

# APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E DOENÇA CARDIOVASCULAR

## OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND CARDIOVASCULAR DISEASES

### RESUMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição prevalente, que tem sido associada com diversas consequências cardiovasculares, sendo a hipertensão arterial a mais bem descrita. Entretanto, doença arterial coronariana, arritmias cardíacas, acidente vascular cerebral e risco aumentado de mortalidade cardiovascular têm sido descritos na literatura em populações clínicas e na população geral, com diferentes níveis de evidência. Ressaltamos também a maior prevalência de AOS em pacientes com doenças cardiovasculares estabelecidas, possivelmente explicada pela coexistência de fatores de risco comuns tais como a idade, o sexo masculino e o sobrepeso/obesidade. Neste artigo discutiremos brevemente a associação de AOS e cada uma dessas condições clínicas, bem como o que há de evidência até o momento para o efeito do tratamento da AOS com a pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP) na prevenção dos desfechos cardiovasculares e mortalidade.

**Descritores:** Apneia Obstrutiva do Sono; Hipertensão; Doenças Cardiovasculares; Prevenção de Doenças

### ABSTRACT

*Obstructive sleep apnea (OSA) is a prevalent condition that has been associated with several cardiovascular sequelae, among which hypertension is the best documented condition. However, coronary artery disease, cardiac arrhythmias, stroke and increased risk for cardiovascular mortality have been described in the literature in both the general population and in clinical settings, with different levels of evidence. We also emphasize the higher prevalence of OSA in patients with established cardiovascular disease, possibly due to the coexistence of common risk factors such as age, male sex and overweight/obesity. In this article we will briefly discuss the association of OSA and each of these clinical conditions, as well as the current evidence for the effect of OSA treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on the prevention of cardiovascular outcomes and mortality.*

**Keywords:** Sleep Apnea; Obstructive; Hypertension; Cardiovascular Diseases; Disease Prevention.

Luciano Ferreira Drager<sup>1,2</sup>  
Dalva Poyares<sup>3</sup>

1. Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
2. Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP, Brasil.
3. Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**Correspondência:**

Luciano Ferreira Drager, Instituto do Coração, Unidade de Hipertensão, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 2º andar, Bloco II. CEP: 05403-900. luciano.drager@incor.usp.br

Recebido em 21/12/2018,  
Aceito em 04/02/2019

## INTRODUÇÃO

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é um dos distúrbios do sono mais frequentes caracterizada pelo colapso intermitente das vias aéreas superiores durante o sono, acarretando obstruções totais (apneias) e parciais (hipopneias).<sup>1</sup> As pausas respiratórias levam ao aumento do esforço respiratório e geram redução da pressão intratorácica que aumentam a pressão transmural do ventrículo esquerdo, quedas cíclicas da saturação de oxigênio (achamada hipóxia intermitente), hipercapnia (usualmente discreta), e fragmentação do sono.<sup>2</sup> Dentre estas características, considera-se que a hipóxia intermitente é um dos principais fatores que levam a repercussões cardiovasculares adversas durante o sono.<sup>2</sup> Entre os mecanismos envolvidos podemos citar a ativação do sistema nervoso simpático, inflamação sistêmica, aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, disfunção endotelial, resistência à insulina, entre outras.<sup>2</sup>

A prevalência da AOS é alta na população geral, e depende dos critérios diagnósticos. Em adultos, acomete cerca de 9,6% das mulheres e 24,8% dos homens.<sup>3</sup> Nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica HAS, estima-se ao redor de 56%.<sup>4</sup> Em hipertensos resistentes, a AOS é a condição mais comumente associada, com prevalência de 64%.<sup>5</sup> A AOS é, provavelmente, a causa mais comum de HAS secundária.<sup>5</sup> Parte desta maior prevalência da AOS em pacientes com doenças cardiovasculares é explicada pela coexistência de fatores de risco comuns tais como a idade, o sexo masculino e o sobrepeso/obesidade.

O tratamento considerado padrão ouro para casos de AOS moderada a grave é o uso de um aparelho gerador de pressão positiva contínua na via aérea, o CPAP (derivado do inglês "Continuous Positive Airway Pressure"). A pressão positiva garante a manutenção da patência da via aérea superior durante o sono, refletindo em aumento da saturação

de oxihemoglobina noturna e na diminuição dos despertares relacionados aos eventos respiratórios.<sup>1</sup> Ao promover uma redução significativa dos eventos respiratórios na AOS, o CPAP tem sido o principal tratamento estudado para avaliar as consequências cardiovasculares deste distúrbio do sono em estudos não randomizados e randomizados. Neste sentido, o objetivo deste artigo é o de descrever as consequências cardiovasculares da AOS com enfoque no tratamento deste distúrbio do sono e o potencial efeito preventivo sobre as doenças cardiovasculares.

## AOS E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)

Episódios de apneia e hipopneia associam-se a elevações cíclicas da pressão arterial (PA). Outro padrão associado à AOS é o padrão “*non-dipper*”, caracterizado por redução ou ausência de descenso noturno da PA associada à AOS.<sup>6</sup> Este padrão de PA é considerado de risco aumentado para o surgimento de doença cardiovascular. Dados recentes sugerem que alterações do padrão de descenso noturno, especialmente a forma ascensão da PA (média da PA mais alta no sono do que na vigília), aumenta a chance para a presença da AOS em cerca de três a quatro vezes.<sup>6</sup> Além disto, há associação entre AOS e lesões em órgãos-alvo, normalmente atribuídas à HAS.<sup>7</sup> A coorte de Wisconsin demonstrou uma associação independente entre presença de AOS na avaliação inicial e surgimento de HAS no seguimento, com relação dose-resposta entre gravidade da AOS e o risco de aparecimento de HAS.<sup>8</sup> De forma consistente, um estudo de coorte espanhol com seguimento médio de 12,2 anos também mostrou uma associação independente entre as formas mais graves da AOS e a incidência de HAS.<sup>9</sup> De forma interessante, um subgrupo de pacientes tratados com o CPAP apresentou um efeito protetor para o surgimento da HAS. (Figura 1)

No que diz respeito ao efeito do tratamento da AOS sobre a PA, os resultados são em geral modestos muito em parte justificados pela mistura de pacientes normotensos e hipertensos e pela adesão nem sempre adequada ao uso do CPAP.<sup>10</sup> Em uma metanálise (1166 participantes), verificou-se que o tratamento da AOS com CPAP causou redução da pressão arterial sistólica de 3,20 mmHg (IC 95% -4.67 a -1.72) e redução na pressão arterial diastólica de 2,87 mmHg (IC 95% -5.18 a -0.55).<sup>11</sup> Estudos randomizados mostraram que o impacto do tratamento da AOS sobre a pressão arterial é maior em pacientes com hipertensão resistente (em torno

de 5mmHg em média) mas em geral não leva ao controle pressórico destes pacientes.<sup>12,13</sup> Considerando apenas os estudos randomizados (n = 309), demonstrou-se redução de 3,9 mmHg na pressão arterial sistólica média de 24 horas com CPAP versus terapia medicamentosa (IC 95% -7.1 a -0.8, p = 0.014) e redução de 3,5 mmHg na pressão arterial diastólica média de 24 horas versus terapia medicamentosa (IC 95% -5.3 a -1.6).<sup>14</sup> De forma interessante, um estudo mostrou que a presença de alteração do descenso noturno foi um preditor de melhor resposta do CPAP na redução da PA em pacientes com AOS.<sup>15</sup>

## ARRITMIAS

Evidências crescentes correlacionam a presença da AOS com diversos tipos de arritmias.<sup>16</sup> Por exemplo, a ocorrência de bradicardia associada a eventos de apneia e hipopneia reflete uma hiperativação parassimpática no sentido de reduzir o consumo de oxigênio pelo músculo cardíaco num contexto de hipoxemia. Quando ocorre hipoxemia na ausência de ventilação, a estimulação dos quimiorreceptores carotídeos tem efeito vagotônico causando bradicardia. Quando a ventilação é reiniciada, ainda na presença de hipoxemia, o estiramento dos receptores pulmonares inibe a estimulação simpática cardíaca não-antagonizada.<sup>16</sup> Além disso, a apneia simula o “reflexo do mergulho”, que se associa à bradicardia decorrente de hiperativação parassimpática.<sup>16</sup>

A prevalência de bradiarritmias em pacientes portadores de AOS pode variar dependendo da gravidade da AOS e fatores predisponentes.<sup>17</sup> Koehler e colaboradores observaram bloqueio atrioventricular do segundo ou terceiro grau e ou parada sinusal superior a dois segundos em 7% dos pacientes com AOS, sendo que a ocorrência de bradiarritmias estava relacionada ao grau de obesidade e gravidade da AOS.<sup>18</sup> Roche e colaboradores relataram que assistolias paroxísticas no período noturno eram significativamente mais prevalentes em pacientes com AOS em relação àqueles sem AOS (10,6% vs. 1,2%; p<0,02; respectivamente) e que havia associação positiva com a gravidade da doença.<sup>19</sup>

O tratamento com o CPAP em pacientes com AOS pode trazer benefício na redução das bradiarritmias e, em alguns casos, evitar o implante desnecessário de marcapassos. Em um interessante estudo envolvendo pacientes com AOS e bradicardia noturna (incluindo episódios de pausas superiores a dois segundos e bloqueio atrioventriculares do segundo ou terceiro grau, houve redução significativa do número de episódios após tratamento com CPAP evitando-se o implante de marcapasso.<sup>20</sup> Em pacientes com AOS e monitorizados continuamente pelo *loop recorder* implantável, foi observada redução do número de bradiarritmias nas primeiras oito semanas de terapia com CPAP, e o benefício foi progressivo nos seis meses seguintes.<sup>21</sup> Estes dados reforçam a importância de tratar a AOS em pacientes com bradiarritmias com predominância noturna para a prevenção de procedimentos desnecessários.

Fibrilação atrial (FA) e AOS: A FA é a arritmia cardíaca mais frequente e está associada a morbidade e mortalidade significativas. Devido a sua importância um número crescente de investigações nos últimos anos têm associado a FA à AOS, incluindo FA paroxística ou as formas crônicas e

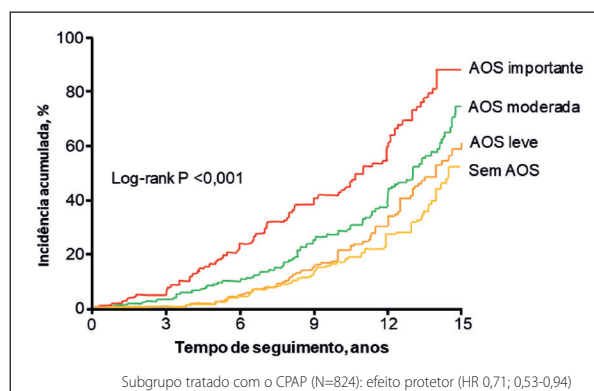


Figura 1. Presença da AOS e incidência da HAS.

persistentes.<sup>22,23</sup> Uma metanálise incluindo seis estudos (~ 4.000 pacientes) mostrou que os pacientes com AOS diagnosticados com polissonografia tinham cerca de 40% maior risco de recorrência de FA após a ablação por cateter do que aqueles sem AOS.<sup>24</sup> Em relação ao impacto do tratamento da AOS na recorrência de FA, duas metanálises avaliaram o efeito global do tratamento da AOS com CPAP mostrando uma redução de 40% no risco de recorrência.<sup>25,26</sup> A Figura 2 mostra os dados de um destes estudos. Neste estudo, pacientes consecutivos com FA aguda que chegaram ao pronto socorro e foram revertidos com sucesso realizaram a avaliação do sono para saberem se tinham ou não a AOS.<sup>27</sup> Ao final de um ano, os pesquisadores observaram que pacientes com AOS não tratada apresentaram maior recorrência da FA quando comparado ao grupo controle (sem AOS). De forma interessante, pacientes com AOS que realizaram o tratamento com o CPAP reduziram de forma significativa a recorrência da FA. (Figura 2)

Com relação às arritmias ventriculares, elas são mais prevalentes em indivíduos com AOS quando comparada a indivíduos sem AOS. O índice de apneia e hipopneia e o grau de dessaturação noturna parecem estar associados com a densidade de arritmias. Mehra e colaboradores publicaram uma prevalência aumentada de taquicardia ventricular não sustentada (5,3 vs. 1,2%) e extrassístolia ventricular complexa (25 vs. 14,5%) em indivíduos com AOS quando comparados aos indivíduos sem AOS, respectivamente. Além disso, os indivíduos com AOS apresentavam uma chance três vezes maior de apresentar taquicardia ventricular não sustentada e quase duas vezes de apresentar extrassístolia ventricular complexa.<sup>28</sup> Pelo menos dois estudos avaliando pacientes com AOS, insuficiência cardíaca e arritmia ventricular demonstraram que o tratamento da AOS com CPAP foi capaz de reduzir a densidade de arritmias ventriculares.<sup>29,30</sup>

## AOS E MORTE CARDÍACA SÚBITA

O significado clínico das arritmias cardíacas na AOS também diz respeito à possibilidade de complicações mais graves, incluindo a morte súbita cardíaca. Pacientes com AOS apresentaram risco aumentado (2,6x) de morte cardíaca súbita durante a noite, que foi um padrão marcadamente diferente comparado à população geral sem AOS que apresenta maior taxa de eventos fatais durante o dia.<sup>31</sup> É possível especular-se que o aumento da probabilidade de infarto do miocárdio não fatal noturno também pode ser acompanhado por um risco

aumentado de infarto do miocárdio fatal e morte súbita. Em mais de 10.000 indivíduos, a presença de AOS e dessaturação significativa de oxigênio se associaram ao aumento de quase duas vezes no risco de morte súbita, independente de fatores de risco conhecidos.<sup>32</sup>

## AOS E EVENTOS CEREBROVASCULARES

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda principal causa de morte em todo o mundo. A maioria dos AVCs (aproximadamente 85%) são isquêmicos e resultam de redução transitória ou permanente do fluxo sanguíneo cerebral em uma área específica do cérebro. A lesão cerebral subsequente com o rompimento da barreira hematoencefálica inicia uma cascata de inflamação, estresse oxidativo, excitotoxicidade e apoptose. Vários destes mecanismos foram descritos na AOS, o que fornece plausibilidade biológica para inferir que a AOS possa contribuir para a ocorrência do AVC.<sup>33</sup> De fato, a associação entre AOS e AVC foi confirmada em uma metanálise incluindo 12 estudos prospectivos com 25.760 indivíduos que relatou um risco de ocorrência de AVC em indivíduos com AOS acentuada de 2,15 vezes maior (95% intervalo de confiança, 1,42-3,24).<sup>34</sup>

Apesar do número reduzido de estudos investigando os efeitos do CPAP em pacientes com AOS e AVC, ainda não está claro se o tratamento com CPAP em pacientes com AOS pode diminuir o risco de AVC em pacientes sem eventos cerebrovasculares prévios.<sup>35</sup>

Em pacientes que tiveram eventos coronarianos ou cerebrovasculares prévios, os resultados também são conflitantes. O estudo multicêntrico SAVE abordou este tema incluindo 2.717 pacientes com idade entre 45 a 75 anos, com história prévia de doença coronariana ou cerebrovascular e AOS. Os pacientes foram alocados para tratamento com CPAP ou cuidados habituais por uma média de 3,7 anos. Neste estudo, o uso do CPAP não preveniu mais uma nova recorrência do AVC na população estudada em relação ao grupo que ficou com o tratamento de rotina. Numa subanálise, no entanto, foi encontrado um risco menor de um desfecho composto para os eventos cerebrais no grupo de pacientes que usaram CPAP por pelo menos 4h/dia (razão de risco: 0,52; IC 95%: 0,30 a 0,90;  $p=0,02$ ).<sup>36</sup> Uma metanálise incluindo o estudo SAVE e outros estudos menores sugere que o tratamento da AOS com o CPAP pode melhorar parâmetros neurofuncionais pós AVC e potencialmente reduzir novos eventos cerebrovasculares.<sup>37</sup>

## AOS, DOENÇA CORONARIANA E MORTALIDADE CARDIOVASCULAR

Vários estudos observacionais demonstraram que a AOS está independentemente associada com um risco aumentado de infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular.<sup>38-40</sup> Uma recente metanálise destes estudos encontrou um *hazard ratio* de 2,21 para mortalidade cardiovascular (IC 95%, 1,61 - 3,04;  $P=0,000$ ). No entanto, não se encontrou um aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes com AOS moderada (*hazard ratio* 1,40; IC 95%, 0,77 - 2,53) mas somente para a AOS grave (*hazard ratio* 2,65; IC 95%, 1,82 - 3,85).<sup>41</sup>

É importante destacar aqui um padrão distinto de potencial impacto do tratamento com o CPAP na morbimortalidade

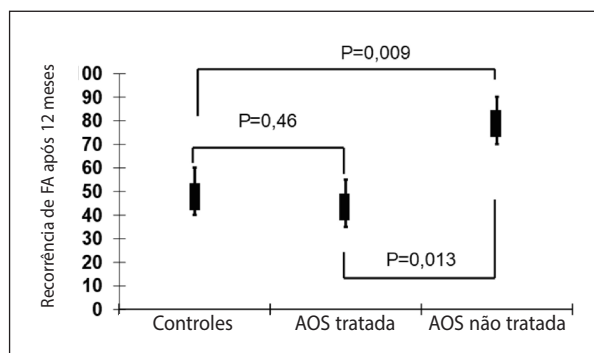


Figura 2. Impacto da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) na recorrência da fibrilação atrial (FA). Modificado de Kanagala et al. Circulation 2003.<sup>27</sup>

cardiovascular. Em pacientes sem eventos cardiovasculares prévios, o tratamento com o CPAP promoveu redução do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais tanto em homens, (Figura 3)<sup>38</sup> quanto em idosos<sup>39</sup> e mulheres<sup>40</sup> com AOS.

No cenário da prevenção secundária, no entanto, este dado não foi consistente. No mencionado estudo SAVE,<sup>36</sup> não foi observado uma redução na mortalidade cardiovascular com o tratamento da AOS pelo CPAP. No entanto, o uso de CPAP médio foi de 3,3 horas por noite. Apesar do desfecho principal (mortalidade) ter sido neutro, o estudo teve vários achados importantes.<sup>36</sup> Apesar de que os pacientes incluídos não eram muito sintomáticos, houve melhora no grau de sonolência e sintomas de ansiedade e depressão no grupo randomizado para CPAP. Como já mencionado, no subgrupo de pacientes que utilizou CPAP por pelo menos

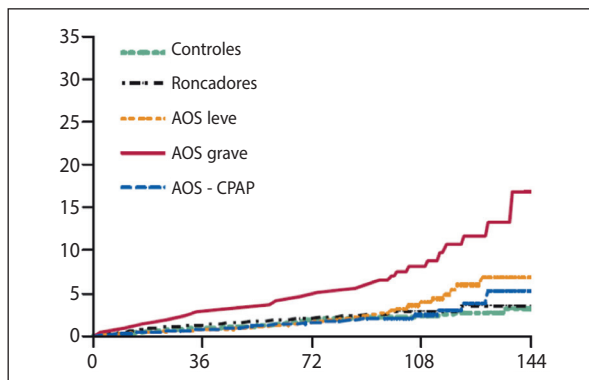


Figura 3. Impacto do tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) na prevenção primária de eventos cardiovasculares fatais em homens. Modificado de Marin et al. Lancet 2005.<sup>38</sup>

quatro horas por noite, houve uma diminuição de novos episódios de acidente vascular cerebral.<sup>36</sup> Esse estudo demonstra a complexidade da AOS e reforça a necessidade de uma boa adesão ao tratamento para entender de forma definitiva o real impacto do tratamento da AOS com CPAP em desfechos cardiovasculares.<sup>41</sup>

## CONCLUSÕES

A literatura disponível até o momento sugere que a AOS pode predispor a doença cardiovascular no cenário de prevenção primária, mas as evidências são baseadas de estudos observacionais. No cenário de prevenção secundária, o tratamento da AOS pode prevenir a recorrência de FA. No entanto, em pacientes com doença cardiovascular prévia, o aumento do risco atribuído à AOS em pacientes em estudos observacionais não foi confirmado por ensaios randomizados recentes. Neste contexto, a AOS pode não ser um fator de risco adicional para as doenças cardiovasculares, mas os efeitos neutros do CPAP podem ser parcialmente explicados pela exclusão de pacientes hipoxêmicos graves e pela baixa adesão ao CPAP observada nesses estudos.<sup>42</sup> Portanto, esforços adicionais para melhorar o uso de CPAP ou o desenvolvimento de novos tratamentos podem ajudar a entender a magnitude da AOS na doença cardiovascular e adotar medidas preventivas neste sentido.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

**CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:** Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito, incluindo a pesquisa bibliográfica e escrita do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918): 736–47.
2. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: A cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7): 569–76.
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5): 441–6.
4. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, et al. Characteristics and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Patients With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8): 1135–9.
5. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5): 811–7.
6. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, et al. Nondipping Blood Pressure Patterns Predict Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension*. 2018;72(4):979-85.
7. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131(5):1379-86.
8. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association Between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19): 1378–84.
9. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-76.
10. Fatureto-Borges F, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Effectiveness of continuous positive airway pressure in lowering blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a critical review of the literature. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:43-7.
11. Schein AS, Kerkhoff AC, Coronel CC, Plentz RD, Sbruzzi G. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J Hypertens*. 2014;32(9):1762–73.
12. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: A randomized trial. *Chest*. 2013;144(5):1487–94.
13. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in



- patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(22): 2407–15.
14. Varounis C, Katsi V, Kallikazaros IE, Tousoulis D, Stefanadis C, Parissis J, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):195-8.
  15. Castro-Grattoni AL, Torres G, Martínez-Alonso M, Barbé F, Turino C, Sánchez-de-la-Torre A, et al. Blood pressure response to CPAP treatment in subjects with obstructive sleep apnoea: the predictive value of 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Eur Respir J*. 2017;50(4). pii: 1700651.
  16. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest*. 2017;151(1):225-41.
  17. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Köhler U, Heitmann J, Peter JH, et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 1996;77(15):1310–14.
  18. Koehler U, Becker HF, Grimm W, Heilmann J, Peter JH, Schäfer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J*. 2000;139(1 Pt 1): 142–8.
  19. Roche F, Xuong AN, Court- Fortune I, Costes F, Pichot V, Duverney D, et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26(3):669–77.
  20. Stegman SS, Burroughs JM, Henthorn RW. Asymptomatic bradyarrhythmias as a marker for sleep apnea: appropriate recognition and treatment may reduce the need for pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19(6):899-904.
  21. Simantirakis EN, Schiza SO, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouveralis GI, Klapsinos NC, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: The effect of continuous positive airway pressure treatment: A long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur. Heart J*. 2004; 25(1):1070–6.
  22. Kwon Y, Koene RJ, Johnson AR, Lin GM, Ferguson JD. Sleep, sleep apnea and atrial fibrillation: Questions and answers. *Sleep Med Rev*. 2018;39:134-42.
  23. Braga B, Poyares D, Cintra F, Guilleminault C, Cirenza C, Horbach S, et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med*. 2009;10(2):212-6.
  24. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011;108(1):47-51.
  25. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(1-2):41-51.
  26. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(1-2):41-51.
  27. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20): 2589–94.
  28. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-6.
  29. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation*. 2000;101(4):392-7.
  30. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60(9):781-5.
  31. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day–night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005; 352(12): 1206–14.
  32. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):610–6.
  33. Lyons OD, Ryan CM. Sleep Apnea and Stroke. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):918-27.
  34. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):207-14.
  35. Culebras A. Sleep apnea and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(1):503.
  36. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-31.
  37. Brill AK, Horvath T, Seiler A, Camilo M, Haynes AG, Ott SR, et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Neurology*. 2018;90(14):e1222-e1230.
  38. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046–53.
  39. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, de la Cruz-Morón I, Almeida-González C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular Mortality in Women With Obstructive Sleep Apnea With or Without Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Ann Intern Med* 2012;156(2):115-22.
  40. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-González C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909-16.
  41. Ge X, Han F, Huang Y, Zhang Y, Yang T, Bai C, et al. Is Obstructive Sleep Apnea Associated with Cardiovascular and All-Cause Mortality? *PLoS One*. 2013;8(7):e69432.
  42. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S, IN-COSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation*. 2017;136(19):1840-50.