

# P300 auditivo e síndrome da apnéia obstrutiva do sono

Artigo Original

Artigo recebido em 09/04/2007  
e aprovado em 15/06/2007

## Auditory P300 and obstructive sleep apnea syndrome

Ney Penteado de Castro Jr.<sup>1</sup>, Carlos Henrique Martins<sup>2</sup>

1) Prof. Adjunto da Disciplina de ORL da FCM da Sta. Casa de S. Paulo

2) Doutorando da Pós-Graduação FCM da Sta. Casa de S. Paulo

Instituição: Faculdade de Medicina de Bauru - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil

Correspondência: Departamento de ORL, Rua Dr. Cesário Mota Jr, 112, 4º. andar, CEP01221-021, São Paulo, SP - Brasil

### RESUMO

O P300 auditivo é um potencial evocado auditivo tardio, evento dependente de uma experiência acústica prévia e é um processo de percepção sensorial, relacionado com a cognição. Por outro lado, a Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS), produz um sono de baixa qualidade e fragmentado e que afeta a cognição. **Objetivo:** revisão da literatura que correlaciona a síndrome da apnéia obstrutiva do sono e as alterações do P300. **Método:** Artigo de revisão através de busca eletrônica da literatura pela Bireme e Pubmed. **Resultados:** Foram encontrados nove trabalhos que correlacionaram SAHOS e P300 auditivo. A latência do P300 foi prolongada nos portadores de SAHOS e descrita em quatro pesquisas; a amplitude é um parâmetro com grande variabilidade e apresenta baixa sensibilidade. **Conclusão:** Os portadores de SAHOS o P300 auditivo pode apresentar com latência prolongada, embora não seja o consenso da literatura. Há necessidade de pesquisa relacionando o grau de SAHOS e as eventuais alterações do P 300

**Descritores:** Apnéia do Sono / Potential Evocado Evento Relacionado / P300 auditivo / P3 auditivo

### ABSTRACT

The auditory P300 is a cognitive evoked potential and it would provide additional information for the detection of subtle brain abnormalities associated with obstructive sleep apnea. **Objective:** to review the relationship between obstructive sleep apnea and auditory P300. **Results:** Nine papers were found dealing with obstructive sleep apnea and auditory P300. Four of them related prolonged latencies of P300 in obstructive sleep apnea. The amplitude of P300 had a great variability and therefore a low sensibility parameter. **Conclusion:** in obstructive sleep apnea may present with prolonged latency of P300. Further study is warranted to correlate grade of SAHOS and P300 abnormalities.

**Keywords:** Obstructive sleep apnea / Cognitive evoked potential / Auditory P300

### INTRODUÇÃO

O P300 auditivo é um potencial evocado auditivo tardio, com latência média de 300ms, vértice positivo e eliciado pelo reconhecimento de um estímulo acústico previamente estabelecido, e é considerado um potencial de expectativa. Tem esse nome, pois reflete a interação consciente do sistema auditivo com a área cortical somatossensorial, após o reconhecimento de um estímulo específico numa série de estímulos acústicos. Portanto, necessita da participação mental ativa do indivíduo para a elaboração da resposta. Trata-se de um evento dependente de uma experiência acústica prévia, na qual o indivíduo reconhece o estímulo alvo dos demais estímulos auditivos; este fenômeno é relacionado com a cognição, processo encefálico de percepção sensorial. O P300 reconhecido como um evento neuro-psicobiológico, permite, através da análise de seus parâmetros, inferir sobre a função cognitiva de forma mais objetiva.

Por outro lado, dentre as dissonias a Síndrome da Apnéia

e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS), provoca no sono modificação de sua arquitetura normal, fragmentação, hipóxia, muitos despertares e conseqüente baixa qualidade do mesmo. A privação e fragmentação crônicas do sono induzem à sonolência excessiva diurna, irritabilidade, distúrbios do humor, da atenção, da memória e cefaléia matinal. Estes sintomas induzem baixo desempenho intelectual e conseqüentemente afetam a cognição. A cognição conceituada como a aquisição do conhecimento, pressupõe o conjunto de processos mentais humanos, na percepção sensorial, para os desenvolvimentos do aprendizado, da linguagem e elaboração do pensamento. A cognição depende de atividades mentais complexas, que envolve a ativação de várias áreas corticais, que estabelece as capacidades de atenção, de concentração e de memória do aprendizado a um estímulo específico. As pesquisas sobre o efeito da privação do sono na qualidade da cognição utilizaram o P300 visual e auditivo como parâmetros objetivos da cognição.

Sangal e Sangal pesquisaram através do P300 auditivo

e visual, a disfunção cognitiva em 39 sujeitos portadores de SAHOS grave, comparados com grupo controle de 40 sujeitos normais com distribuição etária semelhante. Com os dois tipos de estímulos o P300 evidenciou latências prolongadas e amplitudes diminuídas no grupo de SAHOS. Os autores concluíram que os sujeitos portadores de SAHOS grave apresentam potenciais cognitivos que traduzem disfunção cognitiva<sup>1</sup>.

Por outro lado, em estudo comparativo de 21 pacientes portadores da SAHOS diagnosticados pela polissonografia, numa coorte de 21 sujeitos normais, não mostrou diferença significativa da latências médias dos P300 aferidos com eletrodos ativos em Fz e Cz entre os 2 grupos<sup>2-3</sup>.

Desta forma, a correlação entre apnéia obstrutiva do sono e alterações no P300 auditivo é controversa.

O objetivo deste trabalho é a revisão da literatura que correlaciona a síndrome da apnéia obstrutiva do sono e as eventuais alterações do P300.

## MATÉRIAL E MÉTODOS

Pesquisa de busca eletrônica da literatura pela Bireme e Pubmed com as palavras chave "sleep", "apnea", "hypopnea" e "sleep disordered breathing" ou "sleep related respiratory disorder(s)" em qualquer um dos campos. Como intervenção específica foram utilizadas as palavras texto, "auditory evoked potential", "P3", "P300", "auditory P300". A Bireme foi pesquisada nas bases PubMed, Lilacs e Scielo, e a pesquisa foi efetuada até Fevereiro de 2007

Os dados gerais da pesquisa evidenciaram um total de 58 trabalhos, destes, 7 trabalhos foram excluídos por se tratar do P300 visual e ou por apresentar o método descrito de forma incompleta. Dos 51 trabalhos pesquisados, a maioria forneceu informações sobre a aplicabilidade, metodologia na realização do P300 auditivo; destes foram selecionados 22 trabalhos (Quadro 1).

## RESULTADOS

Os trabalhos com o P300 auditivo selecionados estão expostos na tabela 1 e destes, 9 artigos avaliam a SAHOS; 5 artigos, a privação forçada do sono; 3 artigos, a narcolepsia; 2 artigos, a hiperssonia idiopática; 2 artigos, a insônia e 1 um artigo de revisão. Os trabalhos sobre a privação do sono (6) e as três dissonias (7) foram incluídos por apresentarem, mecanismo fisiopatológico de distúrbio de sono semelhante à SAHOS e conseqüente influência na cognição.

## DISCUSSÃO

O elicitor do P300 envolve áreas corticais da percepção, atenção e memória auditivas e portanto, mecanismos da cognição. Por outro lado há dissonias que por sua natureza alteram a cognição, pelo distúrbio de atenção, de memória imediata e de percepção o que levou à pesquisa da relação dissonias e potenciais cognitivos. A aplicação do P300 audi-

vo nas dissonias é relativamente recente, e especificamente na SAHOS diagnosticada pela polissonografia, a partir de 1993<sup>4</sup>.

A maioria dos trabalhos foi proveniente de laboratórios de sono e o sistema de captação foram com 31 eletrodos cranianos distribuídos segundo a padronização internacional 10/20. O P300 auditivo foi captado principalmente com os eletrodos ativos Fz, Cz e Pz.

Nos nove artigos de SAHOS e P300, o diagnóstico de SAHOS foi pela polissonografia que é o padrão ouro; destes, 8 trabalhos foram comparativos com grupo controle o que permite conclusões mais confiáveis. A constatação que a variabilidade da amplitude é muito grande induziu a maioria dos autores a preferir a análise da latência, por ser o parâmetro mais confiável. A latência do P300 auditivo no grupo de SAHOS, mormente nos casos de SAHOS severa, é prolongada<sup>1-6-8-9</sup> e este aumento ocorre principalmente no período pós-sono<sup>8</sup>. Inoue et al demonstraram a diminuição da latência do P300 em portadores de SAHOS corrigidos por CPAP e com idade inferior a 45 anos. 6 Estes trabalhos evidenciam que as alterações do P300 estão associadas à severidade da SAHOS e eventualmente à faixa etária.

Entretanto o prolongamento da latência do P300 auditivo na SAHOS não é o consenso comum entre os pesquisadores e muitos trabalhos não evidenciaram o aumento da latência do P300<sup>2-3-4-5-7</sup>. Sangal e Sangal numa coorte de 143 portadores de SAHOS encontraram a latência do P300 visual aumentada e P300 auditivo inalterada<sup>5</sup>.

Um modelo experimental para aquilatar a relação entre distúrbio cognitivo e sono é a da privação forçada de sono. Nestes estudos, a privação de sono variou de 18h a 38h e a maioria dos trabalhos mostrou aumento da latência e diminuição da amplitude do P300<sup>10-12-13-14</sup>. Estes trabalhos indicam que a diminuição das capacidades de atenção, de concentração e de memória ocasionadas pelo estado vigíl prolongado afetam a capacidade cognitiva.

Nas pesquisas da relação entre narcolepsia, hiperssonia, insônia e P300<sup>15 a 21</sup>, foi demonstrado a correlação da latência do P300 e eficiência do sono na hiperssonia<sup>18</sup>, da latência aumentada do P300 em 48% dos portadores de hiperssonia<sup>19</sup>, e do aumento da amplitude do P300 pós-sono no grupo de insones<sup>21</sup>. Estes estudos mostram a relação direta entre severidade da dissonia e alteração do P300; a alteração do P300 pode ser modificada durante o estado vigíl.

Desta forma o P300 detecta o retardo do processamento cognitivo nas dissonias. Entretanto apresentam grande variabilidade nas respostas<sup>22</sup>.

## CONCLUSÃO

Na SAHOS o P300 auditivo pode apresentar modificação de seu padrão habitual, principalmente pelo prolongamento da latência. Entretanto não há um consenso universal sobre esta questão. São necessários estudos mais aprofundados para definir as alterações do P300 na SAHOS e em outras dissonias.

**Quadro 1 - Relação dos trabalhos analisados**

Autores	Ano	Tipo estudo	N amostral	Resultado
Walsleben JA et al. <sup>4</sup>	1993	amostra descritiva	?	Retificação de assimetria atípica do P300 após correção da SAHOS
Sangal RB, Sangal JM. <sup>1</sup>	1995	Estudo comparativo grupo de estudo /grupo controle	39 SAHOS grave 22 hiperssonia 8 narcolepsia 40 controles	Latência do P300 aumentada nos grupos de SAHOS grave e de hiperssonia
Sangal RB, Sangal JM. <sup>5</sup>	1997-a	Estudo comparativo grupo de estudo /grupo controle	143 SAHOS 40 controles	Latência do P300 visual aumentada em área frontal; P300 auditivo sem alterações
Peng B; Li S; Huang X. <sup>2</sup>	2000	Estudo comparativo grupos de estudo e controle.	21 SAHOS 21 roncopatia 1ª 21 controles	Latência do P300 sem diferença significativa entre os 3 grupos. Tendência ao aumento de latência do P300 em Cz no grupo de SAHOS
Inoue Y, et al. <sup>6</sup>	2001	Estudo comparativo entre SAHOS severa, grupo controle e após intervenção no grupo SAHOS (CPAP)	N SAHOS N Controle	Latência do P300 prolongada no grupo SAHOS. Correção da SAHOS com CPAP diminui a latência do P300. no subgrupo com idade inferior a 45 anos
Peng B; et al. <sup>3</sup>	2004	Estudo comparativo grupos de estudo e controle.	21 SAHOS 21 roncopatia 1ª 21 controles	Latência do P300 sem diferença significativa entre os 3 grupos. Tendência de latência do P300 aumentada em Cz no grupo de SAHOS
Wong KK, et al. <sup>7</sup>	2006	Estudo comparativo grupos SAHOS e controle.	50 SAHOS 200 controle	Amplitudes de N100 e P200 aumentadas; N200 e P300 reduzidas; latências de N200 e P200 aumentadas e do P300 inalteradas
Sforza E, Haba-Rubio J. <sup>8</sup>	2006	Estudo comparativo grupos de estudo e controle, pré e pós sono.	45 SAHOS 15 insones 13 controles	Latências prolongadas de P200 e P300 no grupo de SAHOS, no período pós-sono. A comparação pré e pós-sono intergrupos não apresentou diferenças significativas da amplitude/latência de N100, P200 e P300P
Gosselin N, et al. <sup>9</sup>	2006	Estudo comparativo SAHOS e grupo controle	12 SAHOS 12 controles	Latência do P300 prolongada e amplitude de P300a diminuída no grupo SAHOS
Morris AM, et al. <sup>10</sup>	1992	Estudo comparativo do P300 pré e pós privação do sono (18h)	15 sujeitos normais	Diminuição da amplitude e aumento da latência do P300 Pós privação do sono
Danos P, et al. <sup>11</sup>	1994	Estudo comparativo do P300 antes e após privação de uma noite de sono, sem e com resposta ativa.	17 sujeitos com depressão	Amplitude do P300 com diferença significante; em N1, com amplitude menor antes da privação do sono
Lee HJ, et al. <sup>12</sup>	2003	Estudo comparativo pré e pós 38hs de privação de sono	30 sujeitos normais	P300 com latência aumentada e amplitude diminuída pós vigília. Cognitrone pós vigília com performance melhor (efeito treinamento)
Lee HJ, et al. <sup>13</sup>	2004	Estudo comparativo pré e pós 37hs de privação do sono.	24 sujeitos normais	Aumento da latência e diminuição da amplitude do P300 aumento da amplitude do P200, pós privação do sono
Gosselin A, et al. <sup>14</sup>	2005	Estudo comparativo em grupo pré-pós 36hs de privação do sono e após sono reparador, com grupo controle com 12hs desperto.	Grupo de estudo Grupo controle	P300 pelo paradigma do estímulo alvo. P300 com amplitude menor em Fz, latência maior em Pz; com o sono reparador, amplitude maior em Fz e tendência a desaparecer em Pz.
Aguirre M, Broughton R.J. <sup>15</sup>	1987	Estudo descritivo	12 narcolépticos	P300 com redução de amplitude e aumento em P1, proporcionais ao grau de sonolência pela escala de Stanford
Broughton R, et al. <sup>16</sup>	1988	Estudo comparativo em grupo de narcolepticos e grupo controle	11 narcolepticos 11 controles	P300 apresentou baixa sensibilidade e especificidade para detectar narcolepsia. Associação de P300 com MLST aumentaram a sensibilidade para 90%
Naumann A, et al. <sup>17</sup>	2001	Estudo comparativo entre grupo de narcolepticos e controle	N narcolépticos N controle	P300 com amplitude média maior em Fz, comparativo ao grupo controle.
Sangal RB, Sangal JM. <sup>18</sup>	1997-b	Estudo descritivo comparativo pré e pós intervenção (sono)	283 hiperssones	Latência do P300 auditivo correlaciona com a eficiência do sono. Latência do P300 visual correlaciona com estágio 1 do sono, IDR, MLST e questionário de manutenção da vigília
Bastuji H, et al. <sup>19</sup>	2003	Estudo comparativo entre grupo de hiperssonia e controle antes e após despertar forçado de cochilo.	43 hiperssonia 21 controles	P300 obtido pela técnica do estímulo alvo. O P300 pré-cochilo foi semelhante nos 2 grupos. O P300 pós-cochilo apresentou latência prolongada em 48% dos sujeitos do grupo de hiperssonia; na outra metade deste grupo o complexo N200/P300 foi substituído por "onda negativa do sono"
Devoto A, et al. <sup>20</sup>	2003	Estudo comparativo entre insones e grupo controle	11 insones 11 controles	P300 pela técnica do estímulo alvo. P300 com amplitude em Fz maior após uma noite insone e menor após sono reparador, quando comparadas com o grupo controle.
Devoto A, et al. <sup>21</sup>	2005	Estudo comparativo entre insones e grupo controle	7 insones 7 controles	P300 colhidos em 1 semana, pré e pós sono. P300 com amplitude maior no grupo de insones, somente pós-sono e nas noites de maior insônia.
Bastuji H, Garcia-Larrea L. <sup>22</sup>	1999	Artigo de revisão		P300 detecta o retardo do processamento cognitivo nas dissonias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sangal RB, Sangal JM.: P300 latency: abnormal in sleep apnea with somnolence and idiopathic hypersomnia, but normal in narcolepsy. 8: *Clin Electroencephalogr*; 1995; 26(3):146-53.
2. Peng B; Li S; Huang X: Abnormal P3 latency in obstructive sleep apnea syndrome, but normal in snore. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*; 2000; 80(6):429-31.
3. Peng B; Li SW; Kang H; Huang XZ: Cognitive and emotional impairment in obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med Sci J*; 2004; 19(4):262-5.
4. Walsleben JA, O'Malley EB, Bonnet K, Norman RG, Rapoport DM.:The utility of topographic EEG mapping in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1993; 16(8 Suppl):S76-8.
5. Sangal RB, Sangal JM.: Obstructive sleep apnea and abnormal P300 latency topography. *Clin Electroencephalogr*. 1997-a; 28(1):16-25.
6. Inoue Y, Nanba K, Kojima K, Mitani H, Arai AH.: P300 abnormalities in patients with severe sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000; 55(3):247-8.
7. Wong KK, Grunstein RR, Bartlett DJ, Gordon E.: Brain function in obstructive sleep apnea: results from the Brain Resource International Database. *J Integr Neurosci*. 2006; 5(1):111-21.
8. Sforza E, Haba-Rubio J. Event-related potentials in patients with insomnia and sleep-related breathing disorders: evening-to-morning changes. *Sleep*. 2006; 29(6):805-13.
9. Gosselin N, Mathieu A, Mazza S, Petit D, Malo J, Montplaisir J.: Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(10):2228-35.
10. Morris AM, So Y, Lee KA, Lash AA, Becker CE.: The P300 event-related potential. The effects of sleep deprivation. *J Occup Med*. 1992; 34(12):1143-52.
11. Danos P, Kasper S, Scholl HP, Kaiser J, Ruhrmann S, Hoflich G, Moller HJ.: Clinical response to sleep deprivation and auditory-evoked potentials--preliminary results. *Pharmacopsychiatry*. 1994; 27(2):70-1.
12. Lee HJ, Kim L, Suh KY.: Cognitive deterioration and changes of P300 during total sleep deprivation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003; 57(5):490-6.
13. Lee HJ, Kim L, Kim YK, Suh KY, Han J, Park MK, Park KW, Lee DH.: Auditory event-related potentials and psychological changes during sleep deprivation. *Neuropsychobiology*. 2004; 50(1):1-5.
14. Gosselin A, De Koninck J, Campbell KB.: Total sleep deprivation and novelty processing: implications for frontal lobe functioning. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116(1):211-22.
15. Aguirre M, Broughton RJ.: Complex event-related potentials (P300 and CNV) and MSLT in the assessment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987; 67(4):298-316.
16. Broughton R, Aguirre M, Dunham W.: A comparison of multiple and single sleep latency and cerebral evoked potential (P300) measures in the assessment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep*. 1988; 11(6):537-45.
17. Naumann A, Bierbrauer J, Przuntek H, Daum I.: Attentive and preattentive processing in narcolepsy as revealed by event-related potentials (ERPs). *Neuroreport*. 2001; 17;12(13):2807-11.
18. Sangal RB, Sangal JM.: Measurement of P300 and sleep characteristics in patients with hypersomnia: do P300 latencies, P300 amplitudes, and multiple sleep latency and maintenance of wakefulness tests measure different factors? *Clin Electroencephalogr*. 1997 Jul;28(3):179-84.
19. Bastuji H, Perrin F, Garcia-Larrea L.: Event-related potentials during forced awakening: a tool for the study of acute sleep inertia. *J Sleep Res*. 2003; 12(3):189-206.
20. Devoto A, Violani C, Lucidi F, Lombardo C.: P300 amplitude in subjects with primary insomnia is modulated by their sleep quality. *J Psychosom Res*. 2003; 54(1):3-10.
21. Devoto A, Manganelli S, Lucidi F, Lombardo C, Russo PM, Violani C.: Quality of sleep and P300 amplitude in primary insomnia: a preliminary study. *Sleep*. 2005; 1;28(7):859-63.
22. Bastuji H, Garcia-Larrea L. Evoked potentials as a tool for the investigation of human sleep. *Sleep Med Rev*. 1999; 3(1):23-45.