utilizados para esta pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Associação da Apneia Obstrutiva do Sono com o padrão de ocorrência da Fibrilação Atrial Paroxística”.

Eu discuti com a Dra. Paola Pretti Nunes Ferreira Falcochio / Dra. Creuza Macedo Goes Rocha / Dr. Luciano Drager sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante
legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

.....
BAIRRO: CIDADE

.....
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

.....
BAIRRO: CIDADE:

.....
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

REFERÊNCIAS

1. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
3. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):371-8.
4. Correction to: 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(9):e936.
5. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(10):e143-6.
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
7. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
8. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-51.
9. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Bmj*. 2018;361:k1453.
10. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*. 2013;128(23):2470-7.
11. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, et al. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(7):e006350.
12. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.

13. Heeringa J, Conway DS, van der Kuip DA, Hofman A, Breteler MM, Lip GY, et al. A longitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: the Rotterdam Study 1990-1999. *J Thromb Haemost.* 2006;4(9):1944-9.
14. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation.* 2017;136(17):1588-97.
15. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147(8):e93-e621.
16. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47.
17. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98(10):946-52.
18. Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation.* 2011;124(4):477-86.
19. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(7):e257-354.
20. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. [2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS]. *Kardiol Pol.* 2016;74(12):1359-469.
21. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2019;16(8):E66-E93.
22. Lau DH, Hendriks J, Kalman JM, Sanders P. Blood Pressure Control in Atrial Fibrillation One of Many Critical Components in Risk Factor Modification. *Circulation.* 2017;135(19):1799-801.
23. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama.* 1994;271(11):840-4.

24. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018;34(11):1371-92.
25. Mehra R, Marcus GM. Novel Insights Into Sleep Disorder and Atrial Fibrillation Risk More Than Sleep Apnea. *Chest*. 2019;156(3):421-3.
26. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
27. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8.
28. Linz D, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):87-94.
29. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364-7.
30. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52(5):490-4.
31. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest*. 1994;106(2):466-71.
32. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-6.
33. Monahan K, Storer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1797-804.
34. Mehra R. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(9 Suppl 1):10-8.
35. Mehra R, Chung MK, Olshansky B, Dobrev D, Jackson CL, Kundel V, et al. Sleep-Disordered Breathing and Cardiac Arrhythmias in Adults: Mechanistic Insights and Clinical Implications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022:Cir0000000000001082.
36. Ghias M, Scherlag BJ, Lu Z, Niu G, Moers A, Jackman WM, et al. The role of ganglionated plexi in apnea-related atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(22):2075-83.
37. Tavares L, Lador A, Valderrábano M. Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: Role of the Cardiac Autonomic Nervous System. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2021;17(1):49-52.
38. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131(5):1379-86.

39. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005;112(3):375-83.
40. Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 144. Netherlands: Copyright © 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.; 2010. p. 257-9.
41. Christ T, Rozmaritsa N, Engel A, Berk E, Knaut M, Metzner K, et al. Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(30):11193-8.
42. Park HW, Shen MJ, Lin SF, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2012;27(1):24-8.
43. Linz D, Baumert M, Catcheside P, Floras J, Sanders P, Levy P, et al. Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: Clinical implications and perspectives. *Int J Cardiol*. 2018;271:281-8.
44. Black N, D'Souza A, Wang Y, Piggins H, Dobrzynski H, Morris G, et al. Circadian rhythm of cardiac electrophysiology, arrhythmogenesis, and the underlying mechanisms. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):298-307.
45. Iwasaki YK, Kato T, Xiong F, Shi YF, Naud P, Maguy A, et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(19):2013-23.
46. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9(3):321-7.
47. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis Mechanistic Insights. *Chest*. 2017;151(1):225-41.
48. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*. 1987;75(1):131-8.
49. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313(21):1315-22.
50. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 1987;316(24):1514-8.
51. Viskin S, Golovner M, Malov N, Fish R, Alroy I, Vila Y, et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10 000 episodes. *Eur Heart J*. 1999;20(19):1429-34.
52. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, Inoue M, Hayami N, Shuzui Y, et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(5):1537-41.
53. Shapira-Daniels A, Mohanty S, Contreras-Valdes FM, Tieu H, Thomas RJ, Natale A, et al. Prevalence of Undiagnosed Sleep Apnea in Patients With Atrial Fibrillation and its Impact on Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(12):1499-506.

54. Szymański FM, Płatek AE, Karpiński G, Koźluk E, Puchalski B, Filipiak KJ. Obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population. *Kardiol Pol.* 2014;72(8):716-24.
55. Mills EW, Cassidy M, Sofer T, Tadros T, Zei P, Sauer W, et al. Evaluation of obstructive sleep apnea among consecutive patients with all patterns of atrial fibrillation using WatchPAT home sleep testing. *Am Heart J.* 2023;261:95-103.
56. Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2010;41(11):2596-600.
57. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
58. Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, Pott TR, Samuelson CG, Friedman M. Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(12):1343-50.
59. Tauman R, Berall M, Berry R, Etzioni T, Shrater N, Hwang D, et al. Watch-PAT is Useful in the Diagnosis of Sleep Apnea in Patients with Atrial Fibrillation. *Nat Sci Sleep.* 2020;12:1115-21.
60. Jen R, Orr JE, Li Y, DeYoung P, Smales E, Malhotra A, et al. Accuracy of WatchPAT for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD.* 2020;17(1):34-9.
61. Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(7):H1101-11.
62. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation.* 2017;136(19):1840-50.
63. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70.
64. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1206-14.
65. Rostagno C, Taddei T, Paladini B, Modesti PA, Utari P, Bertini G. The onset of symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia is characterized by different circadian rhythms. *Am J Cardiol.* 1993;71(5):453-5.
66. Kupari M, Koskinen P, Leinonen H. Double-peaking circadian variation in the occurrence of sustained supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J.* 1990;120(6 Pt 1):1364-9.
67. Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart.* 2015;101(16):1288-92.

68. Monahan K, Brewster J, Wang L, Parvez B, Goyal S, Roden DM, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):369-72.
69. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107(20):2589-94.
70. Sauer WH, McKernan ML, Lin D, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE. Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006;3(9):1024-8.
71. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Jama Cardiology.* 2018;3(6):532-40.
72. Goes CM, Falcochio PPNF, Drager LF. Strategies to manage obstructive sleep apnea to decrease the burden of atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(10):707-13.
73. Linz D, Woehrle H, Bitter T, Fox H, Cowie MR, Böhm M, et al. The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clinical Research in Cardiology.* 2015;104(9):705-18.