

WERCULES ANTONIO ALVES DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO VOLUME E DA FUNÇÃO ATRIAL
ESQUERDA EM PACIENTES COM APNÉIA
OBSTRUTIVA DO SONO POR MEIO DA
ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

São Paulo

2009

WERCULES ANTONIO ALVES DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO VOLUME E DA FUNÇÃO ATRIAL
ESQUERDA EM PACIENTES COM APNÉIA
OBSTRUTIVA DO SONO POR MEIO DA
ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientador:

Profa. Dra. Dalva Lúcia Rolemberg Poyares

São Paulo

2009

Oliveira, Wercules Antonio Alves de

Avaliação do volume e da função atrial esquerda em pacientes com apnéia obstrutiva do sono por meio da ecocardiografia tridimensional /
Wercules Antonio Alves de Oliveira. -- São Paulo, 2009.

xii, 98f

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia.

Título em Inglês: Left Atrial Volume and Function in Patients with Obstructive Sleep Apnea Assessed by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography.

1. Átrio esquerdo; 2. Apnéia obstrutiva do sono; 3. Hipertensão;
4. Ecocardiografia; 5. Diástole.

WERCULES ANTONIO ALVES DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO VOLUME E DA FUNÇÃO ATRIAL ESQUERDA
EM PACIENTES COM APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO POR MEIO
DA ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONAL**

PRESIDENTE DE BANCA:

Profa. Dra. Dalva Lúcia Rolemberg Poyares

BANCA EXAMINADORA:

Aprovada em: ____/____/____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA

Chefe do Departamento:

Profa. Dra. Maria Lúcia Oliveira de Souza Formigoni

Coordenador do Programa de Pós-Graduação:

Profa. Dra. Maria Gabriela de Menezes de Oliveira

Esta tese de Doutorado foi realizada no Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, com apoio financeiro da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPID)

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	vii
AGRADECIMENTOS	viii
LISTA DAS ABREVIATURAS	ix
LISTA DAS FIGURAS	x
LISTA DAS TABELAS	xi
RESUMO	xii
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Fisiopatologia da Apnéia Obstrutiva do Sono	02
1.2. Tratamento da AOS com pressão positiva contínua	04
1.3. Apnéia do Sono e Alterações Cardiovasculares	05
1.3.1. Hipertensão Arterial	05
1.3.2. Alterações no desempenho miocárdico	06
1.3.3. Arritmias	07
1.3.4. Alterações estruturais cardíacas	08
1.4. O átrio esquerdo como marcador prognóstico	09
1.5. Fases do esvaziamento atrial esquerdo	10
1.6. Avaliação ecocardiográfica do átrio esquerdo	11
2. JUSTIFICATIVA	13
3. OBJETIVOS	15
4. MÉTODOS	17
4.1. População	18
4.2. Polissonografia	20
4.3. Ecocardiograma	21
4.4. Análise estatística	24
4.5. Aspectos Éticos	24
5. RESULTADOS	26
5.1. Avaliação basal - População e Polissonografia	27
5.2. Análise da Variabilidade Interobservador e Intraobservador	29
5.3. Avaliação basal - Ecocardiograma	34
5.4. CPAP vs Placebo	36
6. DISCUSSÃO	45
6.1. Avaliação do átrio esquerdo pela E3DTR	46
6.2. Controle vs Grupo AOS: comparação basal	47
6.3. Tratamento da AOS: CPAP vs. Placebo	50
7. CONCLUSÕES	53
8. REFERÊNCIAS	55
9. ANEXOS (ARTIGOS PUBLICADOS)	67
ABSTRACT	

Dedicatória

*À Marcela, minha amada esposa,
que me acompanhou com atenção e minúcia em cada
detalhe da realização deste trabalho.
Minha absoluta admiração e amor.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus Pais Hermes e Zélia, que desde cedo me permitiram ver o sentido da educação, da diligência, do certo e do errado.

Ao meu grande amigo Gilmar Domingues Cardoso, com quem aprendi muito sobre a vida.

À Maria José Pozzi Cardoso, modelo de sensatez, amor e dedicação.

Ao Professor Orlando Campos, pelos sólidos ensinamentos e pelo exemplo de profissionalismo, respeito e seriedade.

Aos meus caros amigos Andréa Paula, Edgar, Adriana Cordovil, David Le Bihan, Laíse e Kitty, que dividiram comigo momentos de alegria e expectativa durante a realização desta tese.

Ao meu caro amigo Ricardo Lopes Ferreira, um dos melhores ecocardiografistas que conheço.

À Fátima Cintra, pelo companheirismo e amizade.

Ao Dr. Marcelo Vieira, que me apresentou aos fundamentos da ecocardiografia tridimensional.

À Ana Clara pelas duras críticas e inestimáveis sugestões.

Ao caro amigo Cláudio Henrique Fischer, com quem aprendi a necessidade e a importância do rigor na aplicação das regras.

Ao Professor Sergio Tufik, exemplo de dedicação e incentivo ao desenvolvimento da ciência.

À Professora Dalva Poyares, com quem compartilhei angústias, alegrias, planos e realizações ao longo deste trabalho.

LISTA DAS ABREVIATURAS

AOS	Apnéia Obstrutiva do Sono
IAH	Índice de apnéia-hipopnéia
CPAP	Dispositivo de pressão positiva contínua
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
VE	Ventrículo esquerdo
AE	Atrial esquerdo
E3DTR	Ecocardiograma tridimensional de tempo real
REM	Movimento rápido dos olhos
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
VolmaxAE	Volume atrial esquerdo máximo
VolminAE	Volume atrial esquerdo mínimo
VolpreAAE	Volume pré-contração atrial esquerda
VETAE	Volume atrial esquerdo de esvaziamento total
FETAE	Fração atrial esquerda de esvaziamento total
VEAAE	Volume atrial esquerdo de esvaziamento ativo
FEAAE	Fração atrial esquerda de esvaziamento ativo
VEPAE	Volume atrial esquerdo de esvaziamento passivo
FEPAE	Fração atrial esquerda de esvaziamento passivo

LISTA DAS FIGURAS

Figura 1.	Fisiopatologia da obstrução da via aérea superior na apnéia obstrutiva do sono	03
Figura 2.	Efeito do CPAP na abertura das vias aéreas superiores durante o sono	05
Figura 3.	Variação volumétrica atrial ao longo do ciclo cardíaco	11
Figura 4.	Desenho do estudo	19
Figura 5.	Reconstrução digital tridimensional do átrio esquerdo	22
Figura 6.	Variabilidade interobservador em relação ao volume máximo do átrio esquerdo	31
Figura 7.	Variabilidade interobservador em relação ao volume pré-contração do átrio esquerdo	32
Figura 8.	Variabilidade interobservador em relação ao volume mínimo do átrio esquerdo	33
Figura 9.	Distribuição final de grupos	37
Figura 10.	Evolução da relação E'/A' durante os tratamentos com CPAP e placebo	40
Figura 11.	Evolução da relação E/E' durante os tratamentos com CPAP e placebo	41
Figura 12.	Evolução do volume AE de esvaziamento passivo durante os tratamentos com CPAP e placebo	41
Figura 13.	Evolução da fração AE de esvaziamento passivo durante os tratamentos com CPAP e placebo	42
Figura 14.	Evolução do volume AE de esvaziamento ativo durante os tratamentos com CPAP e placebo	42
Figura 15.	Evolução da fração AE de esvaziamento ativo durante os tratamentos com CPAP e placebo	43
Figura 16.	Correlação entre mudanças na função diastólica e função atrial ao longo do tratamento com CPAP efetivo	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características basais dos grupos AOS e controle	29
Tabela 2.	Dados clínicos e polissonográficos por subgrupo de gravidade	27
Tabela 3.	Características ecocardiográficas basais dos grupos AOS e Controle	35
Tabela 4.	Dados ecocardiográficos nos subgrupos de gravidade da AOS	36
Tabela 5.	Características clínico-demográficas dos grupos CPAP efetivo e placebo	38
Tabela 6.	Características ecocardiográficas dos grupos CPAP efetivo e placebo	39

RESUMO

A apnéia obstrutiva do sono é considerada um importante problema de saúde pública, uma vez que é altamente prevalente nos indivíduos em faixa etária produtiva e está associada à redução da qualidade de vida, hipersonolência diurna, risco de acidentes automobilísticos e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. Há crescentes evidências epidemiológicas e fisiopatológicas de que a apnéia obstrutiva do sono seja um fator preditor independente de risco para acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e morte cardiovascular. A fisiopatogênese do aumento do risco cardiovascular nos pacientes com apnéia do sono não está completamente esclarecida. No entanto, infere-se que haja uma importante participação da sobrecarga catecolaminérgica e das significativas variações da pressão intratorácica como sendo potenciais fatores de alteração do enchimento ventricular e remodelamento atrial esquerdo. A associação entre o aumento do átrio esquerdo e risco cardiovascular tem sido aventada por estudos epidemiológicos, os quais consideram de elevado valor prognóstico a quantificação das dimensões desta câmara. Este é um estudo duplo-cego, com distribuição aleatória e placebo-controlado, o qual teve como objetivos a determinação da ocorrência de alterações morfológicas e funcionais do átrio esquerdo por meio do ecocardiograma tridimensional, em pacientes com apnéia obstrutiva do sono, e a avaliação do efeito do tratamento com pressão positiva contínua na reversão dessas alterações. Cinquenta e seis pacientes com apnéia do sono e 50 indivíduos controles com idade e índice de massa corpórea similares foram submetidos à ecocardiografia tridimensional e bidimensional basal. Do grupo inicial de pacientes, os indivíduos com índice de apnéia-hipopnéia maior que 20 eventos por hora foram distribuídos a fim de que recebessem tratamento com dispositivo efetivo de pressão positiva contínua ou dispositivo placebo por 24 semanas. Ao longo do período de tratamento, esses indivíduos foram submetidos a 2 exames ecocardiográficos adicionais, na 12^a e na 24^a semanas após o início do estudo. Na avaliação ecocardiográfica basal, observou-se que havia um menor desempenho diastólico ventricular esquerdo, maior volume atrial esquerdo e função atrial esquerda de esvaziamento ativa aumentada nos indivíduos com apnéia do sono em relação aos controles. A apnéia do sono e a função diastólica foram preditores independentes do aumento do volume atrial em um modelo de regressão múltipla. Ao final dos tratamentos foi observado no grupo que fez uso do dispositivo efetivo de pressão positiva, uma significativa melhora no desempenho diastólico ventricular, redução do componente ativo de esvaziamento atrial esquerdo e incremento na função atrial esquerda de esvaziamento passivo. Não foram observadas mudanças nos valores absolutos do volume máximo do átrio esquerdo após tratamento efetivo. Em conclusão, este estudo revelou não somente um remodelamento atrial estrutural e funcional associado à apnéia obstrutiva do sono, mas também o impacto do tratamento dessa condição na dinâmica diastólica do ventrículo esquerdo e no esvaziamento do átrio esquerdo.

1. Introdução

A Apnéia Obstrutiva do Sono (AOS) é caracterizada pela obstrução recorrente completa ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono, o que resulta em períodos de redução (hipopnéia) ou cessação (apnéia) do fluxo aéreo, hipoventilação e dessaturação da oxi-hemoglobina. Os indivíduos acometidos por essa condição apresentam um progressivo aumento do esforço respiratório durante os eventos obstrutivos, que geralmente culminam com despertares freqüentes, fragmentação do sono e sonolência diurna. Essa desordem é uma constante na prática clínica devido à sua significativa prevalência na população e por estar associada a fatores de risco para doenças cardiovasculares como hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade e sedentarismo ⁽¹⁾. De acordo com a literatura, a AOS atinge predominantemente o sexo masculino, sendo que a incidência nos homens e mulheres de meia idade varia na literatura entre 1 e 5%, podendo atingir níveis mais altos com o avançar da idade ⁽²⁾.

1.1. Fisiopatologia da Apnéia Obstrutiva do Sono

O principal local de obstrução nas vias aéreas superiores na AOS é a faringe, que nessa condição pode apresentar um menor calibre e uma conformação mais circular comparada ao formato elíptico látero-lateral dos indivíduos sem AOS. A etiopatogenia das alterações geométricas da faringe na AOS ainda não foi totalmente esclarecida. Estudos demonstraram que o tecido adiposo cervical está aumentado nesses indivíduos, o que promoveria um aumento da pressão sobre os músculos parafaríngeos facilitando o colapso dessas estruturas ⁽³⁾. O estreitamento estrutural da faringe aumenta a pressão inspiratória nesta região a qual é considerada um fator anatômico importante na patogênese da AOS. A apnéia e hipopnéia ocorrem quando a pressão inspiratória na faringe excede a ação dilatadora dos músculos nesta região ⁽⁴⁾. Ocorrida a oclusão, forças centrípetas na mucosa faríngea prolongam a apnéia e causam asfixia. A resultante hipoxemia em centros do tronco encefálico promove a ativação da formação reticular ascendente, o que desencadeia o despertar e restabelece o fluxo aéreo ⁽⁵⁾. Associado a isto, durante os episódios de

apnéia/hipopnéia, a inspiração forçada contra a via aérea obstruída é acompanhada por um aumento nos valores absolutos da pressão negativa intratorácica. Neste momento, ocorre um estímulo do sistema nervoso simpático, com vasoconstrição sistêmica e aumento dos níveis de pressão arterial, os quais podem atingir níveis significativamente elevados mesmo em indivíduos normotensos em vigília ⁽⁶⁾ (Figura 1).

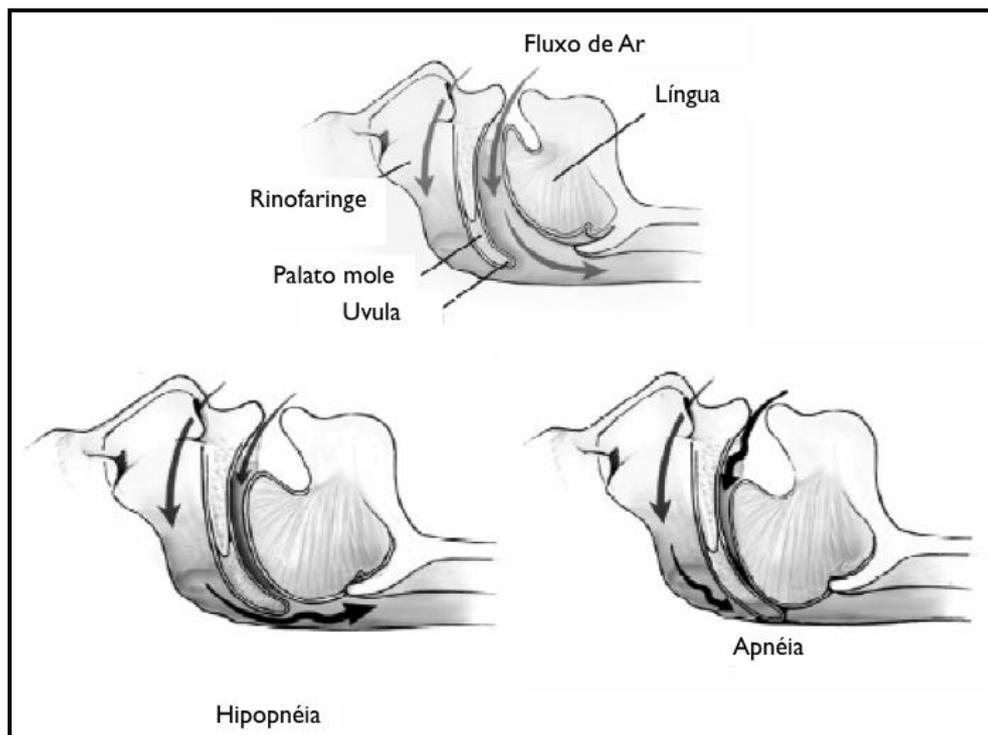


Figura 1. Fisiopatologia da obstrução da via aérea superior na apnéia obstrutiva do sono.

Além das alterações na dinâmica pressórica intratorácica, os recorrentes ciclos de hipoxemia-reoxigenação promovem a reperfusão celular exacerbada, com conseqüente aumento do estresse oxidativo celular. A formação de radicais livres e de citocinas inflamatórias, além de contribuírem para a gênese de alterações cardiovasculares, sugerem que a AOS não é somente uma alteração cardiopulmonar, mas uma condição com significativas repercussões sistêmicas ⁽⁷⁾.

Para fins prognósticos e terapêuticos, a Academia Americana de Medicina do Sono estabeleceu critérios diagnósticos baseados em dados da polissonografia para a classificação de gravidade da AOS. Segundo esta diretriz, apnéia é definida como uma completa interrupção do fluxo aéreo por mais de 10 segundos. Hipopnéia é definida como uma redução de pelo menos 50% do fluxo aéreo por no mínimo 10 segundos, ou uma redução menor do fluxo acompanhada de dessaturação de oxigênio e/ou despertar ⁽⁸⁾. O número de episódios de apnéia e hipopnéia por hora é utilizado para o cálculo do índice de apnéia-hipopnéia (IAH), o qual, é empregado na classificação da AOS em níveis de gravidade: AOS leve (IAH entre 5 e 15 eventos/hora), AOS moderada (IAH entre 15,1 e 30 eventos/hora) e AOS grave (IAH acima de 30,1 eventos/hora).

1.2. Tratamento da AOS com pressão positiva contínua

Por conta da maior colapsabilidade das vias aéreas superiores nos indivíduos com AOS, o tratamento com pressão positiva contínua (CPAP) alcança sucesso na maioria dos pacientes. Desde os primeiros relatos em 1981, significativos avanços têm sido feitos nos sistemas usados para liberar pressão positiva nas vias aéreas, método que ainda permanece como sendo a primeira escolha para o tratamento da AOS ⁽⁹⁾. Uma vez instalado, o CPAP cria uma coluna pneumática na via aérea superior, a qual desloca o palato mole em direção à base da língua, impedindo o colapso deste trajeto durante o sono (Figura 2). Sonolência diurna excessiva, irritabilidade, hipoxemia e isquemia miocárdica tendem a melhorar em magnitude e período de tempo variáveis com o tratamento. O CPAP é formalmente indicado para: (1) os pacientes com AOS e IAH maior ou igual a 30 eventos por hora; (2) pacientes com IAH entre 5 e 30 eventos por hora que apresentem alterações cognitivas, sonolência diurna excessiva, alterações de memória ou insônia relacionadas ao quadro respiratório; (3) pacientes com risco aumentado para doenças cardiovasculares como hipertensão, doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral ⁽¹⁰⁾. Outro

estudo sugere que pacientes com IAH >20 eventos/hora, por apresentarem maior mortalidade, também se beneficiariam com o tratamento com CPAP ⁽¹¹⁾.

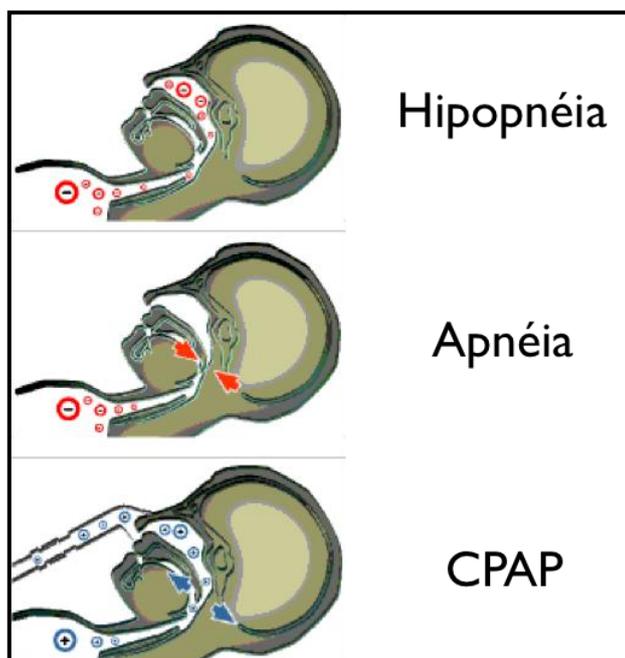


Figura 2. Efeito do CPAP na abertura das vias aéreas superiores durante o sono.

1.3. Apnéia do Sono e Alterações Cardiovasculares

1.3.1. Hipertensão Arterial

Há evidências epidemiológicas substanciais da associação entre AOS e HAS. A AOS é um fator de risco independente para HAS e sua prevalência entre pacientes com AOS varia de 40 a 90%. De outro modo, a prevalência da AOS entre indivíduos com HAS é de 22 a 62% ⁽¹²⁾. O *Wisconsin Sleep Cohort Study* demonstrou a associação entre a AOS e HAS, independente da idade, gênero, tabagismo, uso de álcool e índice de massa corpórea ⁽¹³⁾. Hla e colaboradores, em um estudo que analisou a relação entre os distúrbios respiratórios do sono e a atenuação do descenso noturno da pressão arterial em 328 adultos com AOS durante 7,2 anos, observaram uma associação entre a ausência de descenso noturno da pressão arterial sistólica e a gravidade do distúrbio respiratório do sono ⁽¹⁾.

1.3.2. Alterações no desempenho miocárdico

Evidências de uma provável contribuição da AOS na etiopatogenia de doenças cardiovasculares têm sido motivo de investigação há anos. Na literatura não-médica há relatos que evidenciam a relação entre obesidade central, sonolência diurna e intolerância a esforços, como se pode observar no “*The Posthumous papers of the Pickwick club*” de Charles Dickens ⁽¹⁴⁾. Já estudos mais recentes têm relacionado a AOS a um maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva e doença ateromatosa coronariana ^(15,16).

Os mecanismos que explicam a associação entre AOS e doença cardiovascular, apesar de terem sido investigados extensivamente, ainda não foram totalmente esclarecidos. Evidências mostram que a atividade simpática aumentada durante o dia, a presença de disfunção endotelial, o aumento de mediadores inflamatórios e de fatores pró-trombóticos parecem estar associados tanto à AOS quanto ao aumento do risco cardiovascular global. Esses fatores, isoladamente ou em conjunto, parecem agir diretamente sobre o desempenho do miócito cardíaco o que, em última instância, afetaria o funcionamento global do miocárdio ⁽¹⁷⁾. No estudo *Sleep Heart Health*, foi detectado que em pacientes com AOS, o risco relativo de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva foi de 2,38, independentemente de outros fatores de complicações cardiovasculares como HAS, doença coronariana e acidente vascular cerebral ⁽¹⁸⁾. De outro modo, Javaheri et al. realizaram polissonografia em 81 homens com insuficiência cardíaca congestiva e identificaram AOS em 11% desta população ⁽¹⁹⁾.

Estudos demonstram também que a AOS contribui de forma significativa para a deterioração gradual da função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) ⁽²⁰⁾. Os mecanismos envolvidos na disfunção diastólica em pacientes com AOS parecem ter a mesma etiopatogenia do comprometimento da dinâmica sistólica. Inicialmente, ocorrem elevações na pressão arterial e na atividade catecolaminérgica durante os eventos noturnos de apnéia-hipopnéia, o que promove uma sobrecarga pressórica episódica ao VE. Na evolução da AOS o aumento do tônus simpático leva a um constante incremento da pós-carga ⁽²¹⁾.

Do ponto de vista bioquímico-celular no miócito cardíaco, este aumento da pós-carga ventricular reduz a quantidade de bombas de *Cálcio-ATPase* no retículo sarcoplasmático e aumenta a concentração de *phospholamban*⁽²²⁾, tornando mais lenta a velocidade de remoção de cálcio do citoplasma com conseqüente piora do relaxamento ventricular ativo⁽²³⁾.

Um outro mecanismo plausível para o desenvolvimento da disfunção diastólica na AOS, é a mudança expressiva e periódica da pressão negativa intratorácica. O aumento absoluto da pressão negativa intratorácica leva a um aumento inicial do retorno venoso para o ventrículo direito, movimentação do septo ventricular para a esquerda durante a diástole, aumento da tensão intramiocárdica e, em última instância, aumento na pressão de enchimento ventricular esquerda⁽²⁴⁾.

1.3.3. Arritmias

Além do impacto no desempenho miocárdico, estudos têm avaliado a relação da AOS com o aumento da incidência de arritmias cardíacas, predominantemente de origem atrial. A fibrilação atrial merece destaque nesse contexto, por apresentar maior número de ensaios clínicos associando-a a AOS. Em um estudo prospectivo, com pacientes referidos para a cardioversão elétrica de fibrilação ou flutter atrial, observou-se 82% de recorrência nos pacientes com AOS sem tratamento ou com tratamento inadequado e 42% de recorrência nos pacientes adequadamente tratados ($p < 0,01$). Além disso, no grupo de pacientes não tratados, a recorrência foi ainda maior entre os que apresentavam maior queda na saturação de oxigênio durante o evento de apnéia ($p < 0,01$)⁽²⁵⁾. Da mesma forma que as outras alterações cardiovasculares, a hipoxemia, ativação simpática, alterações periódicas na pressão transmural miocárdica e inflamação sistêmica que ocorrem na AOS, podem ser fatores que predispõem ao desenvolvimento da fibrilação atrial. Dados do *Framingham Study* e do *Danish Diet, Cancer and Health Study* demonstraram que a obesidade é um importante

fator preditor para fibrilação atrial^(26,27). No entanto, a AOS não foi incluída no modelo de regressão múltipla desses estudos. Da mesma forma, mudanças na microarquitetura celular miocárdica associadas à hipoxemia e hiper carbia recorrentes, são aventados como sendo fatores precipitantes das arritmias ventriculares que freqüentemente são encontradas em indivíduos com AOS grave⁽²⁸⁾.

1.3.4. Alterações estruturais cardíacas

A idéia de que as repercussões cardiovasculares associadas à AOS tenham um substrato cardíaco morfológico-funcional, o qual é diretamente relacionado à gravidade dos eventos de apnéia, vem ganhando força ao longo dos últimos anos. Em alguns estudos foi evidenciado que a massa ventricular esquerda pode aumentar em pacientes com AOS, mesmo em indivíduos sem o diagnóstico de HAS⁽²⁹⁾. Por outro lado, em um outro estudo com pacientes não hipertensos, mas com graus variáveis de obesidade, não foi encontrada diferença na massa miocárdica no grupo AOS comparado a controles⁽³⁰⁾. Esta aparente discrepância pode ser explicada pelas diferentes características nas populações estudadas nos referidos estudos, assim como pelos diferentes métodos para o cálculo da massa ventricular.

Além do impacto na estrutura e função ventricular, estudos não controlados sugerem que a AOS grave está relacionada ao aumento das dimensões do átrio esquerdo⁽³¹⁾, o que por sua vez, potencialmente explicaria a maior freqüência de arritmias atriais e eventos isquêmicos cerebrais observadas nessa população. Não está claro, segundo esses trabalhos, se esse aumento atrial esquerdo (AE) pode ocorrer em pacientes com outros níveis de gravidade de AOS, ou então, se a correção dos episódios de apnéia-hipopnéia com o tratamento da AOS pode levar a uma reversão do remodelamento atrial.

1.4. O átrio esquerdo como marcador prognóstico

A avaliação de mudanças na estrutura do átrio esquerdo em pacientes com AOS vem despertando a atenção de pesquisadores devido à substancial importância clínica dessa câmara em termos de prognóstico cardiovascular. A relação entre aumento AE e morte tem sido demonstrada em grupos com alto risco cardiovascular como os dos pacientes com miocardiopatia⁽³²⁾, arritmias atriais⁽³³⁾, infarto do miocárdio⁽³⁴⁾ e valvopatias⁽³⁵⁾. Da mesma forma, o diâmetro AE é considerado preditor independente de mortalidade na população geral, segundo dados de estudos epidemiológicos^(36, 37).

Várias outras evidências associam o aumento AE ao risco de acidente vascular cerebral. Kim et al. mostraram que o aumento do diâmetro ântero-posterior do átrio esquerdo tem uma significativa correlação positiva com acidente vascular cerebral isquêmico, mesmo em pacientes com ritmo sinusal e função sistólica preservada⁽³⁸⁾. Em outra amostra, pacientes com volume AE maior ou igual a 32 mL/m² apresentaram risco aumentado para acidente vascular cerebral isquêmico (risco relativo de 1,67, intervalo de confiança (95%) de 1,08 a 2,58) em 4,3 anos de seguimento, independentemente da idade e outros fatores de risco para doença cerebrovascular⁽³⁹⁾.

A avaliação do aumento AE em indivíduos com insuficiência cardíaca e disfunção diastólica do VE tem se mostrado útil na estratificação do risco de morte súbita dessa população⁽⁴⁰⁾. Em uma série com indivíduos idosos submetidos a exame ecocardiográfico, um volume AE maior ou igual a 32 mL/m² foi associado ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva, independentemente da idade, histórico de infarto do miocárdio, *Diabetes mellitus*, HAS, hipertrofia ventricular esquerda e velocidades de influxo mitral⁽⁴¹⁾.

Além das alterações morfológicas, as mudanças funcionais do átrio esquerdo em vigência de morbidades clínicas, também predizem o risco cardiovascular. Numa população de adultos de meia idade com alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica e *Diabetes mellitus*, a força de contração AE se

associou a alterações geométricas cardíacas e ao aumento da frequência de eventos fatais e não-fatais combinados ⁽⁴²⁾.

Portanto, a dimensão e a dinâmica AE são consideradas fatores preditores de eventos cardiovasculares, mesmo depois da correção para outras variáveis clínicas e ecocardiográficas. Assim, a quantificação da dilatação e da função dessa câmara pode identificar uma população que se beneficiaria com a aplicação de medidas preventivas mais agressivas para controle geral de fatores de risco ⁽⁴³⁾.

1.5. Fases do esvaziamento atrial esquerdo

De forma geral, a função AE é composta por três fases. A primeira ocorre durante o relaxamento isovolumétrico ventricular, quando o átrio esquerdo recebe o sangue proveniente do retorno venoso pulmonar e armazena energia em forma de pressão. A segunda fase acontece durante o enchimento ventricular inicial, logo após a abertura da valva mitral decorrente do gradiente pressórico entre o átrio e ventrículo esquerdos. Nesta fase, o átrio esquerdo funciona como um conduto pelo qual o sangue proveniente das veias pulmonares chega passivamente ao VE. A terceira e última fase é caracterizada pela contração atrial e é responsável por aproximadamente 20% do débito cardíaco em condições fisiológicas. A contribuição do reforço ativo pré-sistólico da contração atrial se torna mais evidente na vigência de disfunção do VE, quando as pressões de enchimento ficam aumentadas ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ (Figura 3).

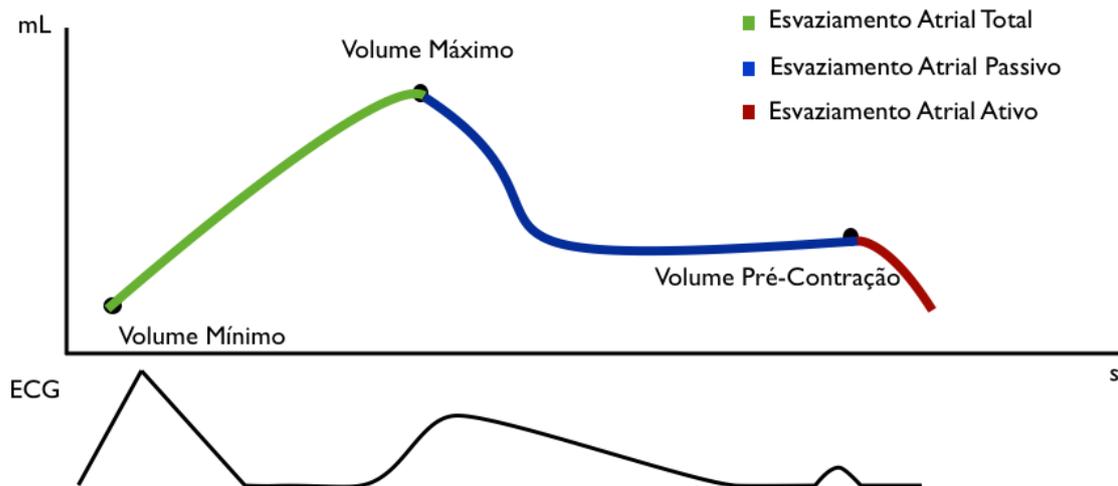


Figura 3. Variação volumétrica atrial ao longo do ciclo cardíaco.

1.6. Avaliação ecocardiográfica do átrio esquerdo

A medida linear ântero-posterior do átrio esquerdo pelo ecocardiograma com Modo-M tem sido utilizada ao longo dos anos e é uma forma simples e conveniente de avaliar alterações de grande magnitude nas dimensões dessa câmara⁽⁴⁷⁾. No entanto, essa medida tem limitações quanto à reprodutibilidade e acurácia, dado que o átrio esquerdo não é uma estrutura com dimensões simetricamente uniformes⁽⁴⁸⁾.

Na prática clínica, a determinação do volume AE pela ecocardiografia bidimensional é preferida em detrimento da avaliação das dimensões lineares, por ter maior reprodutibilidade e maior associação com o aumento do risco cardiovascular⁽⁴⁹⁾. O método mais simples para determinação do volume AE é por meio da fórmula do cubo, na qual se assume que o volume atrial é o mesmo de uma esfera cujo diâmetro é igual a sua dimensão ântero-posterior. Já o modelo elipsóide assume que o átrio esquerdo pode ser adequadamente representado por uma elipse prolata com volume de $\frac{4}{3}(L/2)(D_1/2)(D_2/2)$ em que L é o comprimento do AE no eixo longo e D_1 e D_2 são as dimensões no eixo ortogonal. No método área-comprimento, o volume pode ser calculado por meio da fórmula: Volume do átrio esquerdo = $\frac{8}{3}\pi[(A_1)(A_2)/(L)]$,

em que A_1 é a área AE no plano apical de 4 câmaras, A_2 a área no plano apical 2 câmaras e L o menor comprimento longitudinal AE dos planos de 4 ou 2-câmaras. Um outro método de avaliação do volume AE pela ecocardiografia bidimensional é a regra dos discos biplanares de Simpson. Esta metodologia define que o volume AE pode ser calculado pela soma dos volumes de discos que o dividem longitudinalmente ⁽⁴⁸⁾.

Apesar de largamente utilizadas na prática clínica, todas as metodologias que se utilizam do ecocardiograma bidimensional levam em consideração inferências geométricas e, portanto, têm aplicação relativamente limitada nas condições em que há remodelamento atrial estrutural ⁽⁵⁰⁾.

Ao contrário da ecocardiografia bidimensional, a avaliação volumétrica atrial esquerda por meio da ecocardiografia tridimensional de tempo real (E3DTR) não utiliza inferências geométricas pré-estabelecidas. Nesta metodologia, há uma reconstrução digital semi-automática do conteúdo atrial a partir da identificação de pontos anatômicos específicos, o que a torna mais objetiva e menos dependente do examinador em comparação à outras técnicas ⁽⁵¹⁾. Estudos sobre o uso da reconstrução tridimensional para o cálculo do volume AE mostram que a ecocardiografia bidimensional subestima a quantificação da metodologia tridimensional que, por sua vez, apresenta menores valores que as medidas realizadas pela ressonância magnética ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. A discrepância entre métodos pode ser explicada não somente pela limitação inerente à inferência geométrica, mas também pela imprecisão dos eixos longitudinais ou axiais atriais utilizados na tecnologia bidimensional para estimativa volumétrica ⁽⁵⁵⁾. Estudos em que foram analisadas diferentes técnicas de avaliação volumétrica AE recomendam a aplicação clínica da E3DTR devido ao menor tempo gasto com a aquisição e processamento das imagens, menor variabilidade interobservador que a análise com ecocardiografia bidimensional e valores comparáveis aos obtidos pela ressonância magnética nuclear ⁽⁵³⁾.

2. Justificativa

A AOS é um transtorno marcado por expressivas repercussões cardiovasculares e é um fator independente de mortalidade. No entanto, não existem marcadores clínicos ou laboratoriais que definam a causa real de mortalidade nessa condição. O remodelamento AE, por sua vez, tem se mostrado preditor de eventos cardiovasculares maiores em grandes estudos, mas a relação da AOS com essa alteração ainda não foi totalmente esclarecida.

Neste estudo, serão testadas duas hipóteses:

- (a) A AOS está associada a alterações estruturais e funcionais no átrio esquerdo;
- (b) O tratamento efetivo da AOS com CPAP promove a reversão dessas alterações.

3. Objetivos

1. Avaliar a ocorrência de alterações morfológicas e funcionais do átrio esquerdo por meio da E3DTR em pacientes com AOS;
2. Determinar a influência dos índices de função diastólica do VE sobre as anormalidades encontradas;
3. Testar a hipótese de que o tratamento efetivo da AOS com CPAP pode reverter essas alterações.

4. Métodos

4.1. População

Inicialmente foram avaliados 60 indivíduos com diagnóstico de AOS, confirmado pela polissonografia, sem tratamento prévio, provenientes do banco de dados do Instituto do Sono/AFIP (2007) de acordo com os seguintes critérios: Homens e mulheres, com idade entre 18 e 70 anos e IAH maior que 5 eventos/hora.

Cento e dezoito (118) indivíduos provenientes da comunidade, foram convidados a participar do estudo para admissão no grupo controle. Os principais critérios para inclusão nesse grupo foram: a ausência de AOS avaliada pela polissonografia, idade e índice de massa corpórea similares em relação aos pacientes com AOS. Os indivíduos com IAH >5 foram subsequentemente encaminhados ao serviço ambulatorial específico para tratamento.

Todos os indivíduos foram inicialmente submetidos a exame clínico cardiológico e a eletrocardiograma de repouso de 12 derivações. O diagnóstico de HAS foi definido de acordo com critérios pré-estabelecidos ⁽⁵⁶⁾.

Foram excluídos de ambos os grupos os indivíduos com: índice de massa corpórea maior que 35 Kg/m², histórico de doença coronariana, fibrilação atrial, cardiomiopatia e imagem ecocardiográfica de má qualidade (visualização inadequada do átrio esquerdo ou de dois ou mais segmentos do VE). Outras condições clínicas como histórico de doença pulmonar, arritmias com repercussão hemodinâmica e valvopatias também foram razões para a exclusão.

A representatividade amostral dos grupos foi calculada a partir de um nível de significância relacionado com a hipótese nula de 0,05 (erro alfa), com a dimensão de probabilidades (1- Beta) de 80% para se detectar uma diferença real de 5 ml ⁽⁵⁷⁾ do volume AE máximo entre os grupos, baseado em um desvio padrão médio de ± 9 ml, por meio da seguinte fórmula ⁽⁵⁸⁾:

$$N = K \times (\sigma / \mu_1 - \mu_2)^2$$

$$N = 15 \times (9/5)^2$$

$$N = 48,6$$

N: 50 pacientes

N = Quantidade de indivíduos em cada grupo;
K = Constante relacionada à dimensão de probabilidade de 80%;
 σ = Estimativa do desvio-padrão (da medida do volume AE máximo neste caso);
 $\mu_1 - \mu_2$ = Valor da diferença média para se considerar significância clínica entre os grupos .

Os pacientes com IAH > 20 eventos/hora foram aleatoriamente distribuídos para receber CPAP efetivo ou placebo por um período de 24 semanas⁽¹¹⁾ (Figura 4).

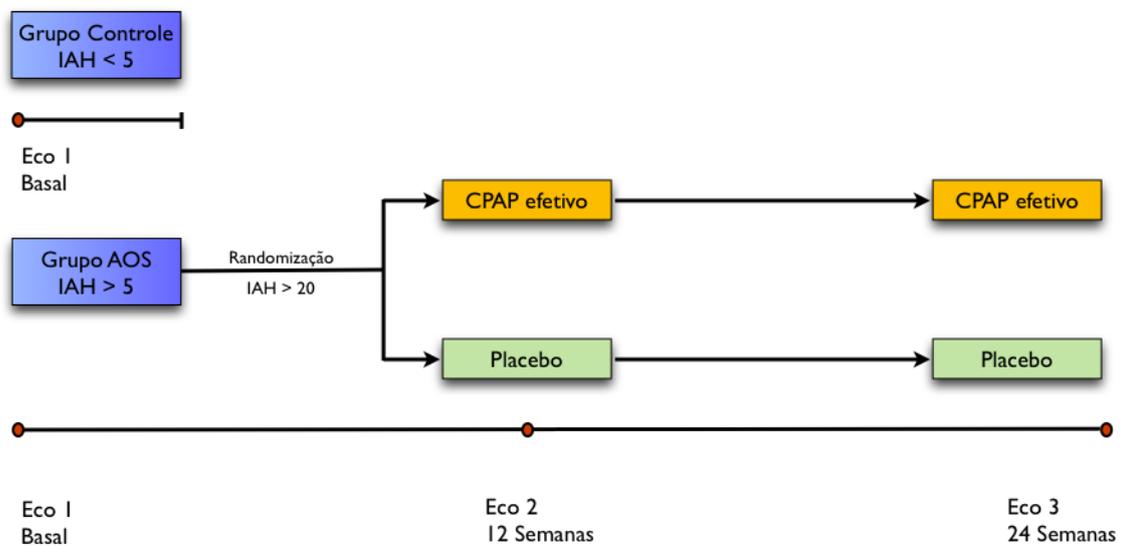


Figura 4. Desenho do estudo.

O dispositivo placebo consistiu na modificação do aparelho de CPAP Resmed S8™ convencional, em que basicamente se incluiu um orifício de escape na máscara e um dispositivo em forma de rolha na saída de ar com um pertuito de 3 mm que permite a sensação de ar circulando na máscara mas insuficiente para gerar pressão positiva. Todos os dispositivos foram testados, tendo a pressão parcial de CO₂ no interior da máscara sido avaliada a fim de que se mantivesse entre 35-45 mmHg durante a titulação da polissonografia em todos os pacientes que fizeram uso desse dispositivo ⁽⁵⁹⁾.

Os pacientes distribuídos foram acompanhados ambulatorialmente a cada 15 dias para avaliação da adesão ao tratamento e possíveis efeitos colaterais do uso do CPAP. A adesão foi considerada satisfatória quando se usou o aparelho por, no mínimo, 5 horas por noite, o que foi determinado pelo horímetro do dispositivo. Todos os pacientes alocados no grupo placebo receberam tratamento efetivo após o término do protocolo.

4.2. Polissonografia

Todos os indivíduos foram submetidos à polissonografia de uma noite, com uma duração mínima de 7 horas. O exame foi realizado por meio de polígrafo de 16 canais Somnologica Studio Science® (Medcare, Reykjavik, Iceland) com uma resolução de 200 hz. Dois pesquisadores analisaram os registros de acordo com diretrizes previamente definidas ^(8,60). As variáveis analisadas foram: Tempo total de sono, eficiência do sono, latência do sono, porcentagem de sono REM (“rapid eye movement”) e não-REM, índice de apnéia-hipopnéia e nadir da saturação de oxigênio. Os indivíduos que foram submetidos à distribuição aleatória realizaram uma segunda polissonografia para titulação do CPAP de acordo com algoritmo já definido ⁽⁶¹⁾.

4.3. Ecocardiograma

Os indivíduos de ambos os grupos foram submetidos a ecocardiograma bidimensional de acordo com critérios estabelecidos pelas diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia^(50,62) e da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽⁶³⁾, seguido por E3DTR executados por dois examinadores não conhecedores do diagnóstico polissonográfico. Foi utilizado ecocardiógrafo IE33® (Royal Philips Electronics, Netherlands), com aplicativo de armazenamento digital para análise “off-line”. Foram obtidas imagens no eixo paraesternal longitudinal, eixo paraesternal transversal e apical de 4 e 2 câmaras.

O E3DTR foi realizado com o transdutor X3-1 (1-3 MHz) para aquisição de dados “full-volume” incluindo 4 ciclos cardíacos consecutivos durante pausa respiratória. Tanto o VE quanto o átrio esquerdo foram incluídos na pirâmide de aquisição. O volume piramidal total (60° x 60°) resultou da integração de 4 volumes menores (15° x 15°). Todos os dados armazenados digitalmente foram analisados “off-line” por meio do programa Q-lab® version 4.2, 3DQ Advanced Philips, por dois examinadores não conhecedores dos dados clínicos ou polissonográficos. Para a reconstrução digital AE foram identificados os pontos septal, lateral, anterior, posterior e teto do átrio esquerdo. A borda endocárdica atrial em cada quadro ao longo do ciclo cardíaco foi definida por processamento automático e manualmente ajustada para exclusão do apêndice AE e veias pulmonares, quando necessário. Se fossem necessários mais de dois ajustes manuais, a borda endocárdica era completamente redefinida pelo programa. Foram calculados ao longo do ciclo cardíaco: volume máximo AE (VolmaxAE), volume mínimo AE (VolminAE) e volume AE imediatamente antes de sua contração (VolpreAAE) (Figura 5).

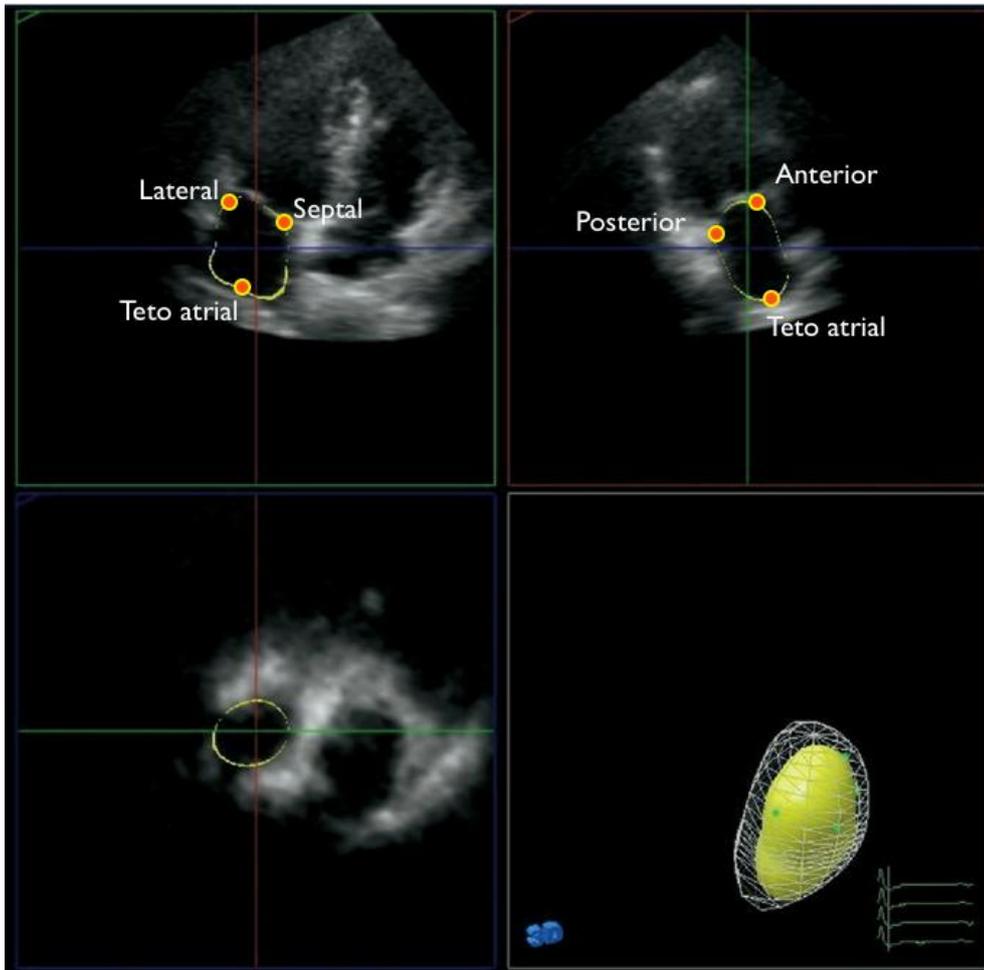


Figura 5. Reconstrução digital tridimensional do átrio esquerdo.

A partir dos volumes fundamentais encontrados, foram calculados as seguintes medidas e índices ^(57, 64, 65):

- 1) Volume AE de esvaziamento total (VETAE): $\text{VolmaxAE} - \text{VolminAE}$;
- 2) Fração AE de esvaziamento total (FETAE): $(\text{VETAE} / \text{VolmaxAE}) \times 100$;
- 3) Volume AE de esvaziamento ativo (VEAAE): $\text{VolpreAAE} - \text{VolminAE}$;

- 4) Fração AE de esvaziamento ativo (FEAAE): $(VEAAE / VolpreAAE) \times 100$;
- 5) Volume AE de esvaziamento passivo (VEPAE): $VolmaxAE - VolpreAAE$;
- 6) Fração AE de esvaziamento passivo (FEPAE): $(VEPAE / VolmaxAE) \times 100$.

Ainda dentro da amostra piramidal de aquisição do E3DTR, os volumes sistólico e diastólico finais do VE foram determinados durante o ciclo cardíaco para cálculo de sua fração de ejeção (FEVE). Os pontos lateral, septal, anterior e posterior do ânulo mitral, bem como o ponto apical do VE foram identificados. A borda endocárdica de cada quadro foi mapeada seqüencialmente por meio de processamento automático, podendo este ser ajustado manualmente quando necessário ⁽⁶⁶⁾.

A função diastólica foi avaliada com o uso do Doppler pulsado no estudo do fluxo diastólico mitral (velocidades máximas da onda E e A; relação E/A e tempo de desaceleração da onda E) . Também foi utilizado o Doppler tecidual para determinação das velocidades de movimentação diastólica do ânulo mitral (ondas E' e A' derivadas da média entre os valores do ponto septal e lateral). Estes dados foram utilizados para cálculo da relação E/E' e E'/A' ⁽⁶⁷⁾. A média das velocidades sistólicas de movimentação do ânulo mitral septal e lateral (S') também foi definida pelo Doppler tecidual.

O índice de massa do VE e espessura relativa da parede ventricular foram obtidos baseado nas medidas lineares do ecocardiograma bidimensional, de acordo com recomendações estabelecidas ⁽⁵⁰⁾.

A avaliação ecocardiográfica foi realizada em 03 etapas do estudo: ECO 1 (Basal), ECO 2 (após 12 semanas do início do protocolo) e ECO 3 (após 24 semanas do início do protocolo) (Figura 4).

4.4. Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão ou porcentagem. A correlação e a concordância interobservadores e intraobservador das medidas volumétricas do átrio esquerdo foram realizadas por meio da matriz de correlação linear de Pearson e teste de Bland-Altman, respectivamente. As comparações de variáveis contínuas entre grupos de pacientes foram realizadas por meio de Análise de Variância (ANOVA) de uma via. Teste do Qui-quadrado foi usado para comparar frequências de variáveis categóricas. ANOVA de medidas repetidas foi utilizada para comparação de variáveis contínuas entre os exames ecocardiográficos (basal, 12 semanas e 24 semanas) ao longo dos tratamentos. Relação entre variáveis, bem como a influência de variáveis confundidoras foram determinadas por análise regressão múltipla. Quando a ANOVA mostrou diferenças significativas entre grupos ou entre tratamentos, múltiplas comparações Post-hoc foram realizadas com a correção de Bonferroni. A correlação entre as variáveis de função atrial e função diastólica ao longo do uso do CPAP efetivo e placebo também foi realizada por meio da matriz de correlação linear de Pearson. Significância estatística foi determinada pelo valor de P igual ou menor que 0,05. Toda a análise estatística foi realizada com programa Statistica versão 6.1 e Medcalc.

4.5. Aspectos éticos

O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (parecer CEP 1567/08) e está registrado sob identificador NCT00768807 no *U.S National Institutes of Health* para apreciação

pública. Todos os indivíduos recrutados assinaram um termo de consentimento após receberem informações detalhadas sobre a natureza, fundamentos e objetivos do estudo. As informações individuais dos voluntários envolvidos foram tratadas sistematicamente como dados confidenciais. A identidade dos voluntários foi protegida em todas as publicações ou outras formas de divulgação científica geradas a partir deste trabalho.

5. Resultados

5.1. Avaliação basal - População e Polissonografia

Dos 60 pacientes inicialmente convidados, 56 foram incluídos no grupo com AOS. Um indivíduo foi excluído por apresentar sintomas de insuficiência coronariana, outro devido à doença pulmonar obstrutiva e os outros dois por não apresentarem janela acústica ecocardiográfica satisfatória. Dos 118 indivíduos convidados a participar como controles, 50 indivíduos com IAH <5 compuseram o grupo controle final.

As características clínicas basais dos indivíduos do grupo com AOS e controle estão expostas na tabela 1.

Tabela 1. Características basais dos grupos AOS e controle.

	Grupo AOS (n=56)	Grupo Controle (n=50)	Valor de P
Idade (anos)	52,9 ± 10,6	52,3 ± 8,5	0,73
Gênero Masculino (%)	51,8	40,0	0,22
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	29,4 ± 6,3	27,8 ± 4,5	0,15
Circunferência Cervical (cm)	37,6 ± 4,0*	34,0 ± 4,4	<0,01
Hipertensão (%)	44,6	36,0	0,36
Pressão arterial sistólica (mmHg)	138,4 ± 19,7	132,4 ± 15	0,08
Pressão arterial diastólica (mmHg)	85,0 ± 13,0	82,3 ± 9,1	0,23
<i>Diabetes mellitus</i> (%)	7,1	8,0	0,86
Frequência Cardíaca (bat/min)	76,8 ± 12,9	75,3 ± 14,9	0,57
Eficiência do sono (%)	83,3 ± 10,9	82,8 ± 12,6	0,82
Tempo total de sono (min)	359,8 ± 87,5	339,0 ± 94,7	0,24
Estágio 1 (%)	7,2 ± 11,4*	3,7 ± 2,8	0,03
Estágio 2 (%)	53,3 ± 17,2	58,6 ± 8,7	0,06
Sono de ondas lentas (%)	23,6 ± 15,0	19,5 ± 8,6	0,10
Sono REM (Rapid eye movement) (%)	18,2 ± 9,6	19,6 ± 13,4	0,55
IAH (eventos/hora)	30,3 ± 23,1*	2,6 ± 1,4	<0,01
Nadir da Saturação de O ₂ (%)	82,0 ± 4,6*	95,2 ± 1,5	<0,01

* Diferente do controle, ANOVA, Qui-quadrado.

As médias de idade e de índice de massa corpórea não diferiram entre os grupos AOS e controle. Os pacientes com AOS apresentaram maior circunferência cervical comparado aos indivíduos controles. No entanto, as freqüências de gênero masculino, hipertensão e diabetes foram semelhantes entre os dois grupos. Adicionalmente, nesta comparação foram encontradas médias similares de pressão arterial sistólica, diastólica e freqüência cardíaca.

Como esperado, o índice de apnéia-hipopnéia, nadir da saturação de O₂ e percentagem do estágio 1 do sono não REM foram diferentes entre os grupos ($p < 0,05$).

No grupo AOS ($n=56$), observou-se a seguinte freqüência com relação à gravidade: AOS leve ($n=19$), AOS moderada ($n=17$) e AOS grave ($n=20$). Uma freqüência mais alta de homens, *Diabetes mellitus* e HAS foi encontrada no subgrupo com AOS grave comparado aos subgrupos AOS leve e moderada ($p < 0,05$, ambos). Médias de idade, índice de massa corpórea, circunferência cervical, freqüência cardíaca, pressão sistólica e diastólica não diferiram entre os grupos. Os dados polissonográficos de cada subgrupo de gravidade da AOS são mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Dados clínicos e polissonográficos por subgrupo de gravidade.

	AOS leve (n=19)	AOS moderada (n=17)	AOS grave (n=20)
Idade (anos)	49,8 ± 10,8	53,1 ± 10,4	56,8 ± 9,3
Gênero Masculino (%)	47,1	44,4	61,9*†
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	28,4 ± 7,3	29,2 ± 5,7	30,3 ± 6,2
Circunferência cervical (cm)	36,6 ± 4,1	37,2 ± 3,8	38,8 ± 3,9
Hipertensão (%)	29,5	33,3	66,7*†
Pressão arterial sistólica (mmHg)	140,1 ± 20,3	134,5 ± 18,1	142,1 ± 19,5
Pressão arterial diastólica (mmHg)	88,8 ± 12,9	80,7 ± 11,8	86,8 ± 12,7
Diabetes Mellitus (%)	0	0	19,9*†
Frequência cardíaca (bat/min)	79,2 ± 13,4	76,4 ± 10,4	75,3 ± 9,4
Eficiência do sono (%)	86,6 ± 7,5	79,7 ± 13,4	83,5 ± 12,0
Tempo total de sono (min)	362,7 ± 95,6	353,8 ± 71,8	362,8 ± 83,2
Estágio 1 (%)	7,8 ± 10,6	7,3 ± 7,3	6,7 ± 11,8
Estágio 2 (%)	55,6 ± 13,6	46,0 ± 21,5	57,7 ± 18,6
Sono de ondas lentas (%)	18,3 ± 10,1	27,9 ± 14,0	24,8 ± 16,3
Sono REM (%)	19,0 ± 7,6	20,9 ± 13,7	15,4 ± 10,5
IAH (eventos/hora)	9,7 ± 2,4	20,8 ± 3,8*	54,8 ± 19,9*†
Nadir de Saturação de O ₂ (%)	87 ± 3,8	83,1 ± 10,0	76,1 ± 0,2*

* Diferente da AOS leve, p<0,05 † Diferente da AOS moderada, p<0,05

5.2. Análise da Variabilidade Interobservador e Intraobservador

A análise de Bland Altman mostrou uma boa concordância entre os dois examinadores na avaliação dos 3 volumes atriais fundamentais pelo E3DTR em 19 pacientes selecionados aleatoriamente: (1) VolmaxAE: diferença média de 1,4 mL ± 5,7 e coeficiente de concordância de -10 a 12,7 (Figura 6); (2) VolpreAAE: diferença média de 0,9 mL ± 5,9 e coeficiente de concordância de -10,8 a 12,5 (Figura 7); (3) VolminAE: diferença média de 1,2 mL ± 2,9 e coeficiente de concordância de -4,8 a 7,2 (Figura 8). Foi observada uma forte correlação linear entre os observadores para todos os volumes atriais: (1)

VolmaxAE: $r = 0,91$; (2)) VolpreAAE: $r = 0,81$; (3) VolminAE: $r = 0,85$, $p < 0,01$ para todos (Figuras 6, 7 e 8).

Em relação à análise intraobservador, do mesmo modo, uma forte correlação foi encontrada para todos os volumes atriais: (1) VolmaxAE : $r = 0,86$; (2) VolminAE: $r = 0,89$ (3) VolpreAAE: $r = 0,85$, $p < 0,01$ para todos.

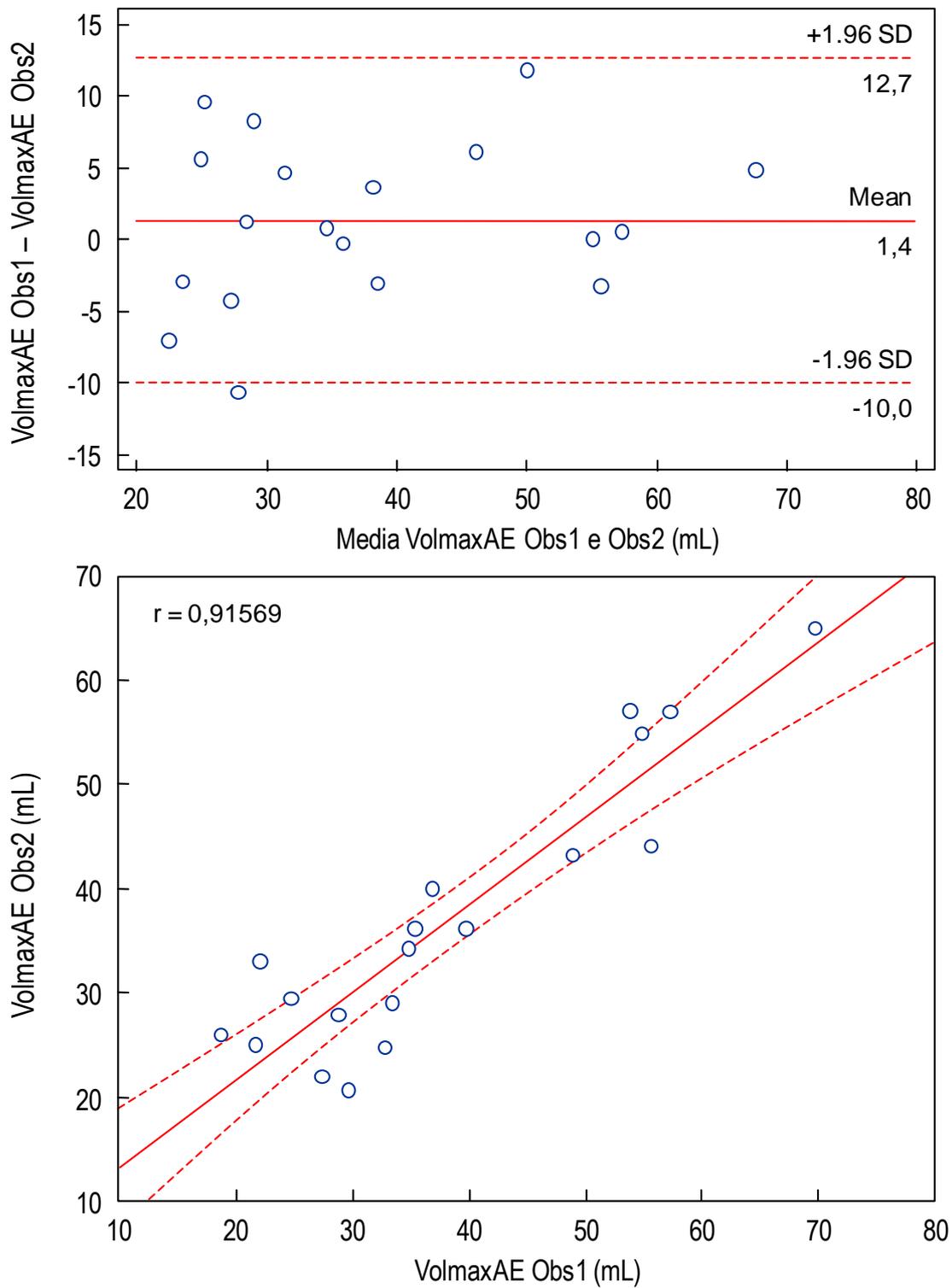


Figura 6. Variabilidade interobservador em relação ao volume máximo do átrio esquerdo.

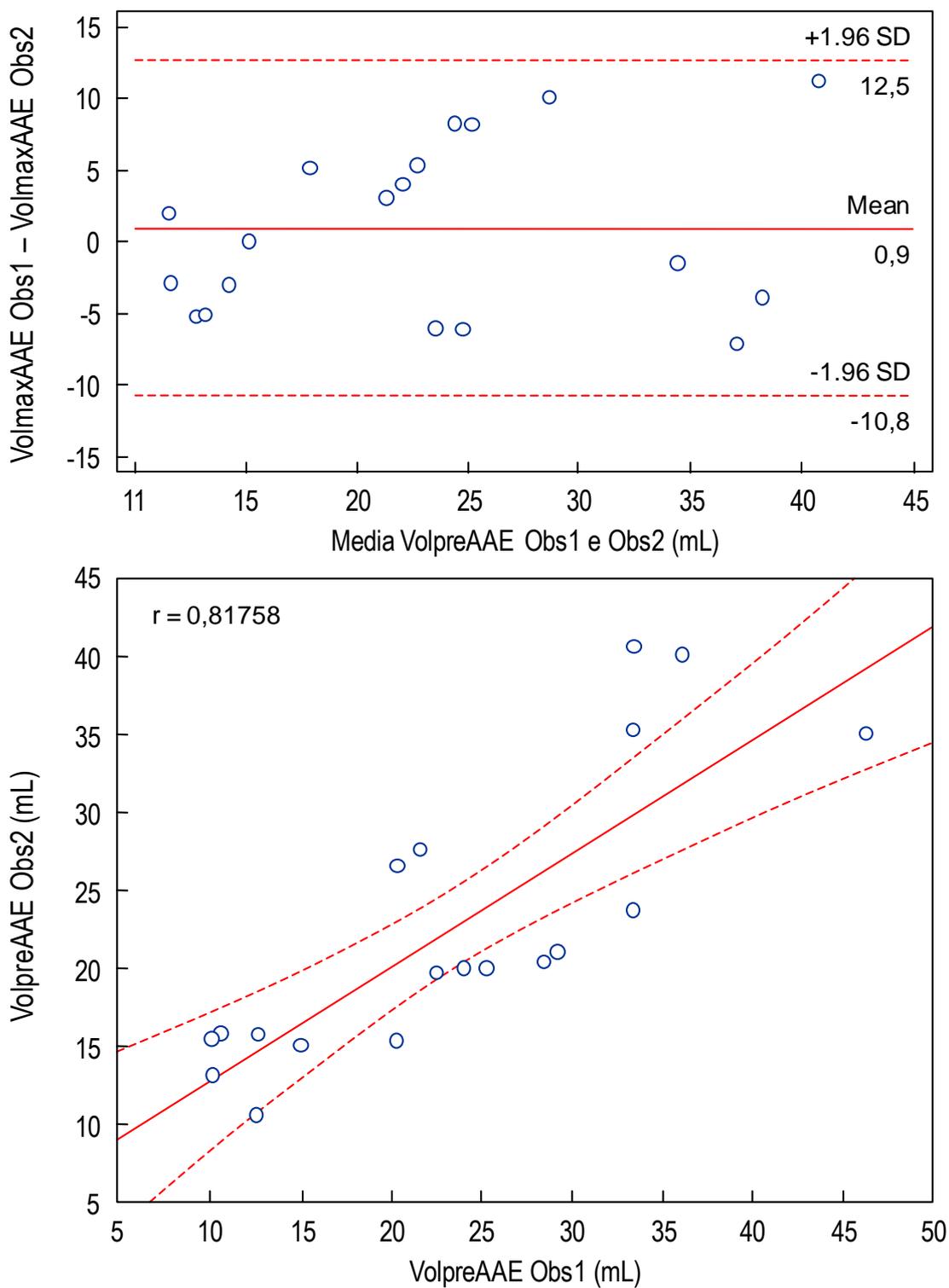


Figura 7. Variabilidade interobservador em relação ao volume pré-contração do átrio esquerdo.

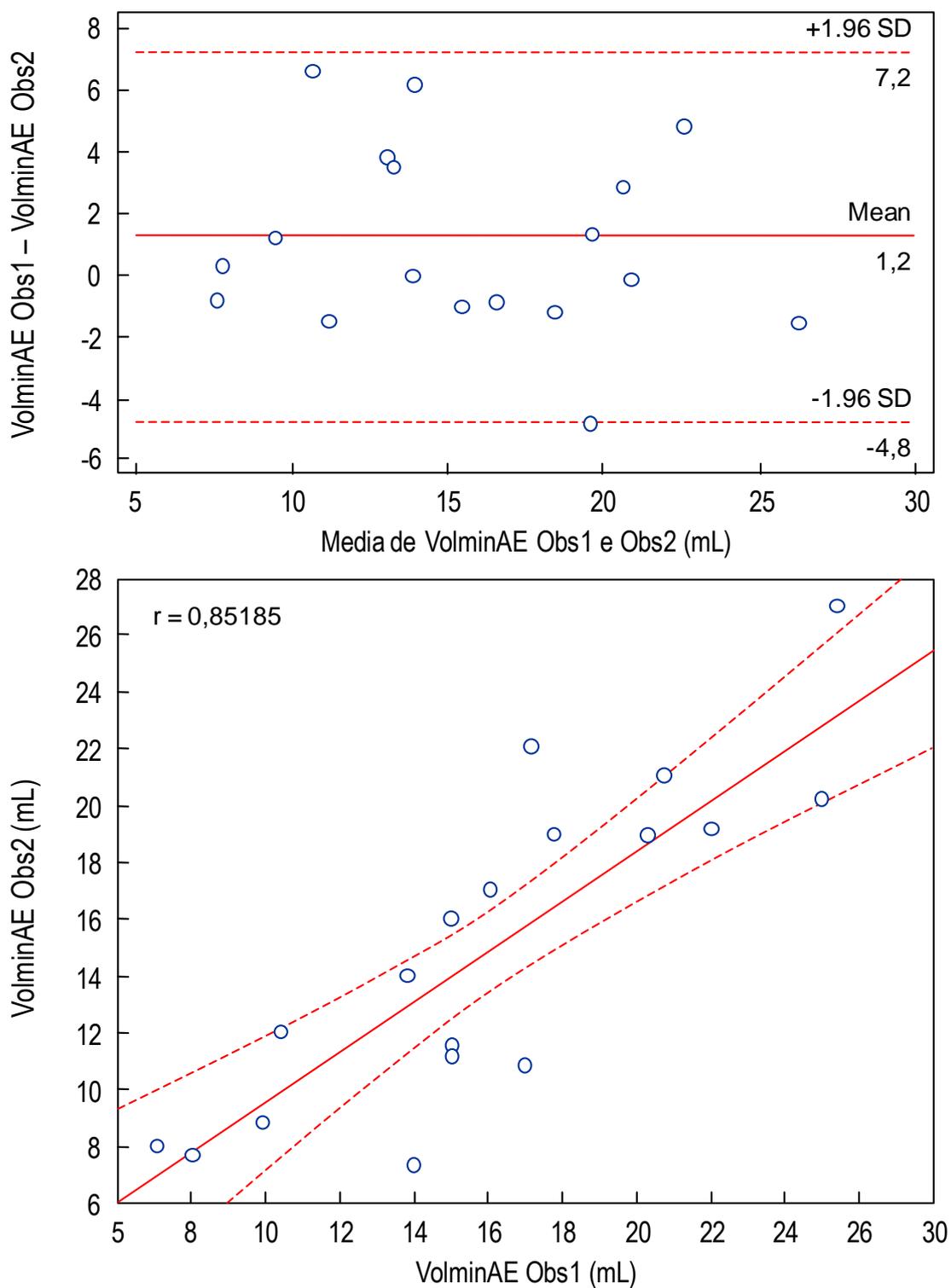


Figura 8. Variabilidade interobservador em relação ao volume mínimo do átrio esquerdo.

5.3. Avaliação basal - Ecocardiograma

Variáveis relacionadas ao VE como fração de ejeção, fluxo diastólico mitral avaliado pelo Doppler pulsado, tempo de desaceleração mitral, índice de massa ventricular e espessura relativa da parede foram similares entre os grupos AOS e controle (Tabela 3).

As velocidades lateral e média da onda E' foram significativamente menores nos pacientes com AOS ($p=0,03$), enquanto as velocidades lateral e média da onda A' foram maiores nesse mesmo grupo ($p=0,02$) comparado aos controles. Houve maior relação E/E' e menor relação E'/A' no grupo AOS ($P=0,02$ e $P=0,01$, respectivamente) (Tabela 3).

A reconstrução tridimensional do átrio esquerdo mostrou maiores volume indexado para superfície corpórea, volume pré-contração, volume de esvaziamento total, volume de esvaziamento ativo e maior fração de esvaziamento ativo nos indivíduos com AOS. ($P<0,01$ para todos) (Tabela 3).

Tabela 3. Características ecocardiográficas basais dos grupos AOS e Controle

	AOS (n=56)	Controle (n=50)	P Valor
Índice de massa ventricular esquerda (g/m ²)	87,5 ± 21,5	82,4 ± 21,2	0,22
Espessura relativa da parede	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,76
Velocidade da onda E (cm/s)	71,9 ± 17,0	69,4 ± 14,7	0,43
Velocidade da onda A (cm/s)	70,2 ± 18,1	66,6 ± 20,1	0,32
Relação da E/A	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,43
Tempo de desaceleração da onda E (ms)	224,8 ± 49,3	221,7 ± 50,7	0,74
Relação E/E'	10,6 ± 3,0*	9,4 ± 2,9	0,02
Velocidade da onda E'média (cm/s)	7,0 ± 1,8*	7,9 ± 2,2	0,03
Velocidade da onda A'média (cm/s)	7,1 ± 1,9*	6,2 ± 2,0	0,02
Relação E'/A'	1,0 ± 0,4*	1,3 ± 0,5	<0,01
Velocidade da onda S (cm/s)	7,7 ± 2,1	7,5 ± 1,7	0,56
Volume AE máximo (mL)	45,6 ± 22,4*	33,9 ± 10,0	<0,01
Volume AE máximo /m ² (mL/m ²)	24,9 ± 12,3*	18,5 ± 5,5	<0,01
Volume AE mínimo (mL)	18,7 ± 13,9	14,6 ± 5,7	0,06
VolpreAAE (mL)	31,5 ± 20,4*	21,7 ± 6,9	<0,01
Volume AE de esvaziamento total (mL)	27,0 ± 11,8*	19,2 ± 7,0	<0,01
Fração AE de esvaziamento total (%)	59,9 ± 8,5	56,6 ± 11,1	0,10
Volume AE de esvaziamento ativo (mL)	12,8 ± 9,5*	7,1 ± 3,5	<0,01
Fração AE de esvaziamento ativo (%)	39,4 ± 13,0*	32,9 ± 12,1	<0,01
Volume AE de esvaziamento passivo (mL)	14,1 ± 4,1	12,2 ± 5,1	0,2
Fração AE de esvaziamento passivo (%)	32,3 ± 13,0	35,3 ± 11,5	0,21
FEVE (%)	64,2 ± 12,5	62,2 ± 12,8	0,43

* Diferente do controle, ANOVA

O índice de apnéia-hipopnéia e a relação E/E' foram preditores independentes do aumento do volume AE máximo indexado no modelo de regressão múltipla, ($p=0,03$ e $p=0,01$, respectivamente). Nesse modelo o IAHL, presença de HAS, *Diabetes mellitus*, nadir de O₂ durante o sono e relação E/E' foram incluídos como variáveis dependentes a serem testadas.

Em uma análise adicional que incluiu apenas indivíduos com AOS e controles não-hipertensos, sendo AOS (n=31) e controles (n=32), houve diferenças em relação ao volume AE indexado para superfície corpórea ($22,0 \text{ mL} \pm 7,5$ vs. $18,3 \text{ mL} \pm 6,0$) e fração AE de esvaziamento AE ativo ($38,8 \% \pm 12,0$ vs $32,0 \% \pm 13,2$); $p=0,03$, para todos.

Os dados ecocardiográficos nos subgrupos de gravidade da AOS estão dispostos na tabela 4.

Tabela 4. Dados ecocardiográficos nos subgrupos de gravidade da AOS.

	AOS Leve (n=19)	AOS Moderada (n=17)	AOS Grave (n=20)
Índice de massa ventricular esquerda (g/m^2)	$83,4 \pm 20,0$	$83,6 \pm 12,2$	$94,0 \pm 27,0$
Velocidade da onda E (cm/s)	$73,8 \pm 17,8$	$74,4 \pm 18,9$	$68,1 \pm 14,6$
Velocidade da onda A (cm/s)	$64,6 \pm 14,1$	$71,2 \pm 19,3$	$74,3 \pm 19,5$
Relação E/A	$1,2 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3$
Tempo de desaceleração da onda E (ms)	$189,2 \pm 34,5$	$231,8 \pm 45,2$	$247,6 \pm 48,2^*$
Relação E/E'	$9,7 \pm 1,9$	$10,4 \pm 3,1$	$11,6 \pm 3,6^*$
Velocidade da onda E'média (cm/s)	$7,7 \pm 1,5$	$7,3 \pm 2,0$	$6,2 \pm 1,8^{*\dagger}$
Velocidade da onda A'média (cm/s)	$6,1 \pm 1,4$	$6,8 \pm 1,7$	$8,2 \pm 1,9^{*\dagger}$
E'/A'ratio	$1,3 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,3^{*\dagger}$
Volume AE máximo (mL)	$37,1 \pm 14,7$	$40,8 \pm 8,9$	$57,6 \pm 31,0^{*\dagger}$
Volume AE máximo / m^2 (mL/m^2)	$20,9 \pm 12,3$	$23,0 \pm 5,5$	$30,0 \pm 17,3^*$
Volume AE mínimo (mL)	$13,9 \pm 5,5$	$16,6 \pm 4,0$	$24,5 \pm 20,9^{*\dagger}$
Volume AE pré-contração atrial (mL)	$24,3 \pm 10,2$	$24,7 \pm 5,4$	$44,2 \pm 28,4^{*\dagger}$

* Diferente de AOS leve ($p < 0,05$) † Diferente de AOS moderada ($p < 0,05$)

5.4. CPAP vs Placebo

No grupo AOS (n=56), 30 indivíduos apresentaram IAH >20 eventos/hora e foram aleatoriamente distribuídos para receber CPAP efetivo (n=15) ou placebo (n=15) (Figura 9).

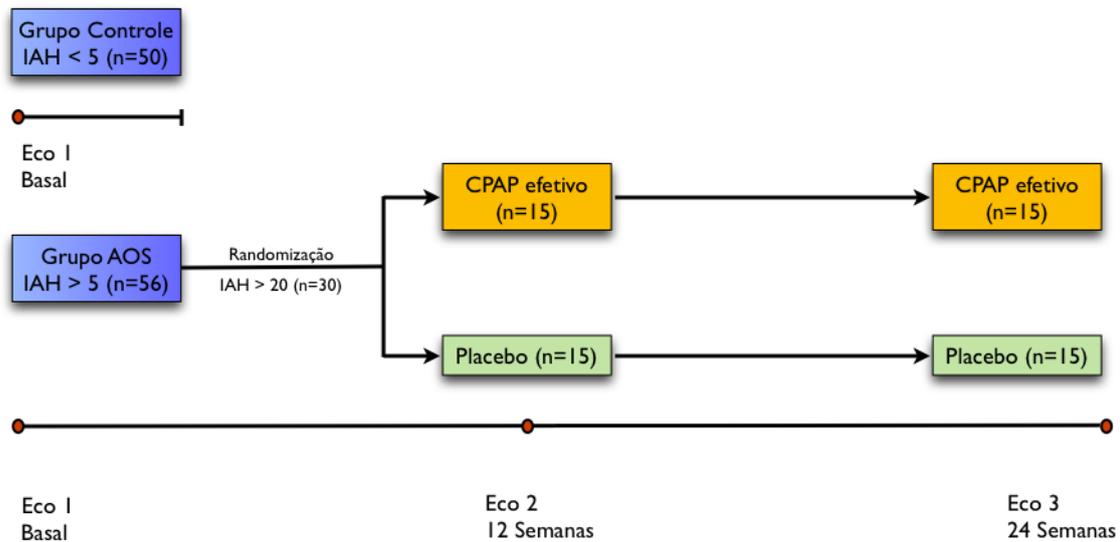


Figura 9. Distribuição final de grupos.

Todos os indivíduos que receberam tratamento completaram 24 semanas de uso dos dispositivos (CPAP ou placebo). Dois indivíduos no grupo placebo não aderiram completamente ao dispositivo devido à infecção não complicada das vias aéreas superiores. O tempo médio de interrupção de uso nesses dois casos foi de cinco dias e seus dados foram incluídos na análise final. Os 30 pacientes distribuídos para os tratamentos foram submetidos à polissonografia de titulação de CPAP tendo somente os 15 indivíduos que foram selecionados para o grupo de CPAP efetivo tido uma adequada pressão de titulação baseada na observação da correção do IAH, saturação de oxigênio e ronco. O uso mínimo de 5 h/noite foi obtido em ambos os grupos de acordo com a análise do horímetro, a exceção dos dois pacientes no grupo placebo. Não foi observada qualquer diferença clínico-demográfica ou ecocardiográfica entre os grupos CPAP efetivo e placebo (Tabelas 5 e 6), em relação às variáveis basais.

Tabela 5. Características clínico-demográficas dos grupos CPAP efetivo e placebo

	CPAP efetivo (n=15)	Placebo (n=15)	P Valor
Idade (anos)	56,0 ± 10,1	53,1 ± 10,4	0,9
Gênero masculino (%)	60,0	46,0	0,4
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	29,6 ± 6,2	30,8 ± 6,2	0,6
Circunferência cervical (cm)	37,9 ± 4,5	38,2 ± 3,5	0,8
Hipertensão (%),n	53,0 (8)	53,0 (8)	1,0
Pressão arterial sistólica (mmHg)	142,3 ± 19,8	138,1 ± 10,5	0,5
Pressão arterial diastólica (mmHg)	87,2 ± 12,1	81,8 ± 8,2	0,2
Diabetes mellitus (%),n	13,0 (2)	13,0 (2)	1,0
Frequência cardíaca (bat/min)	77,8 ± 13,4	78,9 ± 12,5	0,8
Eficiência do sono (%)	83,8 ± 7,5	86,2 ± 12,1	0,5
Tempo total de sono (min)	358,1 ± 104,5	385,2 ± 49,6	0,4
Índice de apnéia-hipopnéia (eventos/hora)	39,2 ± 21,3	43,9 ± 20,1	0,5
Nadir de Saturação de O ₂ (%)	77,4 ± 18,3	79,2 ± 10,4	0,8

Tabela 6. Características ecocardiográficas dos grupos CPAP efetivo e placebo.

	CPAP efetivo (n=15)	Placebo (n=15)	P Valor
Índice de massa ventricular esquerda (g/m ²)	82,5 ± 17,6	85,6 ± 14,7	0,6
Velocidade da onda E (cm/s)	70,7 ± 13,2	60,6 ± 25,2	0,6
Velocidade da onda A (cm/s)	69,9 ± 15,8	75,1 ± 21,1	0,5
Relação E/A	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,4	0,6
Tempo de desaceleração da onda E (ms)	227,0 ± 38,8	244,2 ± 21,3	0,1
Relação E/E'	10,3 ± 1,9	10,5 ± 2,6	0,8
Velocidade da onda E' média (cm/s)	7,0 ± 1,5	6,6 ± 1,9	0,6
Velocidade da onda A' média (cm/s)	7,8 ± 2,3	7,1 ± 1,6	0,3
Relação E'/A'	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,3	0,9
Velocidade da onda S' (cm/s)	8,2 ± 1,9	7,8 ± 2,3	0,5
Volume AE máximo (mL)	45,2 ± 11,9	46,2 ± 17,3	0,9
Volume AE mínimo (mL)	18,0 ± 5,1	18,6 ± 6,4	0,8
Volume AE antes de sua contração (mL)	32,1 ± 9,5	30,8 ± 13,6	0,8
Volume AE de esvaziamento total (mL)	27,2 ± 8,2	27,5 ± 11,8	0,9
Fração AE de esvaziamento total (%)	60,0 ± 6,6	58,3 ± 6,6	0,5
Volume AE de esvaziamento ativo (mL)	14,0 ± 6,5	12,2 ± 8,7	0,5
Fração AE de esvaziamento ativo (%)	42,7 ± 11,5	36,4 ± 11,3	0,1
Volume AE de esvaziamento passivo (mL)	13,2 ± 6,1	15,3 ± 7,4	0,4
Fração AE de esvaziamento passivo (%)	28,8 ± 11,9	33,3 ± 11,6	0,3

Entretanto, quando as variáveis ecocardiográficas basais foram comparadas àquelas obtidas após 12 semanas e 24 semanas em ambos os tratamentos, o grupo CPAP efetivo mostrou: (a) aumento na relação E'/A' (de 1,0 ± 0,4 para 1,5 ± 0,7 com p=0,02) (figura 10); (b) redução na relação E/E' (de 10,3 ± 1,9 para 7,9 ± 1,3 com p=0,03) (Figura 11); (c) aumento na velocidade da onda E' média (de 7,0 cm/s ± 1,5 para 9,5 cm/s ± 1,9) com p=0,01); (d) aumento no volume AE de esvaziamento passivo (de 13,2 mL ± 6,1 para 21,0 mL ± 7,4 com p=0,04) (figura 12); (e) aumento na fração AE de esvaziamento passivo de 28,8% ± 11,9 para 46,8% ± 9,3, com p=0,01 (figura 13); (f) redução no volume de esvaziamento ativo de 14,0 mL ± 6,5 para 6,3 mL ± 4,3 com p=0,05 (figura 14) e

(g) redução na fração de esvaziamento ativo de $42,7\% \pm 11,5$ para $25,7 \pm 15,7$ com $p < 0,01$ (figura 15). Adicionalmente, houve uma tendência ao aumento da relação E/A no grupo CPAP efetivo, observada na avaliação ecocardiográfica de 24 semanas em relação à avaliação basal (de $1,0 \pm 0,2$ para $1,4 \pm 0,1$, com $P = 0,06$).

Não houve diferença na avaliação ecocardiográfica de 12 semanas de CPAP efetivo ou durante todo o período de uso de placebo em relação às variáveis anteriores.

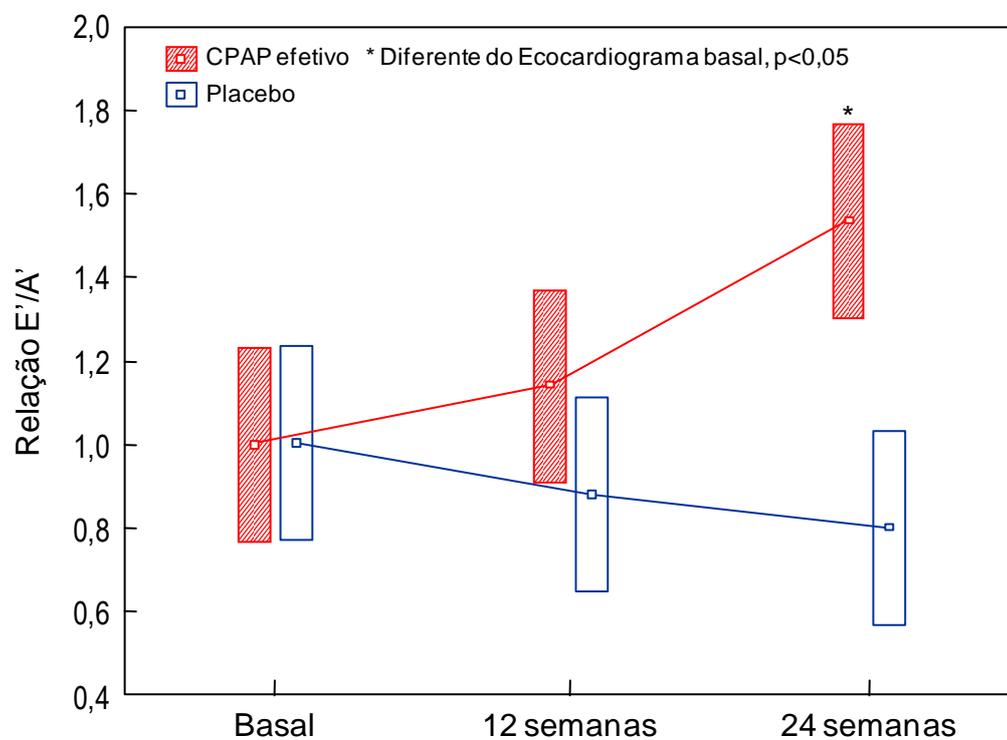


Figura 10. Evolução da relação E'/A' durante os tratamentos com CPAP e placebo

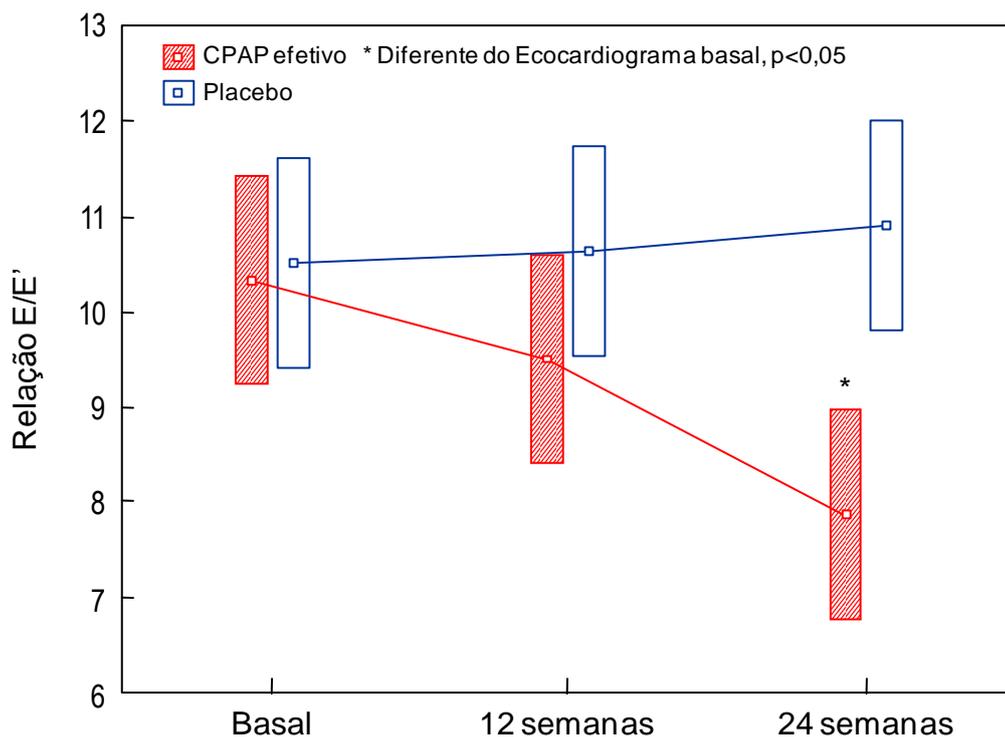


Figura 11. Evolução da relação E/E' durante os tratamentos com CPAP e placebo.

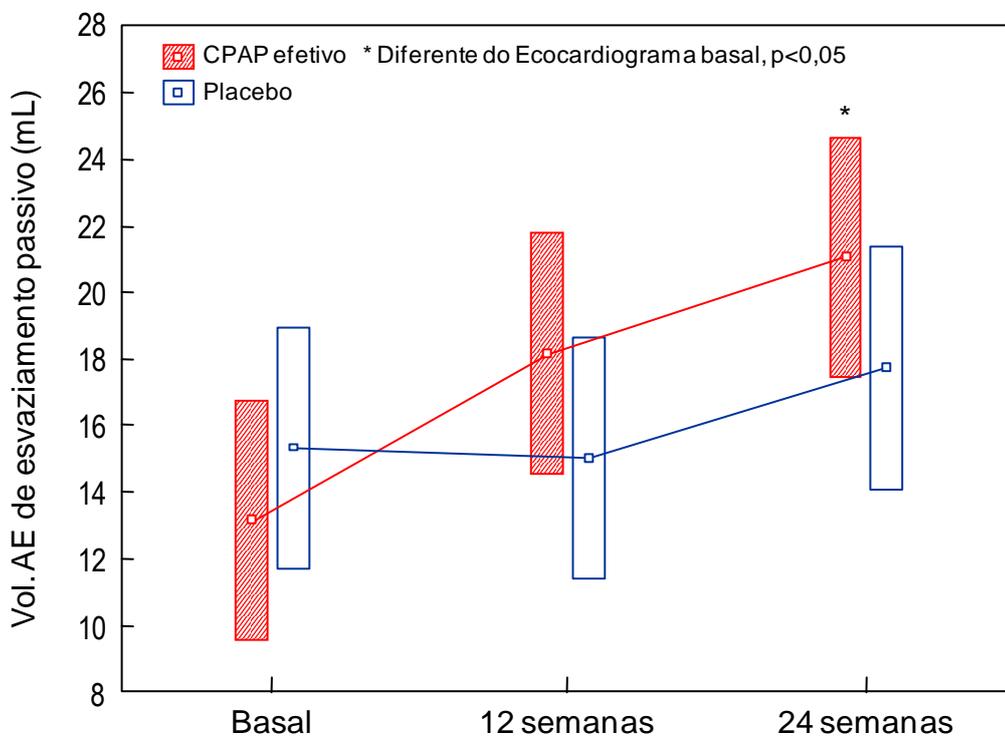


Figura 12. Evolução do volume AE de esvaziamento passivo durante os tratamentos com CPAP e placebo.

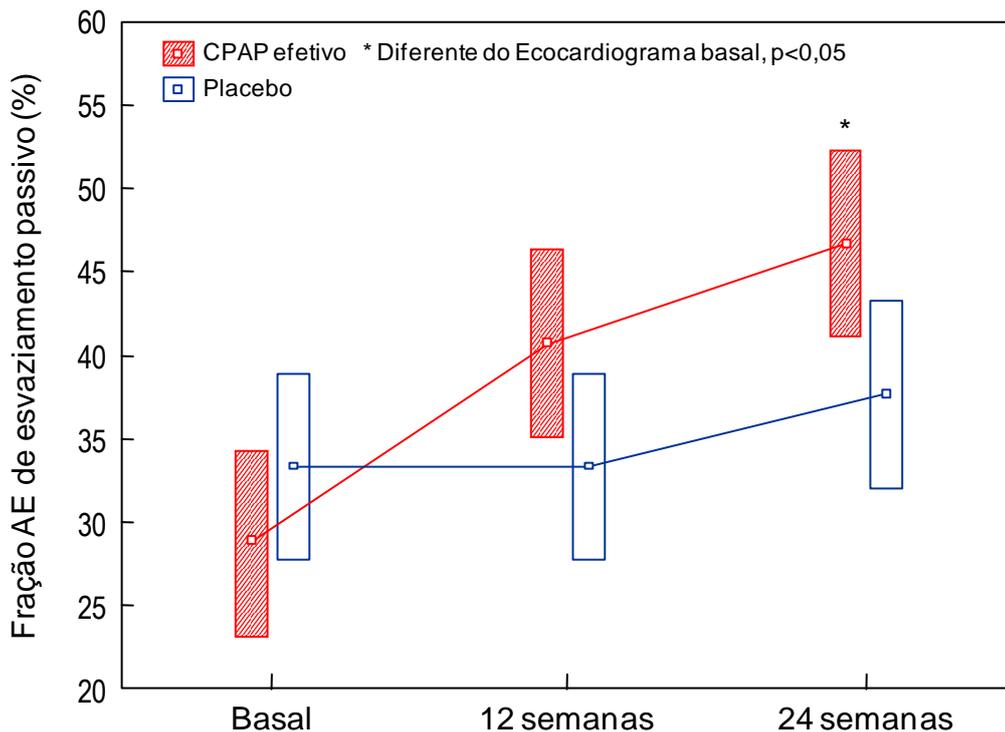


Figura 13. Evolução da fração AE de esvaziamento passivo durante os tratamentos com CPAP e placebo

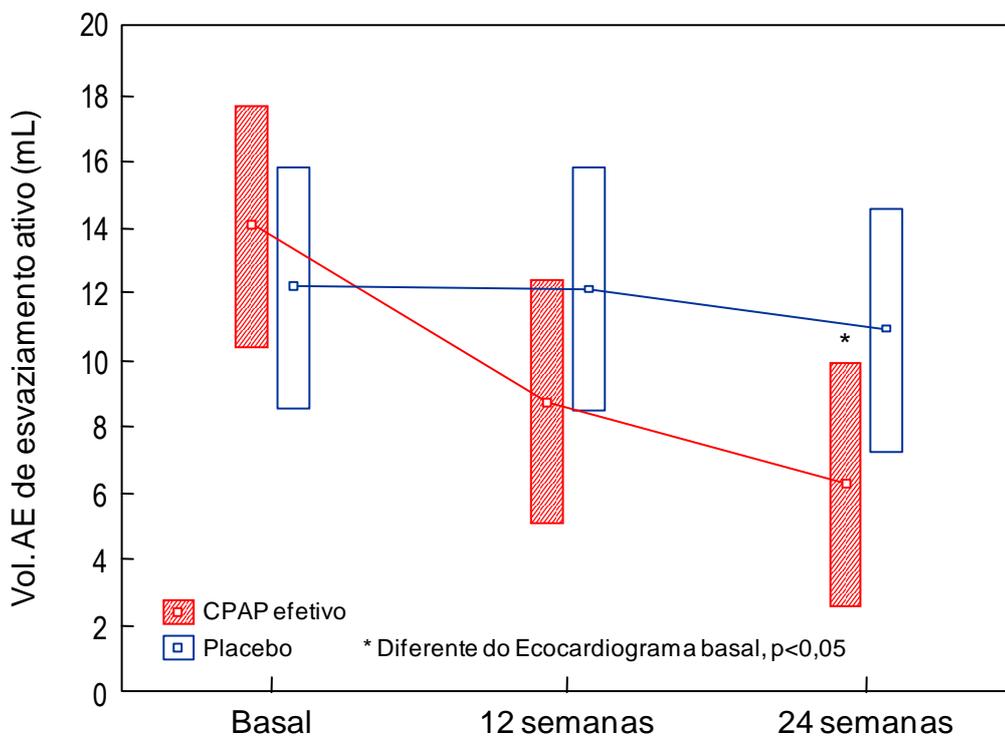


Figura 14. Evolução do volume AE de esvaziamento ativo durante os tratamentos com CPAP e placebo

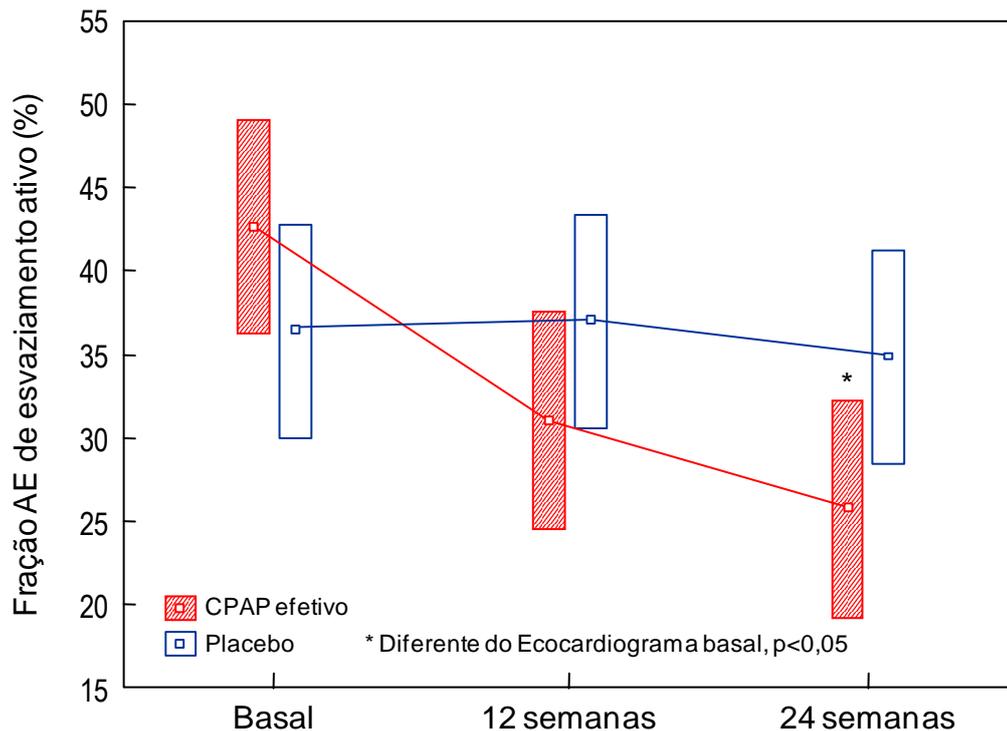


Figura 15. Evolução da fração AE de esvaziamento ativo durante os tratamentos com CPAP e placebo.

Não foram encontradas variações significativas no índice de massa ventricular esquerda ao longo do estudo. Da mesma forma, não houve mudanças em outras variáveis ecocardiográficas ou clínicas tais como fração de ejeção do VE, volumes máximo, mínimo e pré contração do átrio esquerdo, índice de massa corpórea, pressão arterial e frequência cardíaca em nenhum grupo durante o tratamento.

A matriz de correlação de Pearson mostrou uma correlação linear positiva entre a razão volume AE de esvaziamento ativo de 24 semanas/basal e a relação E/E' de 24 semanas/basal ($r=0,40$, $p<0,05$). Por outro lado, foi observada uma correlação linear negativa entre a razão volume AE esvaziamento passivo de 24 semanas/basal e a relação E/E' de 24 semanas/basal ($r=0,53$ com $P<0,05$). Figura 16.

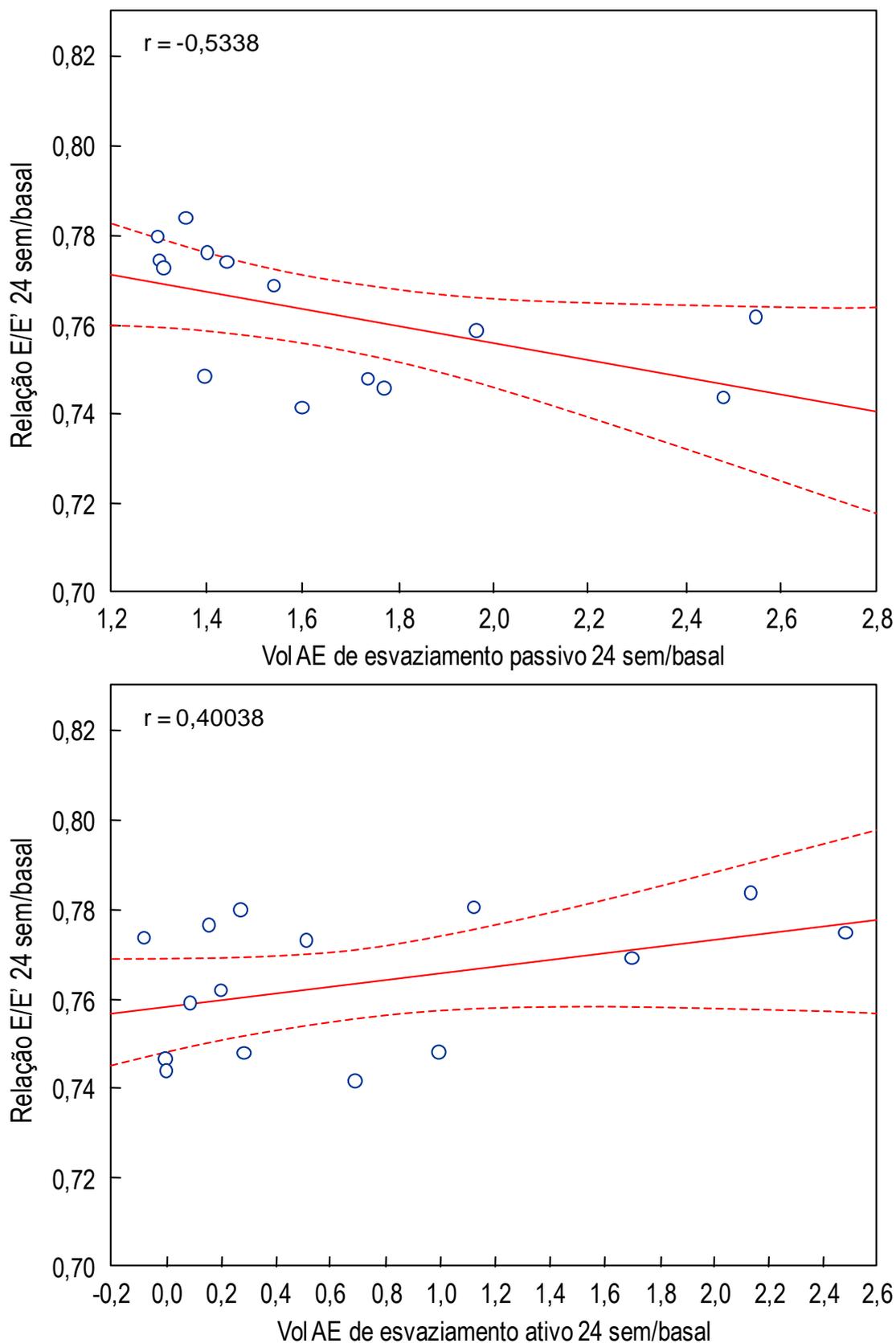


Figura 16. Correlação entre mudanças na função diastólica e função atrial ao longo do tratamento com CPAP efetivo.

6. Discussão

Os principais achados do presente estudo se referem ao remodelamento anatômico e funcional AE, identificado por meio da E3DTR, em pacientes com AOS. Esse remodelamento foi caracterizado pelo aumento do volume e da função AE de esvaziamento ativo, possivelmente associados à alteração da função diastólica do VE. A associação fisiopatológica desses achados foi corroborada pela redução da função ativa e aumento do componente passivo de esvaziamento AE, que acompanharam a melhora do desempenho diastólico após intervenção terapêutica placebo-controlada. Este foi o primeiro estudo que analisou as repercussões da AOS e os efeitos do seu tratamento na dinâmica AE por meio da E3DTR em uma população de pacientes com AOS levando em consideração fatores confundidores como obesidade, gênero e hipertensão.

6.1. Avaliação do átrio esquerdo pela E3DTR

Neste estudo foram observadas consideráveis praticidade e reprodutibilidade do E3DTR na detecção de alterações da estrutura e função AE. O uso da avaliação bidimensional para calcular o átrio esquerdo por meio da planimetria tem reprodutibilidade limitada e elevada variabilidade interobservador⁽⁶⁸⁾. Por outro lado, o uso da reconstrução tridimensional é recomendado por conta da sua elevada concordância e praticidade de aplicação^(53,69). O presente estudo mostrou concordância e variabilidade interobservadores equiparáveis aos obtidos por Anwar et al, nos seguintes parâmetros: (a) volume AE máximo: diferença média de 1,34 mL \pm 4,34 e coeficiente de concordância de -7,34 a 1,02; (b) volume AE pré-contração: diferença média de -0,26mL \pm 3,36 e índice de concordância de -6,98 a 6,56; (c) volume AE mínimo: diferença média de 0,19 mL \pm 3,29 e coeficiente de concordância de -3,10 a 3,48. Do mesmo modo, houve equiparável correlação intraobservador nos dois estudos⁽⁵⁷⁾.

6.2. Grupo controle vs Grupo AOS: comparação basal

Alguns estudos têm relatado dados conflitantes sobre a relação entre AOS e a função diastólica do VE ⁽⁵⁰⁾. Em um ensaio prospectivo, Chazan et al submeteram 22 pacientes com apnéia obstrutiva grave a tratamento com CPAP por 12 semanas e subsequentemente avaliaram a função diastólica ventricular esquerda desses indivíduos. Nessa análise, foi observada significativa redução na velocidade da onda E, aumento da onda A, relação E/A e prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico ⁽⁷⁰⁾. Num estudo com desenho semelhante, Alchanatis et al em uma população de 15 pacientes, encontraram dados similares após segmento de 14 semanas de tratamento com CPAP ⁽⁷¹⁾. Por outro lado, num outro estudo em que foram avaliados pacientes com menor gravidade da AOS, mudanças significativas foram encontradas no tempo de relaxamento isovolumétrico, mas não nas velocidades das ondas do influxo mitral ao longo de 12 semanas de tratamento com CPAP ⁽⁷²⁾. Esta aparente discrepância pode ser parcialmente explicada pela não uniformização da metodologia empregada na avaliação diastólica e critérios de seleção distintos nas populações envolvidas. De forma geral, a informação proveniente desses estudos é limitada devido a ausência de grupos controles e avaliação da função diastólica sem o emprego do Doppler tecidual ⁽²⁹⁾.

Os mecanismos que associam AOS à disfunção diastólica não estão completamente definidos. A hiperatividade catecolaminérgica e os repetitivos episódios de aumento da pressão arterial durante os eventos de apnéia noturna podem estar relacionados ao aumento da pós-carga e das pressões de enchimento do VE ^(73,74). Em estudos experimentais, foi demonstrado que o aumento ordinário da pós-carga ventricular esquerda é um fator independente de redução da sua complacência ⁽²³⁾. Do mesmo modo, é sabido que a sobrecarga pressórica ao VE causa ativação de múltiplos sinais celulares que promovem a fibrose intersticial miocárdica comprometendo, em última instância, seu relaxamento diastólico ⁽⁷⁵⁾.

Outra possível explicação fisiopatológica para a associação entre AOS e alteração da função diastólica, é o importante esforço respiratório que ocorre durante o evento de apnéia. Este esforço cria um aumento absoluto na pressão negativa intratorácica, que por sua vez gera um aumento na pressão transmural miocárdica esquerda e na pós-carga ventricular. Adicionalmente, este aumento na negatividade pressórica intratorácica leva à movimentação exacerbada do septo ventricular para a esquerda, o que reduz o volume ventricular esquerdo⁽⁷⁶⁾. Todos esses fatores associados às condições altamente prevalentes nos pacientes com AOS, tais como hipertensão e obesidade, agem em sinergia para um aumento nas pressões de enchimento ventricular esquerdo e comprometimento da função diastólica.

Foram observadas alterações nas variáveis de Doppler tecidual nos pacientes do grupo AOS comparado ao grupo controle, embora o padrão de fluxo mitral avaliado pelo Doppler pulsado tenha sido semelhante entre os grupos. A relação E/E' , que indiretamente estima a pressão de enchimento ventricular esquerdo, foi significativamente maior no grupo com AOS. Esta variável é um importante preditor de mortalidade cardiovascular, sendo os valores entre 8 e 15 considerados sugestivos, mas não diagnósticos de disfunção diastólica do VE. Nesses casos, métodos adicionais, como a medida do volume atrial esquerdo são necessários para confirmar a suspeita de aumento das pressões de enchimento ventricular⁽⁶⁷⁾. Dessa forma, os maiores valores do volume AE indexado para superfície corpórea e os menores valores da relação E'/A' foram encontrados no subgrupo com AOS grave, o que sugeriu haver uma pior função diastólica de acordo com a gravidade da AOS.

Além da alteração no volume atrial máximo, foram observadas diferenças em relação aos componentes da função AE entre os indivíduos estudados. No grupo com AOS, inferiu-se que a reduzida movimentação do ânulo mitral na primeira metade da diástole, evidenciada pela menor velocidade da onda E' , refletiu um maior volume residual antes da contração atrial nesse grupo. De acordo com o mecanismo proposto por Frank-Starling, o aumento da pré-carga

atrial promove um incremento na força de contração dessa câmara, o qual se torna fundamental para o apropriado enchimento ventricular. Esse mecanismo fisiopatológico foi corroborado pelos valores mais altos das variáveis relativas à função atrial ativa e da onda A' no grupo com AOS. A sobrecarga atrial contínua e possivelmente progressiva, pode estar associada ao aumento do volume atrial máximo observado inicialmente ⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

Estudos em pacientes com significativa alteração da função diastólica propõem um aumento da importância do componente contrátil atrial no enchimento ventricular. Em um trabalho que envolveu 30 indivíduos com miocardiopatia hipertrófica, foi identificado um substancial incremento da força de contração e da fração de ejeção ativa AE em comparação ao controle. Os autores recomendam a análise da função AE na estimativa da repercussão hemodinâmica do aumento da espessura miocárdica ⁽⁸⁰⁾.

A disfunção diastólica e o aumento AE têm sido associados a diversas condições clínicas, incluindo hipertensão arterial, diabetes de mellitus, disfunção sistólica do VE, obesidade e envelhecimento ^(81,82). Essas condições são consideradas fatores confundidores na maioria das análises clínicas e experimentais envolvendo AOS. Entretanto, neste protocolo foi demonstrado por meio da análise de regressão múltipla que a AOS (utilizando-se o IAH) e a relação E/E' foram fatores preditores independentes do aumento do volume AE quando analisado em um modelo que incluiu hipertensão, índice de massa corpórea, gênero e diabetes mellitus. Levando em consideração que os indivíduos hipertensos com AOS tendem a ter níveis tensionais maiores que aqueles sem AOS, foi realizada uma comparação entre pacientes e controles sem hipertensão, na qual uma significativa diferença do volume atrial máximo entre esses grupos foi encontrada. Esse dado reforça o papel da AOS no remodelamento estrutural do átrio esquerdo independentemente da HAS.

6.3. Tratamento da AOS: CPAP vs Placebo

Devido à natureza multifatorial e ao grande número de variáveis clínicas envolvidas com a AOS, onexo causal entre esta condição e as alterações cardíacas a ela atribuídas é de difícil estabelecimento. Vários trabalhos estudaram a associação entre AOS, condições clínicas a ela relacionadas e alterações cardiovasculares. No entanto, até o momento, estudos controlados ainda não esclareceram completamente essa complexa relação. Para reduzir a influência das diversas condições clínicas na avaliação das repercussões da AOS sobre a função diastólica e dinâmica do átrio esquerdo, o presente estudo contemplou uma abordagem duplo-cega e placebo-controlada.

Foram incluídos na distribuição os pacientes com IAH > 20 eventos/hora. Este critério foi baseado em trabalhos que mostraram haver uma maior evidência das alterações cardiovasculares nessa população. Em um estudo no qual foi avaliada a sobrevivência de pacientes com AOS, somente aqueles com IAH >20 eventos/hora apresentaram mortalidade maior que a população geral em um seguimento de 9 anos. Os autores sugeriram que esses pacientes eram os que mais se beneficiariam do tratamento com CPAP ⁽¹¹⁾. Por outro lado, os efeitos do CPAP na sonolência diurna, risco cardiovascular, qualidade de vida e mortalidade são mínimos ou inexistentes em pacientes com AOS leve (IAH entre 5 e 15 eventos/hora). Adicionalmente, outros estudos atribuíram uma menor adesão desses pacientes ao CPAP em comparação àqueles com AOS moderada ou grave ⁽⁸³⁾. Quando corretamente indicado, a aceitação ao CPAP é de até 90% por três anos, reduzindo-se para 85% ao longo de sete anos de uso ⁽⁸⁴⁾. Neste estudo, houve uma adesão de 96% em 24 semanas, o que se deduz ter sido devido ao rigoroso acompanhamento e orientação dos participantes ao longo da pesquisa.

Arias et al, utilizando a monitorização ambulatorial de 24 h, observaram uma significativa redução da pressão arterial ao longo de tratamento com CPAP ⁽²⁹⁾. No presente estudo, não foram observadas mudanças significativas nessa variável, provavelmente por conta da menor acurácia da

medida única de consultório na identificação de variações pressóricas sutis. De fato, a proposta deste estudo foi avaliar o efeito final do CPAP na função AE em uma população habitual de pacientes com AOS com suas características e particularidades clínicas. Além do mais, a análise de regressão múltipla mostrou que a gravidade da AOS é um fator preditor independente de mudanças estruturais do átrio esquerdo, em um modelo que incluiu hipertensão arterial sistêmica, diabetes e nadir de O₂ durante o sono como variáveis confundidoras.

Também foi observada uma significativa melhora do desempenho diastólico do VE de acordo com a redução da relação E/E' e aumento da relação E'/A', após 24 semanas de tratamento com CPAP efetivo. Esse fato sustenta a existência da associação fisiopatológica da AOS com a função diastólica ventricular. Nesse contexto, o CPAP leva à redução dos eventos de apnéia, da amplitude de variação da pressão intratorácica a eles associados, e em última instância, à redução da pós-carga ventricular. A redução do esvaziamento atrial esquerdo ativo, assim como o aumento do esvaziamento passivo, refletiram as mudanças observadas na dinâmica de relaxamento do VE após a correção dos eventos de apnéia. Esta informação é confirmada pela significativa correlação entre a variação da relação E/E' e da função AE de esvaziamento ativo e passivo ao longo de 24 semanas de tratamento. Em resumo, o tratamento com CPAP melhora o desempenho diastólico do VE que por sua vez está relacionado à mudança de comportamento do esvaziamento atrial esquerdo.

Embora não tenha havido nenhuma mudança significativa dos volumes atriais absolutos entre os exames basais e de 24 semanas no grupo que fez uso de CPAP efetivo, as variáveis da função atrial passiva e ativa se alteraram. Isso revelou que o remodelamento funcional AE se antecipa à sua modificação estrutural. No entanto, os dados deste estudo não permitiram concluir se o uso de CPAP com duração maior que 24 semanas seria suficiente para modificar o remodelamento estrutural atrial.

Adicionalmente, uma aplicação potencial dos achados desse estudo é o conceito de que a relação entre o esvaziamento atrial passivo e ativo, avaliado

pelo ecocardiograma tridimensional de tempo real, poderia ser um promissor indicador da função diastólica do VE.

Em conclusão, os resultados aqui apresentados não somente enfatizaram o achado do remodelamento estrutural atrial em pacientes com AOS, mas também revelaram alterações funcionais do átrio esquerdo que se associaram ao comprometimento no desempenho diastólico ventricular. Além disto, foi demonstrado que o tratamento da AOS com CPAP exerce efeito expressivo tanto na função diastólica quanto na dinâmica atrial esquerda. A influência da AOS no remodelamento atrial e função diastólica ventricular, bem como seu potencial impacto no desenvolvimento de arritmias atriais e no desfecho clínico dos pacientes com AOS devem ser objetos de futuras pesquisas.

7. Conclusões

- (1) Utilizando-se a ecocardiografia tridimensional de tempo real e a tecnologia baseada no princípio de Doppler tecidual, foi possível identificar em pacientes com apnéia obstrutiva do sono, um comprometimento funcional do átrio esquerdo, que resultou em seu remodelamento;
- (2) As mudanças funcionais e estruturais observadas no átrio esquerdo estão relacionadas ao comprometimento da função diastólica nessa população e demonstraram ser independentes da ocorrência de hipertensão arterial e diabetes mellitus;
- (3) O tratamento da apnéia obstrutiva do sono com pressão positiva contínua durante 24 semanas, promove melhora substancial na função diastólica ventricular esquerda e nos componentes da função de esvaziamento atrial, mas não exerce efeito significativo nas alterações estruturais do átrio esquerdo.

8. Referências

1. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med.* 1994 Mar 1;120(5):382-8.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
3. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J.* 1989 Jul;2(7):613-22.
4. Cahali MB. Lateral pharyngoplasty: a new treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Laryngoscope.* 2003 Nov;113(11):1961-8.
5. Smith PL, Wise RA, Gold AR, Schwartz AR, Permutt S. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1988 Feb;64(2):789-95.
6. Bittencourt LRA, Poyares D, Tufik S. Hipertensão arterial sistêmica e síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono: aspectos fisiológicos. *Hipertensão.* 2003;6(3):86-90.
7. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S. Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009 Mar-Apr;51(5):351-62.
8. 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 Aug 1;22(5):667-89.
9. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981 Apr 18;1(8225):862-5.

-
10. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, Anderson WM, Kushida CA, Woodson BT, et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2002 Mar 15;25(2):143-7.
 11. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988 Jul;94(1):9-14.
 12. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000 Feb 19;320(7233):479-82.
 13. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ*. 2009 Aug;108(5):246-9.
 14. Dickens C, Seymour R, Browne HK. The posthumous papers of the Pickwick Club : With forty-three illus. by R. Seymour and Phiz [pseud.]. London: Chapman and Hall; 1837.
 15. Kee K, Naughton MT. Heart failure and sleep-disordered breathing: mechanisms, consequences and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Aug 26.
 16. Mak GS, Kern MJ, Patel PM. Influence of obstructive sleep apnea and treatment with continuous positive airway pressure on fractional flow reserve measurements for coronary lesion assessment. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Jul 13.
 17. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling : association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest*. 2001 Apr;119(4):1085-91.

-
18. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):19-25.
 19. Javaheri S. Sleep dysfunction in heart failure. *Curr Treat Options Neurol*. 2008 Sep;10(5):323-35.
 20. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*. 2002 Feb;121(2):422-9.
 21. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*. 2001 Jun;119(6):1827-35.
 22. Arai M, Alpert NR, MacLennan DH, Barton P, Periasamy M. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. A possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circ Res*. 1993 Feb;72(2):463-9.
 23. Gaasch WH, Blaustein AS, Andrias CW, Donahue RP, Avitall B. Myocardial relaxation. II. Hemodynamic determinants of rate of left ventricular isovolumic pressure decline. *Am J Physiol*. 1980 Jul;239(1):H1-6.
 24. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002 Oct;122(4):1133-8.
 25. 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 May 27;107(20):2589-94.
 26. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004 Nov 24;292(20):2471-7.

-
27. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med.* 2005 May;118(5):489-95.
 28. Khoo SM, Mukherjee JJ, Phua J, Shi DX. Obstructive sleep apnea presenting as recurrent cardiopulmonary arrest. *Sleep Breath.* 2009 Mar;13(1):89-92.
 29. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation.* 2005 Jul 19;112(3):375-83.
 30. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2007 May 1;99(9):1298-302.
 31. Khan A, Latif F, Hawkins B, Tawk M, Sivaram CA, Kinasewitz G. Effects of obstructive sleep apnea treatment on left atrial volume and left atrial volume index. *Sleep Breath.* 2008 May;12(2):141-7.
 32. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Oct 16;40(8):1425.
 33. Cabin HS, Clubb KS, Hall C, Perlmutter RA, Feinstein AR. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 1990 May 1;65(16):1112-6.
 34. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003 May 6;107(17):2207-12.
 35. Reed D, Abbott RD, Smucker ML, Kaul S. Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. The importance of left atrial size. *Circulation.* 1991 Jul;84(1):23-34.

-
36. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS, et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2001 May 1;87(9):1051-7.
 37. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1995 Aug 15;92(4):835-41.
 38. Kim BS, Lee HJ, Kim JH, Jang HS, Bae BS, Kang HJ, et al. Relationship between left atrial size and stroke in patients with sinus rhythm and preserved systolic function. *Korean J Intern Med.* 2009 Mar;24(1):24-32.
 39. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2004 Aug;79(8):1008-14.
 40. Bayes-Genis A, Vazquez R, Puig T, Fernandez-Palomeque C, Fabregat J, Bardaji A, et al. Left atrial enlargement and NT-proBNP as predictors of sudden cardiac death in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007 Aug;9(8):802-7.
 41. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients \geq 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol.* 2005 Sep 15;96(6):832-6.
 42. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Bella JN, Liu JE, Lee ET, et al. Left atrial systolic force and cardiovascular outcome. The Strong Heart Study. *Am J Hypertens.* 2005 Dec;18(12 Pt 1):1570-6; discussion 7.
 43. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J.* 2006 Feb;151(2):412-8.

-
44. Mitchell JH, Shapiro W. Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am J Cardiol.* 1969 Apr;23(4):556-67.
 45. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1988 Aug;12(2):426-40.
 46. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 6;40(9):1630-5.
 47. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978 Dec;58(6):1072-83.
 48. Schabelman S, Schiller NB, Silverman NH, Ports TA. Left atrial volume estimation by two-dimensional echocardiography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1981;7(2):165-78.
 49. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 21;44(2):327-34.
 50. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1440-63.
 51. Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Sep;18(9):991-7.

-
52. Maddukuri PV, Vieira ML, DeCastro S, Maron MS, Kuvin JT, Patel AR, et al. What is the best approach for the assessment of left atrial size? Comparison of various unidimensional and two-dimensional parameters with three-dimensional echocardiographically determined left atrial volume. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Aug;19(8):1026-32.
 53. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Lof J, Porter TR. Left atrial volume determination by three-dimensional echocardiography reconstruction: validation and application of a simplified technique. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 Oct;15(10 Pt 1):1051-6.
 54. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Porter T. How should left atrial size be reported? Comparative assessment with use of multiple echocardiographic methods. *Am Heart J.* 2004 Feb;147(2):369-74.
 55. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol.* 1999 Oct 1;84(7):829-32.
 56. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003 May 21;289(19):2560-72.
 57. Anwar AM, Soliman OI, Geleijnse ML, Nemes A, Vletter WB, ten Cate FJ. Assessment of left atrial volume and function by real-time three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiol.* 2008 Jan 11;123(2):155-61.
 58. Dawson B, Trapp RG. *Basic & clinical biostatistics.* 4th ed. New York ; London: Lange Medical/McGraw-Hill, Medical; 2004.
 59. Hollinger CB, Hoyt JW. Capnography and respiratory monitoring. In: Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC, editors. *Textbook of critical care.* Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 305–10.

-
60. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare; 1968.
 61. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008 Apr 15;4(2):157-71.
 62. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, et al. ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jul;20(7):787-805.
 63. Campos O, Zielinsky P, Ortiz J, Maciel BC, Andrade JL, Mathias W, et al. Diretriz para Indicações e Utilização da Ecocardiografia na Prática Clínica. *Arq Bras Cardio*. 2004;82(Suppl 2):11-34.
 64. Blondheim DS, Osipov A, Meisel SR, Frimerman A, Shochat M, Shotan A. Relation of left atrial size to function as determined by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 2005 Aug 1;96(3):457-63.
 65. Poutanen T, Jokinen E, Sairanen H, Tikanoja T. Left atrial and left ventricular function in healthy children and young adults assessed by three dimensional echocardiography. *Heart*. 2003 May;89(5):544-9.
 66. Hung J, Lang R, Flachskampf F, Shernan SK, McCulloch ML, Adams DB, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Mar;20(3):213-33.

-
67. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2539-50.
 68. Himelman RB, Cassidy MM, Landzberg JS, Schiller NB. Reproducibility of quantitative two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1988 Feb;115(2):425-31.
 69. Keller AM, Gopal AS, King DL. Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2000 Mar;1(1):55-65.
 70. Chazan R, Najniger MJ, Przybylowski T, Pfejfer DL, Droszcz W. [Effect continuous positive airway pressure (CPAP) on left ventricular diastolic function in patients with obstructive sleep apnea syndrome--OSAS]. *Pol Arch Med Wewn*. 1995 Jul;94(1):8-13.
 71. Alchanatis M, Paradellis G, Pini H, Tourkohoriti G, Jordanoglou J. Left ventricular function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Respiration*. 2000;67(4):367-71.
 72. Konermann M, Sanner B, Klewer J, Kreuzer I, Laschewski F, Burmann-Urbaneck M. [Modification of cardiopulmonary performance parameters in patients with obstructive sleep apnea treated with nCPAP therapy]. *Wien Med Wochenschr*. 1996;146(13-14):340-3.
 73. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Romero-Corral A, Korinek J, et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am J Cardiol*. 2008 Dec 1;102(11):1557-61.

-
74. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995 Oct;96(4):1897-904.
 75. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation.* 2000 Jul 25;102(4):470-9.
 76. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation.* 1980 Mar;61(3):626-33.
 77. Anwar AM, Geleijnse ML, Soliman OI, Nemes A, ten Cate FJ. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes. *Heart.* 2007 Nov;93(11):1393-7.
 78. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, Mahrous H, Porter TR. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Apr;17(4):353-60.
 79. Mendelsohn ME, Braunwald E. Braunwald's Heart disease : review and assessment : to accompany Braunwald's Heart disease, 5th edition. [3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997.
 80. Anwar AM, Soliman OI, Geleijnse ML, Michels M, Vletter WB, Nemes A, et al. Assessment of left atrial ejection force in hypertrophic cardiomyopathy using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Jun;20(6):744-8.
 81. Hirschler V, Acebo HL, Fernandez GB, de Lujan Calcagno M, Gonzalez C, Jadzinsky M. Influence of obesity and insulin resistance on left atrial size in children. *Pediatr Diabetes.* 2006 Feb;7(1):39-44.
 82. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest.* 2007 May;131(5):1387-92.

83. Littner MR. Mild obstructive sleep apnea syndrome should not be treated. *Con. J Clin Sleep Med.* 2007 Apr 15;3(3):263-4.
84. Krieger J, Kurtz D, Petiau C, Sforza E, Trautmann D. Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep.* 1996 Nov;19(9 Suppl):S136-43.

9. Anexos

Anexo 1

LEFT ATRIAL EVALUATION USING REAL-TIME 3D ECHO

Left Atrial Volume and Function in Patients With Obstructive Sleep Apnea Assessed by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography

Wercules Oliveira, MD, Orlando Campos, MD, PhD, Edgar Bezerra Lira-Filho, MD, PhD, Fatima Dumas Cintra, MD, PhD, Marcelo Vieira, MD, PhD, Andrea Ponchirolli, MD, Angelo de Paola, MD, PhD, Sergio Tufik, MD, PhD, and Dalva Poyares, MD, PhD, *São Paulo, Brazil*

Background: Studies have suggested that obstructive sleep apnea (OSA) contributes to the deterioration of left ventricular diastolic function. This may lead to atrial myocardial overstretching and enlargement, which could be associated with increased cardiovascular risk. The aim of this study was to evaluate left atrial (LA) volume and function in patients with OSA compared with controls without OSA and their associations with any left ventricular diastolic abnormalities using real-time 3-dimensional echocardiography (RT3DE).

Methods: Fifty-six patients with mild to severe OSA and 50 controls of similar age and with similar body mass indexes, blood pressure, and frequency of hypertension were analyzed. All subjects underwent polysomnography and RT3DE.

Results: A larger 3-dimensional maximum LA volume indexed for body surface area, larger volume before atrial contraction, and higher active atrial ejection fraction were found in patients with OSA ($P < .01$ for all). Mitral annular early diastolic velocity (E') was reduced in patients with OSA ($P = .03$), whereas late diastolic velocity (A') and the ratio of mitral valve early diastolic velocity to mitral annular early diastolic velocity (E/E') were increased in the same group ($P < .05$ for both). In addition, a lower E'/A' ratio was also found in the OSA group ($P = .02$). An increase in 3-dimensional maximum LA volume indexed for body surface area was observed, depending on OSA severity. The apnea-hypopnea index and E/E' ratio were independent predictors of an increase in 3-dimensional maximum LA volume in a multiple regression model.

Conclusion: Using RT3DE, this study demonstrates that OSA induces a functional burden on the left atrium, resulting in remodeling. These functional and structural changes are related to the impairment of diastolic function in this population. (J Am Soc Echocardiogr 2008;21:1355-1361.)

Keywords: Left atrium, Obstructive sleep apnea, Hypertension, 3-dimensional echocardiography, Diastolic dysfunction

Obstructive sleep apnea (OSA) has been associated with cardiovascular conditions such as hypertension, heart failure, coronary artery disease, and stroke.^{1,2} There are some possible mechanisms associated with hypoxemia leading to relative cardiac ischemia, catecholaminergic toxicity, and periodic elevations in negative intrathoracic pressure, which alter ventricular volumes.³

From the Discipline of Sleep Biology and Medicine, Department of Psychobiology (W.O., E.B.L.-F., F.D.C., A.P., S.T., D.P.), and the Discipline of Cardiology (W.O., O.C., A.D.), Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil; and Albert Einstein Hospital, São Paulo, Brazil (M.V.).

This study was supported by Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo; grants from Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão; and Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia.

Reprint requests: Dalva Poyares, PhD, Federal University of São Paulo, Department of Psychobiology, Rua Tucuna 659, ap. 12, Perdizes São Paulo, SP 05021-010, Brazil (E-mail: poyares@psicobio.epm.br).

0894-7317/\$34.00

© 2008 Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Society of Echocardiography.

doi:10.1016/j.echo.2008.09.007

Several studies have suggested that OSA contributes to a gradual deterioration of left ventricular diastolic function and increased mortality.⁴⁻⁶ When left ventricular diastolic dysfunction occurs, emptying of the left atrium is impaired.⁷ As a result, the intra-atrial pressure progressively increases to maintain proper ventricular filling, leading to atrial myocardial overstretching and dilation. These volumetric and functional changes have been linked to increased risk for cardiovascular events such as atrial fibrillation, stroke, and death.⁸

Left atrial (LA) volume can be estimated using a number of different methods, such as biplanar disc summation (Simpson's rule), the area-length method, and the prolate-ellipsoid method on 2-dimensional echocardiography. This estimate takes geometric inferences into consideration and may have limited application in cases in which there are severe anatomic alterations in the left atrium.⁹

LA volume analysis using real-time 3-dimensional echocardiography (RT3DE) has been validated as a prognostic marker of major cardiac events and seems to be promising in terms of accuracy, feasibility, and reproducibility.^{10,11}

Although it has been shown that the left atrium is enlarged in obese and nonhypertensive patients with OSA by 2-dimensional echocardiography,¹² no studies have evaluated volumetric and func-

tional atrial parameters such as the passive and active atrial ejection fraction using RT3DE in this population.

We hypothesized that possible volumetric and functional LA changes analyzed using RT3DE are related to the occurrence of OSA. Therefore, we sought to evaluate the following parameters: (1) the volumetric and functional abnormalities of the left atrium using RT3DE in patients with OSA compared with a control group and (2) the association of left ventricular diastolic variables with any LA volume abnormalities observed in patients with OSA.

METHODS

Population

Fifty-six recently diagnosed, nontreated patients with OSA, aged 29 to 70 years (29 men), were recruited and referred to the Sleep Laboratory of the Federal University of São Paulo (São Paulo, Brazil). The diagnoses of OSA were confirmed by full polysomnography in conjunction with the requirement that patients present with apnea-hypopnea index values > 5 events/hour of sleep.

One hundred eighteen age-matched community subjects were invited to participate in this study as controls. The main criterion for inclusion was the absence of OSA, evaluated by full polysomnography. The final control sample comprised 50 subjects without OSA (apnea-hypopnea index values < 5 events/hour of sleep). The invited control subjects with apnea-hypopnea index values > 5 events/hour of sleep were subsequently referred to the Sleep Laboratory.

Power analysis was performed to calculate the sample size, with a significance level of .05. The null hypothesis was evaluated with a $1 - \beta$ probability of 80% to detect a significant difference of 5 mL of LA maximum volume on RT3DE between groups, with a standard deviation of 9 mL. The number of subjects needed in each group was calculated according to the following formula: $n = K \times (\delta / (\mu_1 - \mu_2))^2 = 48.6$ patients, where n is the number of subjects per group, K is a constant of probability of 80% to detect significant difference between groups, δ is the standard deviation estimate for LA maximum volume, and $\mu_1 - \mu_2$ is the mean significant difference considered between groups. We thus chose to enroll 50 subjects per group.^{10,13}

All patients and control subjects were first examined by a member of the cardiology staff, and systolic and diastolic blood pressures were recorded on a by-office basis. Diagnosis of hypertension was performed according to the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.¹⁴

Individuals were excluded from both groups on the basis of the following characteristics: body mass index (BMI) > 35 kg/m², history of coronary artery disease and atrial fibrillation, cardiomyopathy, and poor-quality imaging on 2-dimensional echocardiography and/or RT3DE. Other medical conditions, such as severe arrhythmias and pulmonary and valvular heart disease, were also excluded.

The research protocol was approved by the institutional ethics committee, and informed consent was obtained from each patient.

Polysomnography

Each patient underwent 1 night of polysomnography recording, with a minimum duration of 7 hours. Recordings were performed using 16-channel Somnologica Studio Science (Medcare, Reykjavik, Iceland) with a resolution of 256 Hz. Two researchers visually scored the recordings using Rechtschaffen and Kales and American Academy of Sleep Medicine criteria.¹⁵

The variables analyzed were total sleep time, sleep efficiency (sleep time/recording time $\times 100$), sleep latency (time from lights off to

sleep onset), rapid eye movement (REM) and non-REM sleep percentage, apnea-hypopnea index (apnea and hypopnea events per hour of sleep), arousals per hour, and oxygen saturation. Levels of OSA severity were defined according to apnea-hypopnea index as follows: mild (5-15 events/hour of sleep), moderate (15.1-30 events/hour of sleep) and severe (> 30.1 events/hour of sleep).¹⁶

Echocardiography

All individuals were submitted to comprehensive 2-dimensional echocardiographic studies according to American Society of Echocardiography guidelines,¹⁷ followed by RT3DE performed by 2 experienced investigators who were blinded to the polysomnographic results. A commercially available machine (IE33; Philips Medical Systems, Andover, MA) with digital storage software for offline analysis was used.

RT3DE was performed with an X3 matrix-array transducer (1-3 MHz) for acquisition of "full-volume" real-time pyramidal volumetric data sets along 4 consecutive cardiac cycles. Individuals were instructed to hold their breath, and images were coupled with electrocardiographic recordings. Apical 2-chamber and 4-chamber views were extracted from the pyramidal data set during expiration. Both left ventricular and LA cavities were included in the pyramidal scan volume. The real-time 3-dimensional echocardiographic data sets were digitally stored and analyzed using analysis software (QLab-Philips version 4.2; Philips Medical Systems). All stored digital data were analyzed by 2 independent observers who were blinded to the clinical data. Maximum LA volume, maximum LA volume indexed for body surface area, minimum LA volume, and LA volume before contraction were obtained.

Anatomic landmarks used to calculate LA volumes were manually identified as follows: the lateral, septal, anterior, and posterior points of the mitral annulus and the higher point of the LA roof were identified. Points determined to represent the pulmonary vein ostia or LA appendage were excluded from the measurement. The LA internal endocardial border of each frame was defined by automated processing and manually adjusted for pulmonary vein ostia and LA appendage exclusion. From these data, a 3-dimensional model of LA volume was generated (Figure 1).

The following LA measures were calculated^{10,18,19}: (1) total stroke volume, the difference between the maximum and minimum volumes; (2) total emptying fraction, the ratio of total stroke volume to maximum volume; (3) active stroke volume, the difference between the volume before atrial contraction and the minimum volume; (4) active emptying fraction, the ratio of active stroke volume to volume before contraction; and (5) passive emptying fraction, the difference between maximal volume and the volume before atrial contraction divided by the maximum volume.

The left ventricular ejection fraction was also assessed by RT3DE via evaluation of apical 4-chamber and 2-chamber views using the pyramidal 3-dimensional data set.²⁰

Diastolic function was evaluated by pulsed Doppler analysis of diastolic mitral flow (maximal velocities of the E and A waves, the E/A ratio, and the deceleration time of the E wave) and tissue Doppler imaging of the mitral annulus (maximal diastolic early E' and late A' waves derived from averaged velocities of lateral and septal curves). These data were used to calculate the E/E' ratio.²¹ The left ventricular mass index was obtained according to American Society of Echocardiography recommendations, which are based on 2-dimensional echocardiographic linear measurements. Relative wall thickness was measured as $2 \times$ left ventricular posterior wall/left ventricular diastolic diameter.²²

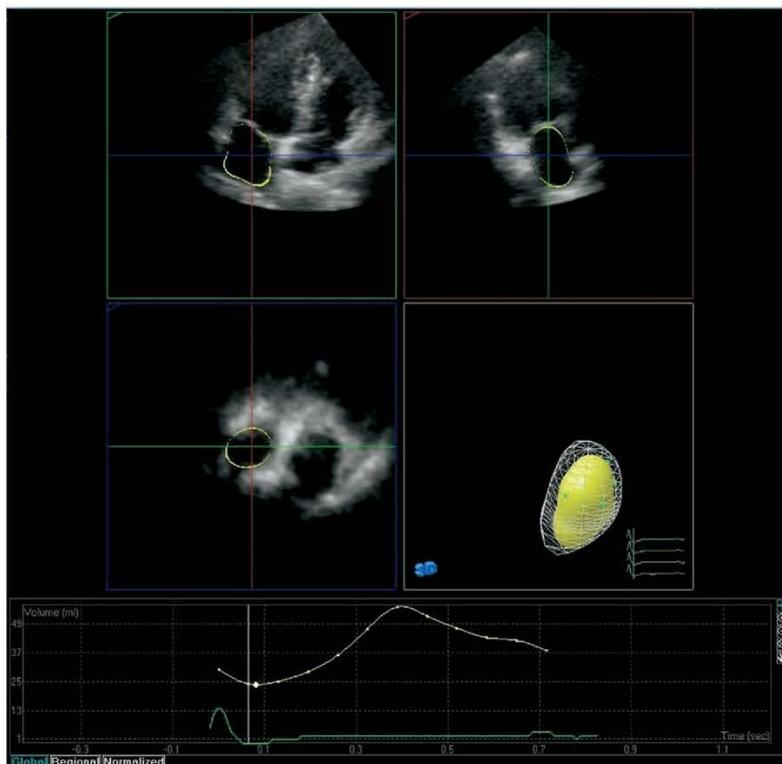


Figure 1 Example of left atrial (LA) volume quantification in a control subject by real-time 3-dimensional echocardiography. The graph shows the LA volume variation throughout the cardiac cycle.

Statistical Analysis

Data are presented as mean \pm SD or as frequencies. A 1-way analysis of variance was used to compare the group factor (OSA \times controls) with the following factors: real-time 3-dimensional echocardiographic, polysomnographic, and demographic variables. Bonferroni's post hoc test was applied as necessary. Analysis of variance was also performed to compare parameters on RT3DE in a subgroup of nonhypertensive patients with OSA \times nonhypertensive controls. The level of significance was set at $P < .05$. A multiple regression model was developed including 3-dimensional maximum LA volume indexed for body surface area as a dependent variable. In addition, the apnea-hypopnea index, the presence of hypertension or diabetes, time during sleeping for which oxygen saturation was below 90%, E' , and the E'/E' ratio were all included as predictive variables. Chi-square analysis was chosen to compare the frequencies of categorical data.

RESULTS

General Results

A total of 56 patients with mild to severe OSA and 50 control subjects without OSA were included in this study. As expected, the mean age did not significantly differ between groups, as shown in Table 1. Patients with OSA had greater neck circumferences compared with controls, but the frequencies of male gender, hypertension, and diabetes were similar in both groups. Additionally, BMI, heart rate, and systolic and diastolic blood pressure values were similar in both groups.

Polysomnographic Findings

The apnea-hypopnea index, percentage of total sleep time with an oxygen saturation level $< 90\%$, arousal index, and percentage of stage 1 sleep were higher in patients compared with controls (Table 1). Each subgroup of OSA severity contained a similar number of patients, as shown in Figure 2.

We observed the following polysomnographic parameters according to OSA levels of severity: (1) apnea-hypopnea index: severe (54.8 ± 19.9 events/hour), moderate (20.8 ± 3.8 events/hour), and mild (9.7 ± 2.4 events/hour); (2) microarousal index per hour: severe (25.2 ± 16.6), moderate (16.6 ± 6.6), and mild (12.9 ± 6.7); and (3) oxygen saturation $< 90\%$: severe ($21.1 \pm 14.75\%$), moderate ($17.7 \pm 11\%$), and mild ($9.9 \pm 6.4\%$).

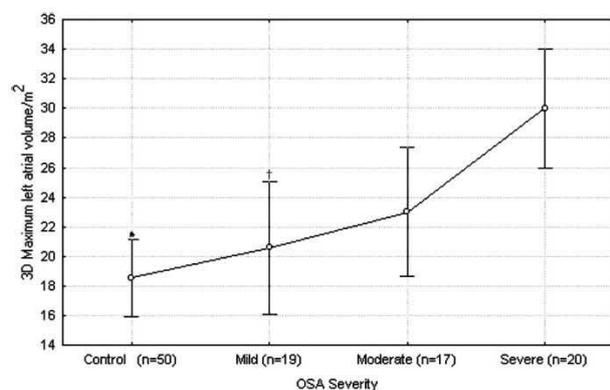
Two-Dimensional Echocardiographic and Doppler Findings

All of the following Doppler results are displayed in Table 2. Left ventricular echocardiographic measurements of ejection fraction, mitral pulsed Doppler diastolic flow velocities, mitral annular systolic velocity, deceleration time, left ventricular mass index, and relative wall thickness between the 2 groups were similar. The average and lateral mitral annular early diastolic velocities (E') were significantly reduced in patients with OSA ($P = .03$), whereas the average and lateral late diastolic velocities (A') were increased in the same group of patients ($P = .02$). There was a significantly higher E'/E' ratio and a lower E'/A' ratio in the OSA group ($P = .02$ and $P < .01$, respectively). The E'/A' ratio scatterplots are displayed in Figure 3.

Table 1 Clinical characteristics and polysomnographic results

Variable	Patients with OSA (n = 56)	Controls (n = 50)	P value
Age (y)	52.9 ± 10.6	52.3 ± 8.5	.73
Men	51.8%	40.0%	.22
Body mass index (kg/m ²)	29.4 ± 6.3	27.8 ± 4.5	.15
Neck circumference (cm)	37.6 ± 4.0*	34.0 ± 4.4	<.01
Hypertension	44.6%	36.0%	.36
Systolic blood pressure (mm Hg)	138.4 ± 19.7	132.4 ± 15	.08
Diastolic blood pressure (mm Hg)	85.0 ± 13.0	82.3 ± 9.1	.23
Diabetes mellitus	7.1%	8.0%	.86
Heart rate (beats/min)	76.8 ± 12.9	75.3 ± 14.9	.57
Sleep efficiency	83.3 ± 10.9%	82.8 ± 12.6%	.82
Total sleep time (min)	359.8 ± 87.5	339.0 ± 94.7	.24
Stage 1	7.2 ± 11.4%*	3.7 ± 2.8%	.03
Stage 2	53.3 ± 17.2%	58.6 ± 8.7%	.06
Slow-wave sleep	23.6 ± 15%	19.5 ± 8.6%	.10
Rapid eye movement sleep	18.2 ± 9.6%	19.6 ± 13.4%	.55
Apnea-hypopnea index (events/hour)	30.3 ± 23.1*	2.6 ± 1.4	<.01
Oxygen saturation < 90% (percentage of total sleep time)	14.2 ± 17.8%*	0.8 ± 1.5%	<.01
Microarousal index/hour	18.6 ± 12.4*	11.7 ± 16.4	.03

OSA, Obstructive sleep apnea.

Chi-square, **P* < .05 (analysis of variance).**Figure 2** Left atrial maximum volume indexed for body surface area derived from real-time 3-dimensional (3D) echocardiography in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and controls. Significantly different from severe OSA: **P* = .001; †*P* = .01.

Real-Time 3-Dimensional Echocardiographic Findings

All of the following results are displayed in Table 3. The 3-dimensional reconstruction showed a larger maximum LA volume indexed for body surface area, LA volume before contraction, total LA systolic volume, and active LA systolic volume and a higher active LA ejection fraction in the patients with OSA compared to controls (*P* < .01 for all). However, the minimum LA volume, total LA ejection fraction, and passive LA ejection fraction were similar among the different groups.

Table 2 Two-dimensional and Doppler results

Variable	Patients with OSA (n = 56)	Controls (n = 50)	P value
Left ventricular mass index (g/m ²)	87.5 ± 21.5	82.4 ± 21.2	.22
Relative wall thickness	40.1 ± 8.4%	39.8 ± 9.9%	.76
E velocity (cm/s)	71.9 ± 17.0	69.4 ± 14.7	.43
A velocity (cm/s)	70.2 ± 18.1	66.6 ± 20.1	.32
E/A ratio	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.4	.43
E mitral deceleration time (ms)	224.8 ± 49.3	221.7 ± 50.7	.74
E/E' ratio	10.6 ± 3.0*	9.4 ± 2.9	.02
Averaged E' velocity (cm/s)	7.0 ± 1.8*	7.9 ± 2.2	.03
Averaged A' velocity (cm/s)	7.1 ± 1.9*	6.2 ± 2.0	.02
Lateral E' velocity (cm/s)	8.2 ± 1.8*	9.1 ± 2.2	.03
Lateral A' velocity (cm/s)	8.5 ± 1.9*	7.6 ± 2.0	.02
E'/A' ratio	1.0 ± 0.4*	1.3 ± 0.5	<.01
S velocity (cm/s)	7.7 ± 2.1	7.5 ± 1.7	.56

OSA, Obstructive sleep apnea.

**P* < .05 (analysis of variance).

Results of analysis of variance showed an increase in the following LA parameters on RT3DE according to the levels of OSA severity when Bonferroni's post hoc analysis was performed: (1) 3-dimensional maximum LA volume was significantly larger in the severe OSA group compared with the moderate OSA, mild OSA, and control groups (57.6 ± 31.0 vs 40.8 ± 8.9, 37.1 ± 14.7, and 33.8 ± 10.0 mL, respectively; *P* < .01); (2) 3-dimensional maximum LA volume indexed for body surface area was significantly larger in the severe OSA group compared with the mild OSA and control groups (30.7 ± 10.5 vs 20.6 ± 7.6 and 18.5 ± 5.5 mL/m², respectively; *P* < .01; Figure 2); (3) 3-dimensional volume before LA contraction was larger in the severe OSA group compared with the moderate OSA, mild OSA, and control groups (44.2 ± 28.4 vs 24.7 ± 5.4, 24.3 ± 10.2, and 21.7 ± 6.9 mL, respectively; *P* < .01); (4) 3-dimensional LA total systolic volume was significantly larger in the severe OSA group compared with the mild OSA and control groups (32.4 ± 14.5 vs 23.2 ± 10.5 and 19.1 ± 6.9 mL, respectively; *P* < .01); (5) 3-dimensional LA active systolic volume was larger in the severe OSA group compared with the moderate OSA, mild OSA, and control groups (19.5 ± 12.3 vs 8.6 ± 4.6, 10.4 ± 6.0, and 7.1 ± 3.5 mL, respectively; *P* < .01); and (6) 3-dimensional LA active systolic ejection fraction was significantly higher in the severe OSA group compared with the moderate OSA and control groups (43.4 ± 11.6% vs 33.6 ± 14.1% and 32.9 ± 12.0%; *P* < .01).

The apnea-hypopnea index and E/E' ratio were independent predictors of increases in 3-dimensional maximum LA volume indexed for body surface area in the multiple regression model (*P* = .03 and *P* = .01, respectively).

The comparison between nonhypertensive patients with OSA (*n* = 31) and nonhypertensive controls (*n* = 32) demonstrated a larger 3-dimensional maximum LA volume indexed for body surface area (22.0 ± 7.5 vs 18.3 ± 6.0 mL) and a higher 3-dimensional active LA ejection fraction (38.8 ± 12.0% vs 32.0 ± 13.2%) in the first group (*P* = .03 for all).

DISCUSSION

The main findings of the current study were a significant increase in LA volume and augmentation of LA active systolic function associ-

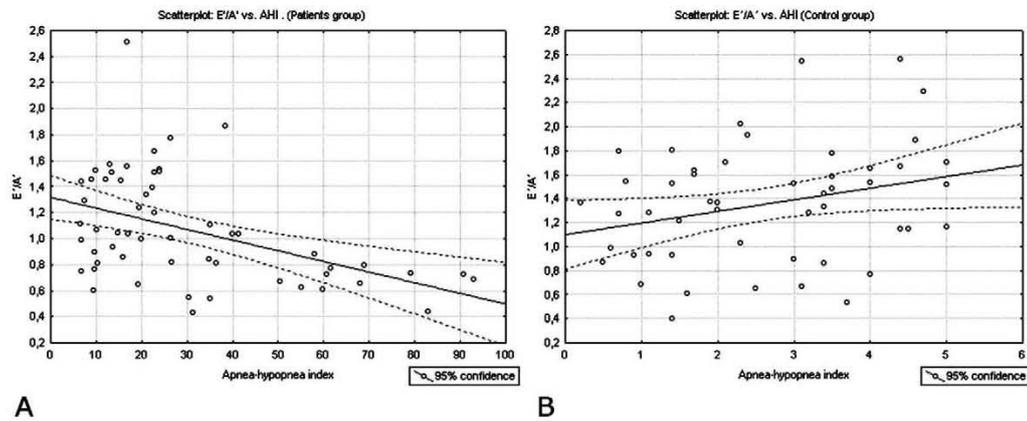


Figure 3 Scatterplots E'/A' values versus apnea-hypopnea index (AHI) in the obstructive sleep apnea (A) and control (B) groups.

Table 3 Three-dimensional echocardiographic results

Variable	Patients with OSA (n = 56)	Controls (n = 50)	P value
3D LA maximum volume (mL)	45.6 ± 22.4*	33.9 ± 10.0	<.01
3D LA maximum volume indexed for body surface area (mL/m ²)	24.9 ± 12.3*	18.5 ± 5.5	<.01
3D LA minimum volume (mL)	18.7 ± 13.9	14.6 ± 5.7	.06
3D volume before LA contraction (mL)	31.5 ± 20.4*	21.7 ± 6.9	<.01
3D LA total systolic volume (mL)	27.0 ± 11.8*	19.2 ± 7.0	<.01
3D LA total systolic ejection fraction	59.9 ± 8.5%	56.6 ± 11.1%	.10
3D LA active systolic volume (mL)	12.8 ± 9.5*	7.1 ± 3.5	<.01
3D LA active systolic ejection fraction	39.4 ± 13.0%*	32.9 ± 12.1%	<.01
3D LA passive ejection fraction	32.3 ± 13.0%	35.3 ± 11.5%	.21
3D left ventricular ejection fraction	64.2 ± 12.5%	62.2 ± 12.8%	.43

LA, Left atrial; OSA, obstructive sleep apnea; 3D, 3-dimensional.
* $P < .05$ (analysis of variance interaction factor).

ated with the impairment of left ventricular diastolic function in patients with OSA compared with controls as analyzed using RT3DE. Our study is the first to analyze subjects with OSA those without while controlling for confounding factors, such as hypertension and obesity, and the first to demonstrate LA functional differences between the 2 groups.

Conflicting data about the relationship between OSA and left ventricular diastolic function have been reported in several studies.^{23,24} In fact, the information from these studies is limited by the absence of a control group, incomplete evaluation of diastolic function, and lack of heart rate analysis at the time of echocardiography.²⁵ To the best of our knowledge, no controlled studies have assessed left ventricular diastolic function in patients with OSA using a minute tissue Doppler analysis.

The mechanisms that associate OSA and diastolic dysfunction are not entirely understood. Chronic catecholaminergic hyperactivity and repetitive episodes of blood pressure rising during the nocturnal apnea-hypopnea events could beget left ventricular overload,^{26,27} impairing myocardial relaxation,²⁸ even without myocardial thickness increasing.²⁹

Another possible pathophysiologic explanation for the association between OSA and left diastolic impairment is the important inspiratory effort that occurs during an apnea-hypopnea event. This creates an exaggerated negative intrathoracic pressure, which in turn leads to a prominent left ventricular transmural pressure and afterload. In addition, this increased negative intrathoracic pressure also leads to enhanced right ventricular venous return and an abnormal leftward shift of the ventricular septum.³⁰ All these factors, along with many conditions highly prevalent in OSA, such as hypertension and obesity, act in synergy to impair myocardial relaxation.

Although we found similar mitral pulsed Doppler filling patterns between the OSA and control groups, we observed impaired diastolic function in patients with OSA, characterized by lower early E' velocities and higher A' late diastolic velocities compared with the control group using tissue Doppler imaging of the mitral annulus. The E'/E' ratio, which indirectly estimates left ventricular diastolic filling pressures, was significantly higher in the OSA group. The E'/E' ratio is a powerful predictor of survival, and values ranging from 8 to 15 are considered suggestive, but not diagnostic, of diastolic left ventricular dysfunction. In some cases, additional methods, such as LA measurement, are required to confirm the diagnosis.²¹ In addition, we observed a lower E'/A' ratio in the OSA group compared with controls. The highest values of 3-dimensional maximum LA volume indexed for body surface area and the lowest values of E'/A' ratio were observed in the most severe level of OSA, which suggests worse diastolic function in this group.

Accuracy in determining LA size is important for clinical evaluation because of the association of major adverse cardiovascular outcomes with an enlarged left atrium.⁶ We found an association between enlargement of LA volume and the apnea-hypopnea severity categories, suggesting that this variable can be associated with OSA severity. Therefore, we hypothesized that changes in LA volumes and function could be related to diastolic impairment. Early LA emptying results in a smaller motion of the mitral valve annulus, which can be evidenced by low annular early diastolic velocity (E'). This impaired emptying contributes to a larger residual volume before LA contraction. Ac-

According to the Frank-Starling mechanism, the presence of such volumetric changes affects atrial contraction, which becomes of critical importance during left ventricular filling, as suggested by the higher values for the active atrial stroke volume and active atrial emptying fraction in the OSA group, in accord with the higher values observed for late A' velocities. This continuous atrial overload could lead to the augmentation of maximum LA volume.^{10,11}

Diastolic dysfunction and LA enlargement have been associated with several clinical conditions, including hypertension, diabetes, left ventricular systolic dysfunction, obesity, and aging.^{31,32} These comorbidities might be considered to be confounding factors in most analyses of subjects with OSA. Nonetheless, we were able to demonstrate that the severity of OSA (using the apnea-hypopnea index) and the E/E' ratio were independent predictors of LA volume enlargement when corrected for hypertension, BMI, gender, and diabetes. This result was reinforced by a further comparison between nonhypertensive patients with OSA and nonhypertensive controls, for which similar LA enlargement was observed.

In summary, our results not only emphasize the finding of LA remodeling in patients with OSA, as demonstrated in previous studies using 2-dimensional technology,¹² but also reveal an LA functional pattern that may be related to overt left ventricular diastolic dysfunction. The effect of OSA treatment on these indexes of diastolic function, including LA volume and function, as well as its potential impact on the development of atrial arrhythmias, deserves future investigation.

Study Limitations

The first limitation of the current study is the use of a 3-dimensional LA reconstruction technique that was originally developed to evaluate left ventricular volumes and the ejection fraction, although few studies have applied the same technique to assess LA volume.¹¹ Second, as a recent developed technology, RT3DE may be not available at many centers, which could limit LA function analysis in daily practice. Despite these limitations, RT3DE seems to be a suitable tool for assessment of LA function in clinical settings.

CONCLUSION

Using RT3DE, we demonstrated that OSA places a functional burden on the left atrium, resulting in remodeling. These functional and structural changes are related to diastolic impairment independent of hypertension, obesity, and diabetes mellitus. These patterns appear to increase according to OSA severity.

REFERENCES

- Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-9.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
- Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoën-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:1133-8.
- Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002;121:422-9.
- Kraicz H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001;119:1085-91.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
- Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9.
- Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;92:835-41.
- Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999;84:829-32.
- Anwar AM, Soliman OI, Geleijnse ML, Michels M, Vletter WB, Nemes A, et al. Assessment of left atrial volume and function by real-time three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiol* 2008;123:155-61.
- Khankirawatana B, Khankirawatana S, Lof J, Porter TR. Left atrial volume determination by three-dimensional echocardiography reconstruction: validation and application of a simplified technique. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1051-6.
- Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svaticova A, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2007;99:1298-302.
- Dawson B, Trapp RG. *Basic and clinical biostatistics*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*. Publication No 204. Bethesda, MD: National Institutes of Health.
- American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-89.
- Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, et al. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:187-204.
- Poutanen T, Jokinen E, Sairanen H, Tikanoja T. Left atrial and left ventricular function in healthy children and young adults assessed by three dimensional echocardiography. *Heart* 2003;89:544-9.
- Blondheim DS, Osipov A, Meisel SR, Frimerman A, Shochat M, Shotan A. Relation of left atrial size to function as determined by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2005;96:457-63.
- Hung J, Lang R, Flachskampf F, Sherman SK, McCulloch ML, Adams DB, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:213-33.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular

- ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
22. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
 23. Alchanatis M, Paradellis G, Pini H, Tourkohoriti G, Jordanoglou J. Left ventricular function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Respiration* 2000;67:367-71.
 24. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *A J Respir Crit Care Med* 2001;163:1632-6.
 25. 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;112:375-83.
 26. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.
 27. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive sleep apnea in humans with and without heart failure. *Chest* 2001;119:1827-35.
 28. Arai M, Alpert NR, MacLennan DH, Barton P, Periasamy M. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. A possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circ Res* 1993;72:463-9.
 29. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-9.
 30. Brinker JA, Weiss JL, Lappé DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during night ventricular loading in man. *Circulation* 1980;61:626-63.
 31. Hirschler V, Acebo HL, Fernandez GB, de Luján Calcagno M, Gonzalez C, Jadzinsky M. Influence of obesity and insulin resistance on left atrial size in children. *Pediatr Diabetes* 2006;7:39-44.
 32. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131:1387-92.

Anexo 2

View Correspondence

30/09/2009 22:54

HEART and Education in Heart	Home	Author Area	Reviewer Area	Personal Info.	HEART Home	Sign Out
	Submit New Manuscript	Queue	Summary	Feedback	Help	FAQ

Decision Letter

[\[Return to Queue\]](#)

From: heartjournal@bmjgroup.com

Subject: HEARTJNL/2009/173625 -- Manuscript accepted for Online First

Cc: HEARTJNL/2009/173625: Impact of Continuous Positive Airway Pressure treatment on Left Atrial Volume and Function in Patients with Obstructive Sleep Apnea Assessed by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography

Dear Professor Poyares

I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication in HEART.

It will be fast-tracked for Online first which allows publication within approximately 10 days of acceptance. Your article will then be prepared for the print journal and you will receive page proofs in due course.

To expedite Online First publication please 'approve' your final manuscript within 7 days against the checklist at http://heart.bmjournals.com/ifora/online_first_checklist.pdf

This is essential because:

- 1) Online First articles are considered *published* by all indexing services (PubMed, CrossRef, etc). It is imperative that the manuscript metadata (title, author details etc.) are not altered after publication.
- 2) The manuscript will be published and available to the wider academic community. Any changes to the data post publication will require a correction to be published.

The following statement MUST also be inserted into the manuscript: "the Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence (or non exclusive for government employees) on a worldwide basis to the BMJ Publishing Group Ltd and its Licensees to permit this article (if accepted) to be published in HEART and any other BMJ PGL products to exploit all subsidiary rights, as set out in our licence (<http://heart.bmjournals.com/ifora/licence.pdf>)."

Thank you for choosing HEART.

Best wishes

Professor Adam Timmis

Editor

To be alerted when your article is published in the print journal go to: <http://heart.bmjournals.com/cgi/etoc>. Once published you may access the full

text and PDF version of your paper in your Author Area on Bench>Press.

Click on the "Published version" link in your "Manuscripts with Decisions" queue or "Author History" queue (for terms and conditions see Licence agreement form). The BMJ Group is one of the world's most trusted providers of medical information for doctors, researchers, health care workers and patients www.bmjgroup.bmj.com. This email and any attachments are confidential. If you have received this email in error, please delete it and kindly notify us. The recipient should check this email and attachments for viruses because the BMJ Group accepts no liability for any damage caused by viruses. Emails sent or received by the BMJ Group may be monitored for size, traffic, distribution and content.

BMJ Publishing Group Limited

A private limited company, registered in England and Wales under registered number 03102371

Registered office: BMA House, Tavistock Square, London WC1H 9JR, UK.

<http://bmjgroup.bmj.com>

DALVA POYARES, UNIFESP, Rua Tucuna, 659 apto 12

Sao Paulo, 05021010 Brazil

Tel: (55-11) 21087633, Fax: (11) 21087633, Email: poyares@psicobio.epm.br

Heart

BMA House, Tavistock Square, London, WC1H 9JR UK

Tel: 44 (0) 20 7383 6235; Fax: 44 (0) 20 7383 6668; Email: heartjournal@bmjgroup.com

Copyright © 2009 by BMJ Publishing Group Ltd.

Downloaded from heart.bmj.com on 31 July 2009



Impact of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Left Atrial Volume and Function in Patients with Obstructive Sleep Apnea Assessed by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography

Wercules Oliveira, Orlando Campos, Fatima Cintra, Livia Nascimento Matos, Marcelo LC Vieira, Barbara Rollim, Luciane Fujita, Sergio Tufik and Dalva Poyares

Heart published online 29 Jul 2009;
doi:10.1136/hrt.2009.173625

Updated information and services can be found at:
<http://heart.bmj.com/cgi/content/abstract/hrt.2009.173625v1>

These include:

Rapid responses

You can respond to this article at:
<http://heart.bmj.com/cgi/eletter-submit/hrt.2009.173625v1>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article - sign up in the box at the top right corner of the article

Notes

Online First contains unedited articles in manuscript form that have been peer reviewed and accepted for publication but have not yet appeared in the paper journal (edited, typeset versions may be posted when available prior to final publication). Online First articles are citable and establish publication priority; they are indexed by PubMed from initial publication. Citations to Online First articles must include the digital object identifier (DOIs) and date of initial publication.

To order reprints of this article go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to *Heart* go to:
<http://journals.bmj.com/subscriptions/>

Impact of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Left Atrial Volume and Function in Patients with Obstructive Sleep Apnea Assessed by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography

Oliveira, Wercules^{1,3}; Campos, Orlando²; Cintra, Fatima¹; Matos, Livia¹; Vieira, Marcelo LC³; Rollim, Barbara¹; Fujita, Luciane¹; Tufik, Sergio¹; Poyares, Dalva¹

1. Discipline of Sleep Biology and Medicine, Department of Psychobiology, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; 2. Discipline of Cardiology, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; 3. Albert Einstein Hospital, Sao Paulo, Brazil

Corresponding Author:

Dalva Poyares

Department of Psychobiology, Federal University of Sao Paulo

Rua Tucuna 659 ap 12 Perdizes

Sao Paulo, SP – Brazil

Zip code: 05021-010

E-mail: poyares@psicobio.epm.br

phone: 55-11-21087633 fax: 55-11-55725092

Keywords: left atrium, obstructive sleep apnea, hypertension, three-dimensional echocardiography, diastolic dysfunction

The authors have no conflicts of interest

The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence (or non exclusive for government employees) on a worldwide basis to the BMJ Publishing Group Ltd and its Licensees to permit this article (if accepted) to be published in HEART editions and any other BMJ PGL products to exploit all subsidiary rights

ABSTRACT

Background: Obstructive Sleep Apnea (OSA) has been reported as a predictor of left ventricle (LV) diastolic dysfunction and left atrium (LA) remodeling. The aim of this study is to evaluate the impact of OSA treatment with a Continuous Positive Airway Pressure device (CPAP) on the LA volume and function, as well as on the LV diastolic function.

Methods: In total, 56 OSA patients were studied. All patients underwent Real-Time Three-Dimensional (RT3DE) and two-dimensional echocardiogram with tissue Doppler evaluation in order to estimate LA volumes, function, and LV diastolic performance. A total of 30 patients with an Apnea-Hypopnea Index greater than 20 were randomly selected to receive sham CPAP (n=15) or effective CPAP (n=15) for 24 weeks. They underwent echo examination on 3 different occasions: at baseline, after 12 weeks, and 24 weeks of CPAP or sham CPAP.

Results: In the effective CPAP group we observed the following changes from the baseline to the 24-week echo evaluation: A) a reduction in the E/E' ratio (10.3 ± 1.9 to 7.9 ± 1.3 , $P=0.03$); B) an increase in the LA passive emptying fraction ($28.8\% \pm 11.9$ to $46.8\% \pm 9.3$, $p=0.01$); and C) a reduction in the LA active emptying fraction ($42.7\% \pm 11.5$ to 25.7 ± 15.7 , $P<0.01$). In the sham group, there were no changes from the baseline to the 24 week echo. We found a positive correlation between 24 week/baseline LA active emptying volume and 24 week/baseline E/E' ratios ($r=0.40$, $p<0.05$) and a negative correlation between 24 week/baseline LA passive emptying volume and 24 week/baseline E/E' ratios ($r=-0.53$, $P<0.05$). No significant changes were found on LA total emptying fraction.

Conclusion: CPAP improved LV diastolic function and LA passive emptying, but not LA structural variables in OSA patients.

Clinical Trial Registration Information: NCT00768807

INTRODUCTION

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a prevalent condition in the general population, and it is characterized by recurrent upper airway obstruction during sleep, which results in periods of apnea/hypopnea, oxyhemoglobin desaturation, abnormal nocturnal arousals, and daytime sleepiness^[1]. It is also described as an important factor of increasing cardiovascular morbidity and mortality. Several studies have linked OSA to increased risk of stroke, hypertension, and death^[2]. Notwithstanding, the majority of risk factors for OSA, such as obesity, male gender, and aging, are also related to cardiovascular disorders, which makes it difficult to define OSA as an independent risk factor^[3].

Studies have reported a higher frequency of diastolic dysfunction in OSA patients when compared to controls^[4]. The reduction of LV compliance might result in LA overstretching and dilation in order to maintain proper LV filling. Diastolic dysfunction and LA enlargement have been associated with several clinical conditions, including hypertension, diabetes, left ventricular systolic dysfunction, obesity, and aging^[5,6]. In addition, according to epidemiological studies, LA enlargement is an independent predictor of major cardiovascular events^[7].

The association between OSA and LA volume augmentation has been previously studied and seems to be related to OSA severity. Diastolic dysfunction is also likely to be attached to LA functional and structural remodeling^[8,9]. However, the impact of the effective OSA treatment with long-term Continuous Positive Airway Pressure on LA function and structure has never been analyzed using RT3DE.

We hypothesized that the morphological and functional LA changes that occur in patients with OSA could be at least partially reversed after the effective OSA treatment with chronic CPAP. Therefore, we sought to evaluate the LA volume and function, as well as LV diastolic variables, in moderate to severe OSA patients before and after 24 weeks of effective or sham CPAP.

METHODS

Population

A total of 56 recently diagnosed patients with mild to severe, untreated OSA (29 to 70 years, 29 men) were recruited and referred to the Sleep Laboratory of the Universidade Federal de Sao Paulo (Sao Paulo, Brazil). OSA diagnoses were confirmed by full polysomnography. All patients were first examined by a member of the cardiology staff, and blood pressure was recorded by the auscultatory method. Hypertension was considered according to the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure^[10]. Individuals were excluded from both groups on the basis of the following characteristics: body mass index (BMI)>35 kg/m², history of coronary artery disease and atrial fibrillation, cardiomyopathy, and poor-quality imaging on 2-dimensional echocardiography and/or RT3DE. Other medical conditions, such as severe arrhythmias and pulmonary and valvular heart disease were also excluded.

The research protocol was approved by the institution ethics committee, and informed consent was obtained from each patient.

Polysomnography

Each patient underwent polysomnographic recording, with a minimum duration of 7 hours. Recordings were performed using 16-channel Somnologica® Studio Science, (Medcare, Iceland) with a resolution of 200 Hz in two different occasions: 1) baseline polysomnography (before entry) and 2) CPAP titration polysomnography. Two researchers visually scored the recordings according to standard criteria^[11,12].

The variables analyzed were total sleep time, sleep efficiency (sleep time/recording time x100), sleep latency (time from lights-off to sleep onset), REM and non-REM sleep percentage, apnea-hypopnea index (apnea + hypopnea events per hour), arousals/hour, and oxygen saturation. An apnea was defined as a decrease in airflow of at least 80% for 10 seconds or more, and hypopnea was defined as a decrease in airflow of at least 50% for 10 seconds or more. An apnea-hypopnea index (AHI) > 5 was considered diagnostic for OSA.

Study design and CPAP randomization

This is a randomized, double-blinded, placebo-controlled, single-center study, in which a subsample of 30 patients, selected from the initial general group (n=56), with AHI > 20 were randomly divided to receive placebo (sham CPAP) (n=15) or effective CPAP for 24 weeks (n=15). The randomization of patients with AHI>20 was based on the American Academy of Sleep Medicine recommendation for CPAP treatment ^[13]. (figure 1).

Sham CPAP consisted of a modified traditional CPAP, Resmed® S8. Modifications were performed on both the equipment and the mask. A swivel including 4 small holes, comprising a 12 mm² area, was incorporated into the mask close to the tracheal connection. In addition, a specially manufactured silicone cork with a 3.5 mm orifice was inserted in the pressured air output of the CPAP machine. These modifications were aimed at losing pressure, but allowed the sensation of circulating air into the mask. All sham CPAPs were regulated at 10 cm H₂O and delivered a maximum of 1.5 cm H₂O of positive pressure, as measured with a vacuum manometer. They were all tested, and end tidal CO₂ was assessed in the mask, which was within 35 to 45 mmHg during the entire PSG titration night for all patients ^[12]. Patients were followed every two weeks by the medical staff, and compliance and side effects of CPAP were systematically checked. Compliance was considered a minimal usage of 5 hours nightly, as determined by the hour meter. All 15 patients allocated to the sham group received effective CPAP treatment after completion of the protocol.

Echocardiography

All individuals were submitted to a baseline comprehensive 2D echocardiographic study according to the American Society of Echocardiography guidelines, followed by a RT3DE examination performed by two experienced investigators who were blinded to the polysomnographic results. The randomized patients underwent echo examination on three different occasions: at baseline, after 12 week, and after 24 weeks of CPAP treatment or placebo (sham CPAP). A commercially available machine (IE33, Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) with digital storage software for off-line analysis was used ^[14].

RD3DE was performed with an X3 matrix-array transducer (1-3 MHz) for acquisition of "full-volume" real-time pyramidal volumetric data sets along 4 consecutive cardiac cycles. Individuals were instructed to hold their breath, and images were coupled with electrocardiographic recordings. Apical 2-chamber and 4-chamber views were extracted from the pyramidal data set during expiration. Both left ventricular and LA cavities were included in the pyramidal scan volume. The RT3DE data sets were digitally stored and analyzed using analysis software (QLab-Philips version 4.2; Philips Medical systems). Maximum LA volume, minimum LA volume, and LA volume before contraction were obtained.

Anatomic landmarks used to calculate LA volumes were manually identified as follows: lateral, septal, anterior, and posterior points of the mitral annulus and the higher point of the LA roof. Points determined to represent the pulmonary vein ostia or LA appendages were excluded from the measurement. The LA internal endocardial border of each frame was defined by automated processing and manually adjusted for pulmonary vein ostia and LA appendage exclusion. From these data, a three-dimensional model of LA volume was generated.

The following LA measures were calculated: (1) total emptying fraction, the difference between maximal volume and the minimum volume divided by the maximum volume; (2) active emptying volume, the difference between the volume before atrial contraction and the minimum volume; (3) active emptying fraction, active emptying volume divided by the volume before atrial contraction; (4) passive emptying volume, the difference between maximal volume and the volume before atrial contraction; and (5) passive emptying fraction, the passive emptying volume divided by the maximum volume^[15-17].

The LV ejection fraction was also assessed by RT3DE via evaluation of apical 4-chamber and 2-chamber views using the pyramidal 3-dimensional data set^[18]. Left ventricular diastolic function was assessed with Doppler echocardiography in accordance with the American and European Societies of Echocardiography recommendations^[19,20]. The mitral inflow was recorded with the pulsed-wave Doppler sample volume located between the leaflet tips. The following variables were measured: peak flow velocity in early diastole (E wave), peak velocity at atrial contraction (A wave), and mitral deceleration time. Tissue Doppler imaging of the mitral annulus (maximal diastolic early

E' and late A' waves derived from averaged velocities of lateral and septal curves). These data were used for calculating the E/E' ratio. The LV mass index was obtained according to American Society of Echocardiography recommendations, which are based on two-dimensional echocardiographic linear measurements [21].

Statistical analysis

Data are presented as mean \pm SD or frequencies. One-way ANOVA was used to compare the OSA mild, moderate, and severe subgroups with respect to the following parameters: RT3DE, Doppler, polysomnography, and demographic variables. Repeated measures ANOVA was used to compare the randomized individuals before and after 12 and 24 weeks of effective CPAP and sham CPAP. The Bonferroni post-hoc test was applied to assess significant differences after CPAP treatment. Chi-Square was chosen to compare the frequencies of categorical data. The level of significance was set at $p < 0.05$. Pearson matrices were used to estimate the correlations between the 24 week/baseline LA active and passive emptying volumes ratios with 24 week/baseline E/E' ratio.

RESULTS

General and Polysomnographic Results

In total, 60 OSA patients were initially invited to participate in this study, and 56 were included. One was excluded due to angina symptoms, a second due to abnormal lung function, and the last two due to poor quality imaging on RT3DE. All randomized patients (n=30) successfully completed the 24 weeks of CPAP or sham CPAP. Full compliance failed in two patients who belonged to the sham group due to non-complicated upper airway infection. They refrained from device usage for a mean of 5 days. Their data were included in the final sample.

Higher frequency of male gender, diabetes, and hypertension was found in the severe compared to mild and moderate OSA groups ($p < 0.05$). Mean age, body mass index, neck circumference, heart rate, and systolic and diastolic blood pressure did not differ between groups. As expected, apnea-hypopnea index (events/hour), microarousal

index/hour, and O₂ Saturation nadir were significantly different between all groups. (p<0.05)

Baseline characteristics and polysomnographic data are displayed in Table 1.

Table 1. Clinical Characteristics and Polysomnographic Results

	Mild OSA (n=19)	Moderate OSA (n=17)	Severe OSA (n=20)
Age (years)	49.8 ± 10.8	53.1 ± 10.4	56.8 ± 9.3
Male Gender (%)	47.1	44.4	61.9*†
Body mass index (Kg/m ²)	28.4 ± 7.3	29.2 ± 5.7	30.3 ± 6.2
Neck circumference (cm)	36.6 ± 4.1	37.2 ± 3.8	38.8 ± 3.9
Hypertension (%)	29.5	33.3	66.7* †
Systolic blood pressure (mmHg)	140.1 ± 20.3	134.5 ± 18.1	142.1 ± 19.5
Diastolic blood pressure (mmHg)	88.8 ± 12.9	80.7 ± 11.8	86.8 ± 12.7
Diabetes Mellitus (%)	0	0	19.9 * †
Heart Rate (beats/min)	79.2 ± 13.4	76.4 ± 10.4	75,3 ± 9.4
Sleep Efficiency (%)	86.6 ± 7.5	79.7 ± 13.4	83.5 ± 12.0
Total Sleep Time (min)	362.7 ± 95.6	353.8 ± 71.8	362.8 ± 83.2
Stage 1 (%)	7.8 ± 10.6	7.3 ± 7.3	6.7 ± 11.8
Stage 2 (%)	55.6 ± 13.6	46.0 ± 21.5	57.7 ± 18.6
Slow wave sleep (%)	18.3 ± 10.1	27.9 ± 14.0	24.8 ± 16.3
Rapid eye movement sleep (%)	19.0 ± 7.6	20.9 ± 13.7	15.4 ± 10.5
Apnea-hypopnea index (events/hour)	9.7 ± 2.4	20.8 ± 3.8*	54.8 ± 19.9*†
Microarousal index/hour	12.9 ± 6.5	16.6 ± 6.6*	25.2 ± 13.7*†
O ₂ Saturation nadir (%)	87.0 ± 3.8	83.1 ± 10	76.1 ± 0.2*

* Different from mild, p<0.05 †Different from moderate, p<0.05

Echocardiographic baseline results

In the initial sample of 56 OSA patients, the severe OSA group showed higher values of E mitral deceleration time and E/E' ratio compared to the mild OSA group and higher average A' velocity, 3D maximum, minimum, and pre-contraction LA volumes compared to the moderate and mild groups. (p<0.05, all). Also, the severe group presented lower E' and E'/A' ratios than the mild and moderate groups.

Table 2. Echocardiogram baseline results

	Mild OSA (n=19)	Moderate OSA (n=17)	Severe OSA (n=20)
Left ventricular mass index (g/m ²)	83.4 ± 20.0	83.6 ± 12.2	94.0 ± 27.0
E velocity (cm/s)	73.8 ± 17.8	74.4 ± 18.9	68.1 ± 14.6
A velocity (cm/s)	64.6 ± 14.1	71.2 ± 19.3	74.3 ± 19.5
E/A ratio	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.3
E mitral deceleration time (ms)	189.2 ± 34.5	231.8 ± 45.2	247.6 ± 48.2*
E/E' ratio	9.7 ± 1.9	10.4 ± 3.1	11.6 ± 3.6*
Averaged E' velocity (cm/s)	7.7 ± 1.5	7.3 ± 2.0	6.2 ± 1.8*†
Averaged A' velocity (cm/s)	6.1 ± 1.4	6.8 ± 1.7	8.2 ± 1.9*†
E'/A' ratio	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.8 ± 0.3*†
S velocity (cm/s)	7.4 ± 2.1	8.1 ± 2.5	7.6 ± 1.7
3D LA maximum volume (mL)	37.1 ± 14.7	40.8 ± 8.9	57.6 ± 31.0*†
3D LA minimum volume (mL)	13.9 ± 5.5	16.6 ± 4.0	24.5 ± 20.9*†
3D volume before LA contraction (mL)	24.3 ± 10.2	24.7 ± 5.4	44.2 ± 28.4*†

*Different from mild, p<0.05 †Different from moderate, p<0.05

CPAP versus Sham Results

Out of 30 OSA patients who underwent polysomnography for CPAP titration, only 15 who were randomized to effective CPAP group had successful positive pressure titration, as observed by correction of AHI, oxygen saturation, and snoring.

A minimal of 5 hours/night of CPAP usage was ensured in both groups, according to hour-meter analysis, with the exception of two patients in the sham group.

We did not observe any significant differences between sham CPAP and effective CPAP groups when the baseline demographic and echocardiographic variables were concerned as displayed in Table 3.

Table 3. Effective CPAP treatment and SHAM groups Baseline Characteristics

	Effective CPAP (n=15)	SHAM (n=15)	P VALUE
Age (years)	56.0 ± 10.1	53.1 ± 10.4	0.9
Male Gender (%)	60.0	46.0	0.4
Body mass index (Kg/m ²)	29.6 ± 6.2	30.8 ± 6.2	0.6
Neck circumference (cm)	37.9 ± 4.5	38.2 ± 3.5	0.8
Hypertension (% ,n)	53.0 (8)	53.0 (8)	1.0
Systolic blood pressure (mmHg)	142.3 ± 19.8	138.1 ± 10.5	0.5
Diastolic blood pressure (mmHg)	87.2 ± 12.1	81.8 ± 8.2	0.2
Diabetes Mellitus (% ,n)	13.0 (2)	13.0 (2)	1.0
Heart Rate (beats/min)	77.8 ± 13.4	78.9 ± 12.5	0.8
Sleep Efficiency (%)	83.8 ± 7.5	86.2 ± 12.1	0.5
Total Sleep Time (min)	358.1 ± 104.5	385.2 ± 49.6	0.4
Apnea-hypopnea index (events/hour)	39.2 ± 21.3	43.9 ± 20.1	0.5
Microarousal index/hour	18.9 ± 9.7	20.4 ± 9.6	0.7
O2 Saturation nadir (%)	77.4 ± 18.3	79.2 ± 10.4	0.8
Left ventricular mass index (g/m ²)	82.5 ± 17.6	85.6 ± 14.7	0.6
E velocity (cm/s)	70.7 ± 13.2	60.6 ± 25.2	0.6
A velocity (cm/s)	69.9 ± 15.8	75.1 ± 21.1	0.5
E/A ratio	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.4	0.6
E mitral deceleration time (ms)	227.0 ± 38.8	244.2 ± 21.3	0.1
E/E' ratio	10.3 ± 1.9	10.5 ± 2.6	0.8
Averaged E' velocity (cm/s)	7.0 ± 1.5	6.6 ± 1.9	0.6
Averaged A' velocity (cm/s)	7.8 ± 2.3	7.1 ± 1.6	0.3
E'/A' ratio	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.3	0.9
S velocity (cm/s)	8.2 ± 1.9	7.8 ± 2.3	0.5
3D LA maximum volume (mL)	45.2 ± 11.9	46.2 ± 17.3	0.9
3D LA minimum volume (mL)	18.0 ± 5.1	18.6 ± 6.4	0.8
3D volume before LA contraction (mL)	32.1 ± 9.5	30.8 ± 13.6	0.8

However, when baseline echo variables were compared to the 12 and 24-week evaluation of both treatments, we observed only in the CPAP effective treatment group: A) an increase in the E'/A' ratio (1.0 ± 0.4 to 1.5 ± 0.7 , $p = 0.02$); B) a reduction in the E/E' ratio (10.3 ± 1.9 to 7.9 ± 1.3 , $p = 0.03$); C) an increase in the E' averaged mean velocity ($7.0 \text{ cm/s} \pm 1.5$ to $9.5 \text{ cm/s} \pm 1.9$, $p < 0.01$); D) an increase in the LA passive

emptying volume ($13.2 \text{ ml} \pm 6.1$ to $21.0 \text{ ml} \pm 7.4$, $p = 0.04$); E) an increase in the LA passive emptying fraction ($28.8\% \pm 11.9$ to $46.8\% \pm 9.3$, $p = 0.01$); F) a reduction in the LA active emptying volume ($14.0 \text{ ml} \pm 6.5$ to $6.3 \text{ ml} \pm 4.3$, $p = 0.05$); and G) a reduction in the LA emptying ejection fraction ($42.7\% \pm 11.5$ to 25.7 ± 15.7 , $p < 0.01$). (Figure 2) There were no significant differences after 12 weeks of CPAP or during the entire sham usage in respect to these variables.

Additionally, there was a trend towards a reduction of the E/A ratio from baseline to 24 week echo evaluation in the effective CPAP group (1.0 ± 0.2 to 1.4 ± 0.1 , $p = 0.06$).

We did not find significant difference in the LV mass index throughout the 24-week CPAP therapy between the baseline and 24-week echo evaluation ($82.5 \text{ g/m}^2 \pm 17.6$ vs. $86.7 \text{ g/m}^2 \pm 18.5$, NS). Other echocardiographic variables and clinical data such as LV ejection fraction, LA maximal, minimum, and pre-contraction fundamental volumes, body mass index, blood pressure, and heart rate did not significantly change in both effective CPAP and sham groups, at any time.

Pearson matrices showed a positive correlation between 24 week/baseline LA active emptying volume and 24 week/baseline E/E' ratios ($r=0.40$, $p<0.05$) and a negative correlation between 24 week/baseline LA passive emptying volume and 24 week/baseline E/E' ratios ($r= -0.53$, $P<0.05$) (Figure 3)

DISCUSSION

The main finding of this study is the significant enhancement of LA passive function, as noticed by the increment of LA passive emptying and reduction of LA active function after 24 weeks of CPAP treatment. This finding seems to be directly associated with the improvement of LV diastolic function after the effective treatment of OSA. To the best of our knowledge, this is the first study which analyses the effects of CPAP on the LA dynamics and LV diastolic function using RT3DE and tissue Doppler technologies. In addition, the randomized-placebo-controlled intervention group with had similar demographic variables, supports the idea that OSA contributes significantly to left atrial dysfunction

The association of LV diastolic impairment and OSA has been studied, but has not yet been fully explained. The possible explanations are constant catecholaminergic hyperactivity, a rise in the negative intrathoracic pressure, and many conditions highly prevailing in OSA, such as hypertension, obesity, and aging, which act in synergy to result in LV diastolic burden and myocardial relaxation impairment.[22, 23] We observed impaired diastolic function in the severe OSA group compared to mild and moderate OSA groups, when analyzing the E/E' and E'/A' ratios. The poor diastolic function in OSA patients is in agreement with the study of Arias et al., which used pulse Doppler.[24]

Alterations in LA volumes and function could be linked to diastolic impairment in patients with OSA. A reduced passive LA emptying results in a less significant motion of the mitral valve annulus, which can be shown by the reduced velocity of the E' wave. The impairment of LA passive emptying also contributes to a larger residual LA volume before its active contraction. According to the landmark Frank-Starling study, there is an augmentation of LA contraction force due to LA pre-systolic volume and fiber length increase. The atrial contraction becomes of crucial importance during LV filling, as suggested by the higher values of 3D LA active emptying volume and 3D LA active emptying fraction in the severe OSA group. These findings are in accordance with the increased velocity of A' in that group. In our opinion, the constant atrial overload ultimately plays an important part in the augmentation of maximum LA volume in OSA patients.[25, 26]

The partial improvement of diastolic function after long-term treatment with CPAP supports a pathiologic association between diastolic function and OSA. Some non-controlled studies using different criteria for selection have found changes in diastolic variables after CPAP.[27, 28] The CPAP would lead to a reduction in the exaggerated negative intrathoracic pressure, which, in turn, would lead to a reduction in apneic-hypopneic events and, therefore, in the ventricular afterload. [29]

The reduction in the active LA emptying and the increase in the LA passive emptying (Figure 2) reflect the observed changes in LV relaxation dynamics. This finding is reinforced by a significant linear positive correlation between 24 week/baseline LA active emptying volume and 24 week/baseline E/E' ratios and by the negative correlation between 24 week/baseline LA passive emptying volume and 24 week/baseline E/E' ratios (Figure 3).

Although we did not observe significant differences in absolute LA volumes between baseline and 24 week echo examination in the CPAP group, LA passive emptying volume and passive emptying fraction increased. On the other hand, LA active emptying volume and LA active emptying fraction significantly increased after CPAP. This finding reveals an atrial functional remodeling which could anticipate a LA structural modification.

In addition, another potential novelty of this study is the concept that the relationship between LA active and passive emptying, as assessed by RT3DE, could be a sensitive indicator for LA work and reflects the severity of LV diastolic function.

Precision in the estimate of LA size is necessary for clinical practice due to the association between increased LA volume and major adverse cardiovascular outcomes. LA analysis using RT3DE has been validated as a prognostic mark of major cardiac events, and shows potential in terms of accuracy, practicability, and reproducibility.[15, 16] This technology has already been used to study LA structure in patients with OSA, and OSA severity was shown to be an independent predictor of LA maximal enlargement. [8]

In summary, our results do not simply highlight the impact of OSA treatment on diastolic function, as seen in prior studies which used pulse-Doppler technology, but also reveal the effect of CPAP on the LA functional performance in this population. The repercussion of a longer CPAP therapy on LA structure and absolute volumes, as well as its potential impact on the development or recurrence of atrial rhythm disturbances, need to be investigated further.

STUDY LIMITATIONS

The main potential limitation was the presence of hypertension in this population and its influence on diastolic function. We may not have found a significant decrease in blood pressure, probably because we recorded it on a by-office basis instead of by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. In fact, our purpose was to study the ultimate effect of CPAP on LA function in a commonplace OSA population, with its typical comorbidities. Moreover, a previous study showed that OSA severity is an

independent predictor of LA functional and structural remodeling when corrected for hypertension, BMI, gender, and diabetes. [8]

CONCLUSIONS

We demonstrated using RT3DE that the functional LA burden observed in OSA could be, at least partially, reversed after effective long-term CPAP therapy. This finding seems to be strongly associated with the improvement of diastolic function in this population after correction for apneic-hypopneic events.

FUNDING

This study was supported by Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de Sao Paulo (FAPESP), CEPID grants and AFIP.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Study Design

Figure 2. Left Atrial (LA) function and Left Ventricular Diastolic Performance throughout 24 weeks of Sham or effective CPAP treatment.

Figure 3. A) Correlation between 24 week/baseline Left Atrium (LA) active emptying volume and 24 week/baseline E/E'ratios. B) Correlation between 24 week/baseline Left Atrium (LA) passive emptying volume and 24 week/baseline E/E'ratios.

REFERENCES

1. Young T, Palta M, Dempsey J, *et al.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;**328**:1271-3.
2. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990;**97**:27-32.
3. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, *et al.* Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health JAMA* 2000;**283**:1829-1836.
4. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, *et al.* Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:1632-1636.
5. Hirschler V, Acebo HL, Fernandez GB, *et al.* Influence of obesity and insulin resistance on left atrial size in children. *Pediatr Diabetes* 2006;**7**:39-44.
6. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;**131**:1387-92.
7. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, *et al.* Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;**92**:835-41.
8. Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, *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;**12**:1355-61.
9. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, *et al.* Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2007;**99**:1298-302.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;**42**:1206-52.

11. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;**22**:667-89.
12. Hollinger CB, Hoyt JW. Capnography and respiratory monitoring. In: Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC, eds. *Textbook of Critical Care*. Philadelphia: W. B. Saunders 1995:305-310.
13. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, *et al*. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006;**29**:375-80.
14. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, *et al*. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll cardiol* 2007;**50**:187-204.
15. Anwar AM, Soliman OI, Geleijnse ML, *et al*. Assessment of left atrial volume and function by real-time three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiol* 2008;**123**:155-61.
16. Poutanen T, Jokinen E, Sairanen H, *et al*. Left atrial and left ventricular function in healthy children and young adults assessed by three dimensional echocardiography. *Heart* 2003;**89**:544-9.
17. Blondheim DS, Osipov A, Meisel SR, *et al*. Relation of left atrial size to function as determined by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2005;**96**:457-63.
18. Hung J, Lang R, Flachskampf F, *et al*. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;**20**:213-33.

19. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:2539-50.
20. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, *et al.* The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;**10**:246-270.
21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;**18**:1440-63.
22. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, *et al.* Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;**96**:1987-1904.
23. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, *et al.* Hemodynamic effects of simulated obstructive sleep apnea in humans with and without heart failure. *Chest* 2001;**119**:1827-1835.
24. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;**112**:375-83.
25. Anwar AM, Soliman OI, Geleijnse ML, *et al.* Assessment of left atrial ejection force in hypertrophic cardiomyopathy using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007 **20**:744-8.
26. Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, eds *Heart Disease 4th ed.* Philadelphia: Saunders 1992:393.
27. Alchanatis M, Paradellis G, Pini H, *et al.* Left ventricular function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Respiration* 2000;**67**:367-371.

28. Chazan R, Najniger MJ, Przybylowski T, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome:OSAS. *Pol Arch Med Wewn* 1995;**94**:8-13.

29. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, *et al.* Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998;98:2269-2275.

Figure 1.

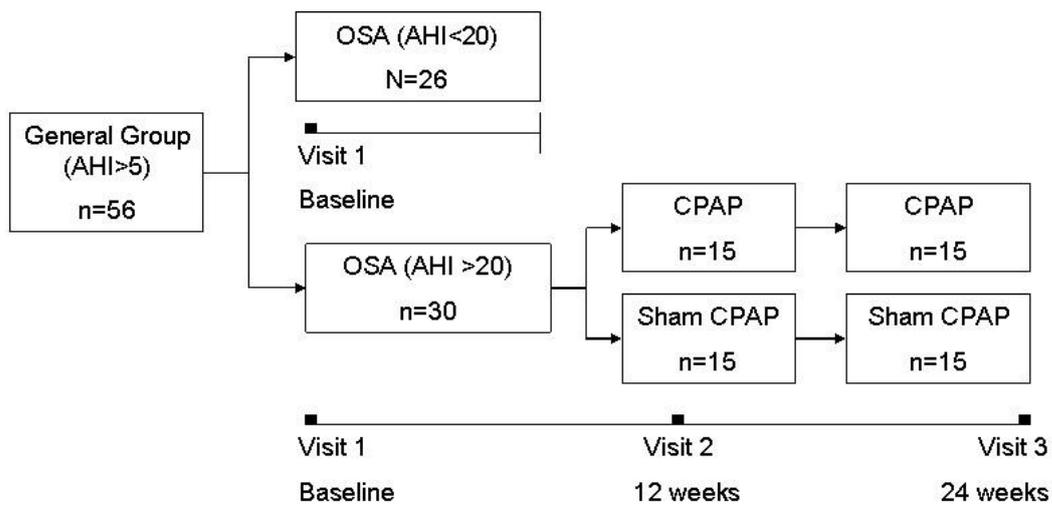


Figure 2.

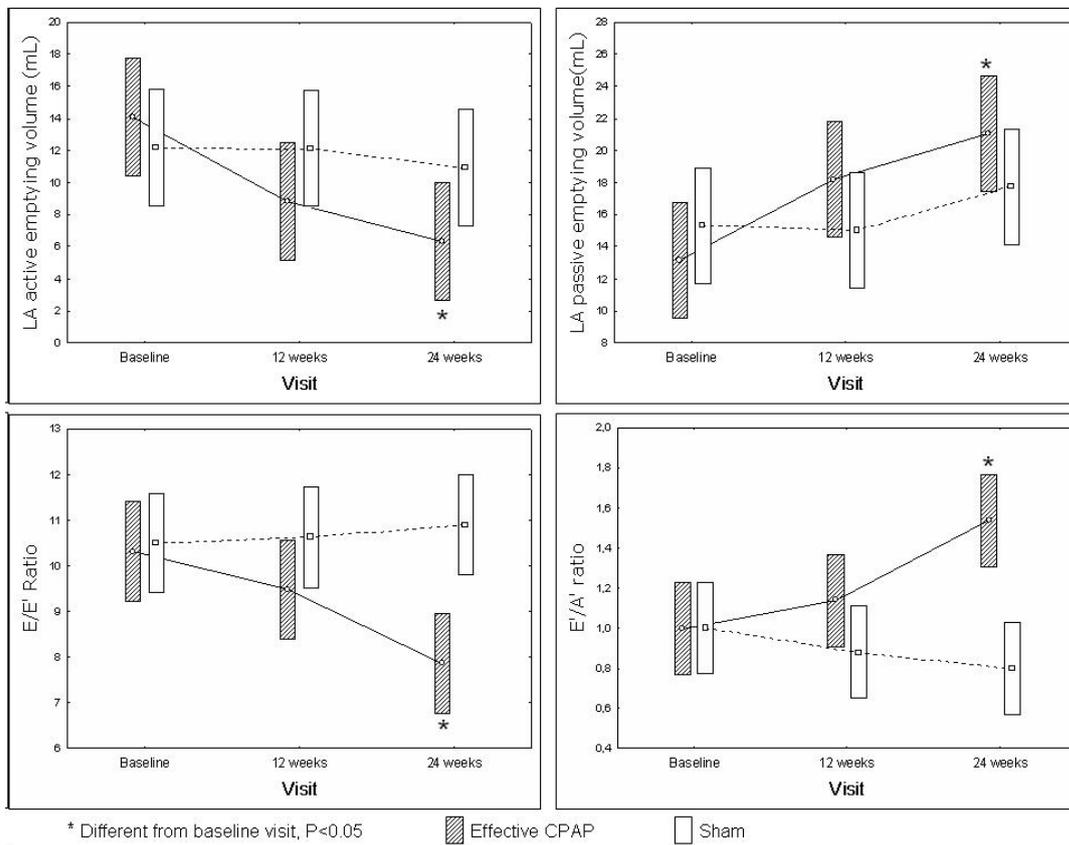
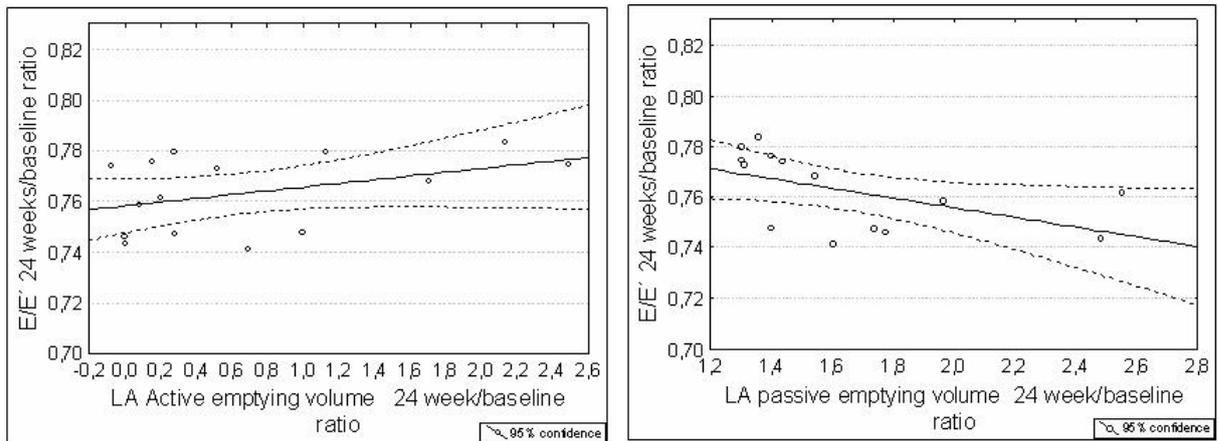


Figure 3.



A

B

Abstract

Obstructive sleep apnea is an important health issue, since it is highly prevalent in the general adult population and it is associated to reduction in quality of life, excessive day time sleep, increased risk of automobile accidents and increased cardiovascular risk. There is a number of epidemiological and physiopathologic evidences that obstructive sleep apnea is an independent predictor of stroke, atrial fibrillation, heart failure, and cardiovascular death. The mechanism of the increased cardiovascular risk in patients with sleep apnea is not totally understood. However, it is assumed that the catecholaminergic overload and the significant intrathoracic pressure variation during the apneic episodes, play an important part as potential factors of ventricular filling impairment and left atrium remodeling. The association between the left atrial enlargement and cardiovascular risk has been evaluated by epidemiological studies and they consider the quantification of left atrium dimensions a strong prognostic variable. The main objectives of this double-blinded, randomized, and placebo-control study were: (1) to evaluate left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea by means of the real-time three-dimension echocardiography; (2) to determine the impact of treatment with continuous positive airway pressure device on the left atrial dynamics and left ventricular function. Fifty-six patients with sleep apnea and 50 controls with similar age and body mass index underwent basal real-time three-dimensional and two-dimension echocardiography. From the initial patients group, those individuals with apnea-hypopnea index greater than 20 were randomized in order to receive effective treatment or placebo for 24 weeks. They underwent two additional echocardiographic evaluations, after 12 weeks and 24 week of treatment. In the basal echocardiographic evaluation, we observed in the patients group: lower diastolic performance, larger left atrial volume, and reduced left atrial passive function. Obstructive sleep apnea and left ventricular diastolic function were independent predictors of an increased left atrial volume in a multiple regression model. In the effective treatment group we observed a significant improvement in the diastolic performance, reduction in the left atrial active emptying, and increase in the left atrial passive emptying from the baseline to the 24 week echocardiographic evaluation. No significant changes were found on LA fundamental volumes after treatment. As conclusion, we demonstrated using the real-time three-dimensional echocardiography that obstructive sleep apnea places a functional burden on the left atrium, resulting in remodeling. This remodeling could be, at least partially, reversed after effective treatment with CPAP.
