

Obstructive Sleep Apnea and P300 Evoked Auditory Potential

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e o Potencial Auditivo P300

Carlos Henrique Martins¹, Ney de Castro Júnior², Orozimbo Alves Costa Filho³, Osmar Mesquita de Souza Neto⁴

Keywords:

auditory,
cognition,
event related
potentials,
evoked potentials,
p300,
obstructive,
respiration disorders,
sleep apnea.

Palavras-chave:

apneia do sono
tipo obstrutiva,
cognição,
potenciais evocados
auditivos,
potencial evocado
p300,
transtornos
respiratórios.

Abstract

The obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) reduces attention span, memory and concentration capacities, all associated with cognition. The analysis of the auditory P300 parameters could help infer cognitive dysfunction. **Objective:** To compare the data from polysomnography and the auditory P300 in adults, primary snorers with OSAS patients. **Materials and Methods:** Prospective study with primary snorers (N=12) and in OSAS patients (N=54), submitted to polysomnography, defined by the apnea-hypopnea index (AHI). The polysomnography and P300 variables were compared by the t-Student test, the Exact Fisher's Test, logistic regression and analysis of correlation with a significance level of 5%. **Results:** AIH had an inverse correlation with the oximetry in both groups. The P300 prevalence was lower in the OSAS group (Fisher's Exact Test, $p=0.027$). Patient age did not influence the P300 prevalence (regression analysis; $p=0.232$). The P300 amplitude was lower in the OSAS group (t-Student test; $p=0.003$) and the P300 latency was similar in both groups (t-Student test; $p=0.89$). **Conclusion:** The reduction in the P300 amplitude in patients with OSAS suggests cognitive dysfunction induced by a reduction in auditory memory.

Resumo

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) diminui as capacidades da atenção, memória e concentração, fatores relacionados com a cognição. A análise dos parâmetros do P300 auditivo permitiria inferir disfunção cognitiva. **Objetivo:** Comparar os dados da polissonografia e do P300 auditivo em adultos, roncopatas primários com portadores de SAOS. **Casística e Método:** Estudo prospectivo em roncopatas primários (N=12) e em portadores de SAOS (N=54), submetidos à polissonografia definidos pelo índice de apneia e hipopneia (IAH). As variáveis da polissonografia e as do P300 foram comparadas, pelos testes "T" de Student, exato de Fisher, regressão logística e análise de correlação com nível de significância de 5%. **Resultados:** O IAH apresentou correlação inversa com a oximetria em ambos os grupos. A prevalência do P300 foi menor no G.SAOS (teste exato de Fisher, $p=0,027$). A idade dos pacientes não influenciou a prevalência do P300 (análise de regressão; $p=0,232$). A amplitude do P300 foi menor do G.SAOS (teste "T" de Student; $p=0,003$) a latência do P300 foi semelhante em ambos os grupos (teste "T" de Student; $p=0,89$). **Conclusão:** A redução da amplitude do P300 nos portadores de SAOS sugere disfunção cognitiva induzida por diminuição da memória auditiva.

¹ Doutor em Medicina pela PG da FCM da Sta. Casa de S. Paulo, Médico do Depto. de Fonoaudiologia da Fac. de Odontologia de Bauru - UNESP.

² Doutor em Medicina, Prof. Adjunto.

³ Professor Titular da UNESP - Campus de Bauru, Diretor do Depto de Fonoaudiologia da Fac. de Odontologia de Bauru - UNESP.

⁴ Doutor em Medicina pela PG da FCM da Sta.Casa de S. Paulo, Prof. Adjunto da Disciplina de ORL da FCM da Sta.Casa de S. Paulo.
Disciplina de ORL da Fac. de Ciências Médicas da Sta. Casa de S. Paulo

Endereço para correspondência: Dr. Ney Penteado de Castro Jr. - R. Itapeva, 500, cjto. 10-B. São Paulo - SP. CEP: 01332-903.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 1 de maio de 2011. cod. 7747

Artigo aceito em 14 de julho de 2011.

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono - SAOS - provoca modificação da arquitetura normal do sono, com fragmentação, hipóxia, despertares frequentes. A privação e fragmentação crônicas do sono reduzem sua capacidade restauradora, induzem à sonolência excessiva diurna, e diminuem a capacidade de atenção, da memória e da concentração, entre outros sintomas. A atenção, a memória e a capacidade de concentração estão intimamente relacionadas com a elaboração da cognição¹.

Por outro lado, o *P300* auditivo é um evento eletrofisiológico, dependente de uma experiência acústica prévia e é um processo encefálico de percepção sensorial. É eliciado pelo reconhecimento do indivíduo, a um estímulo acústico previamente estabelecido, reflete a interação consciente do sistema auditivo com a área cortical somatossensorial e necessita da participação mental ativa do paciente. O *P300* reconhecido como um evento neuropsicobiológico permite, pela análise de seus parâmetros, inferir sobre a função cognitiva de forma objetiva^{2,3}.

Estudos clínicos caso controle em sujeitos submetidos à privação forçada do sono demonstraram o prolongamento da latência e redução da amplitude do *P300* auditivo no grupo de estudo. Estes resultados sugeriram que as alterações do *P300* do grupo de estudo foram reflexos do rebaixamento da vigília, na qual prolonga o tempo de reação^{4,6}. A deterioração cognitiva induzida pela privação do sono é consequência de mudanças neurofisiológicas evidenciadas pela diminuição da amplitude e aumento da latência no *P300*.

Os estudos da repercussão da SAOS sobre os parâmetros do *P300* são escassos. Roncopatas primários e portadores de SAOS de grau leve não apresentaram alterações na amplitude e latência do *P300*; os portadores de SAOS moderada e grave apresentaram aumento da latência do *P300*⁷⁻¹⁰.

OBJETIVO

Avaliar as alterações do *P300* em sua amplitude e latência entre roncopatas primários e portadores de SAOS classificados pela polissonografia.

CASUÍSTICA E MÉTODO

O trabalho recebeu a aprovação do Comitê de Ética da Instituição, nº 117/2006. Os indivíduos envolvidos na pesquisa receberam e concordaram com o Termo de Consentimento Informado e Esclarecido.

Foram avaliados 66 pacientes de ambos os sexos, com faixa etária entre 22 e 59 anos. A coleta foi prospectiva e sequencial no período de 12/2006 a 11/2007.

Os indivíduos foram divididos em dois grupos; um grupo controle (GC), constituído de 12 roncopatas primários, e um grupo estudo (G.SAOS), constituído de 54 portadores da síndrome da apneia obstrutiva do sono. Todos os 66 indivíduos foram submetidos à polissonografia e classificados segundo o critério da Academia Americana de Distúrbios do Sono e da Sociedade Brasileira de Medicina do Sono¹¹.

Foram empregados os seguintes critérios de exclusão comuns aos dois grupos:

- Perda auditiva condutiva, mista ou sensorio-neural unilateral ou bilateral, com média nas oitavas de frequências de 500 a 4000 Hz maior que 25 dBNA.
- Afecção de orelha externa e média.
- Pacientes com doenças neurológicas ou demenciais^{12,13} e diabetes melitus¹⁴.
- Critérios de inclusão para o grupo controle:
 - IAH: menor que 5 eventos/h
 - Oximetria média acima de 88%
- Critérios de inclusão para o grupo SAOS
 - IAH: maior que 5,1 eventos/h
 - Diagnóstico de SAOS, exceto outros distúrbios do sono

A polissonografia foi analisada pelo polissonógrafo Meditron-Sonolab 620 de 20 canais. O exame foi realizado à noite, obedecendo ao ciclo circadiano do indivíduo, de sono fisiológico. Foram registrados a eletroencefalografia, a eletro-oculografia, o eletrocardiograma, sensor de fluxo aéreo oronasal, sensores torácico, abdominal e de posição do corpo, oximetria digital e a eletromiografia mentoniana e tibial anterior.

A classificação da SAOS, segundo o Índice de Apneia e Hipopneia (IAH), obedeceu aos critérios da Academia Americana de Distúrbios do Sono e da Sociedade Brasileira de Medicina do Sono¹¹:

- Normal: IAH entre 0 a 5 eventos por hora
- SAOS leve: o IAH entre 5,1 a 15 eventos por hora
- SAOS moderada: entre 15,1 a 30 eventos por hora
- SAOS grave: acima de 30,1 eventos por hora.

A saturação da oxiemoglobina foi considerada normal quando acima de 90%; caso inferior a este valor, sem exceder os 3% do Tempo Total de Sono (TTS).

Para a avaliação do *P300* auditivo, foi usado o equipamento da Biologic's Evoked Potential System - versão 6.1.0. O exame foi realizado entre as 8 horas

e 10 horas da manhã, em sala silenciosa com o uso de fones de inserção 3A. Foram utilizados eletrodos descartáveis; alocados os eletrodos ativos em Cz e Fz; o eletrodo de referência em A₂; e o eletrodo terra foi posicionado em Fpz, de acordo com a referência internacional 10-20; admitiu-se impedância menor ou igual a 2 kΩ entre os eletrodos. A técnica de exame foi o modelo do estímulo alvo. O estímulo alvo foi o *tone burst* na frequência de 2 kHz, apresentado de forma aleatória, na probabilidade de 20% dos estímulos; o estímulo frequente foi constituído pelo *tone burst* na frequência de 1kHz, com probabilidade de 80% de apresentação. A série de estímulos foi de 250 estímulos e a frequência interestímulo, de 1/s. A intensidade sonora de ambos os estímulos foi de 70 dB SLP e de forma binaural. A resposta eliciada pela percepção dos estímulos alvo foi motora, pela solicitação aos sujeitos que levantassem um dos dedos da mão quando da percepção dos estímulos raros.

Na avaliação dos resultados, considerou-se o registro em Fz como padrão para a reprodutibilidade e o registro em Cz, para a análise das ondas.

O P300 foi mensurado na amplitude e latência. A amplitude em microvolt (µV) foi definida como sendo a diferença de potencial entre a linha de base e o ápice da onda positiva. A latência em milissegundos (ms) foi definida como o período de tempo entre o início do estímulo até o ápice da onda.

Na presença do P300, foram elaboradas as tabelas da latência e amplitude, segundo a idade, o IAH e a saturação de oxiemoglobina, para a construção dos gráficos de dispersão.

O estudo da prevalência do P300 entre os dois grupos foi feito pelo teste exato de Fischer. A análise da prevalência, do P300 e a faixa etária foi feita pelo teste de regressão logística simples.

Foram realizados testes *t de Student* para amostras independentes, para comparar os valores da amplitude e da latência do P300, entre os dois grupos.

Nos testes estatísticos aplicados, admitiu-se o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

RESULTADOS

O CG apresentou seis sujeitos do gênero masculino e seis do feminino; a idade média foi 34,41 anos, entre 22 e 54 anos.

O G.SAHOS apresentou 46 do gênero masculino e oito do feminino; apresentaram idade média de 43,53 anos, entre 24 e 59 anos.

No grupo controle, o IAH médio foi de 2,61/h e ocorreu entre 1,2/h e 4,6/h. O nadir médio da saturação

da oxiemoglobina foi de 88% e variou de 77% a 94%; a saturação abaixo de 90% não excedeu a 2,7% do TTS.

No grupo SAOS, o IAH médio foi de 39,51/h e variou entre 5,4/h a 106,7/h. O nadir médio da saturação de oxiemoglobina foi de 79,07% e variou entre 61% e 98%; a saturação abaixo de 90% apresentou valor percentual médio de 18,64% do TTS.

A distribuição percentual de acordo com a gravidade da apneia no grupo SAOS foi leve em 30% (16/54), moderada em 22% (12/54) e severa em 48% (26/54) (Figura 1).

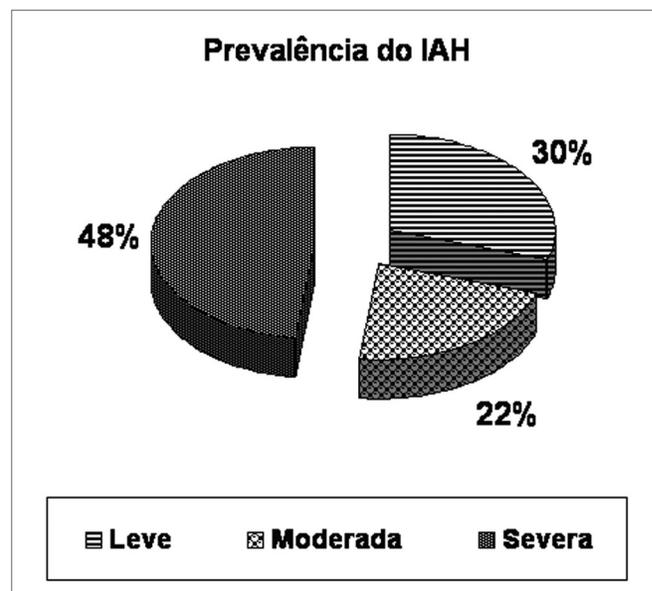


Figura 1. Distribuição do grau de severidade da SAOS segundo o IAH

O P300 foi registrado em todos os indivíduos do GC. A latência média foi de 303,56ms e oscilou entre 242,80ms e 347,42ms; a amplitude média foi de 10,40µV e oscilou entre 5,88µV e 18,7µV.

O P300 foi registrado em 66,67% (36/54) dos indivíduos do G.SAOS. A latência média foi de 329,29ms e oscilou entre 227,18ms e 463,49ms; a amplitude média foi de 6,77µV e oscilou entre 2,22µV e 14,60µV (Tabela 1).

Tabela 1. Prevalência do P300 nos G.C. e G.SAHOS.

	Prevalência do P300	
	presente	ausente
G.Controle	12	0
G.SAHOS	36	18
Total	48	18

Teste exato de Fisher: $p=0,027$ (significante).

Nos gráficos de dispersão entre as variáveis do P300 (amplitude e latência) e da polissonografia (IAH, oximetria), foi observada correlação inversa entre o IAH e a oximetria (Figura 2).

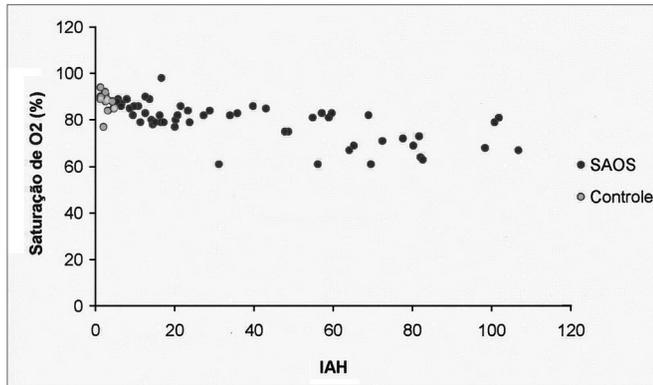


Figura 2. Distribuição da saturação média da oximetria, segundo o IAH nos dois grupos de estudo.

A prevalência do P300 auditivo no G.SAOS (66,7%) foi menor que no GC (100%) (Teste exato de Fisher; $p=0,027$).

A idade dos pacientes em ambos os grupos não influenciou a prevalência do P300, pela análise de regressão logística ($p=0,232$) (Tabela 2).

Tabela 2. Prevalência do P300, segundo a faixa etária, nos G.C e G.SAOS.

Faixa etária	Prevalência do P300			
	Grupo Controle		Grupo SAHOS	
	Presente	Ausente	Presente	Ausente
20 - 30	5	0	4	1
30 - 40	5	0	6	2
40 - 50	0	0	16	8
50 - 60	2	0	10	7

Regressão logística simples: $p=0,232$.

As Tabelas 3 e 4 demonstram os valores mínimo e máximo, a média, a mediana, o desvio padrão (dp) da idade, da oximetria, e da amplitude/latência do P300 nos GC e G.SAOS.

A amplitude do P300 foi menor no G.SAOS, pela diferença média da amplitude entre GC e G.SAOS (diferença média=3,6uV; $p=0,003$; IC:1,3 - 5,8; teste "T" de Student); a latência foi similar em ambos grupos, pela diferença média da latência entre GC e G.SAOS (diferença média=25,7; $p=0,089$; IC: -55,6 - 4,1, teste "T" de Student) (Tabela 5).

Tabela 3. Grupo controle: média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana, para a idade, nadir da oximetria, e latência/amplitude do P300 (N=12).

	Média	dp	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade	34,4	9,8	22,0	33,5	54,0
Nadir da Oximetria	88,0	4,4	77,0	89,0	94,0
Latência	303,6	28,1	242,8	307,6	347,4
Amplitude	10,4	4,2	5,9	9,7	18,7

Tabela 4. Grupo SAOS: média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana, para a idade, nadir da oximetria, e latência/amplitude do P300 (N=54).

	Média	dp	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade	43,9	8,9	24,0	45,5	59,0
Nadir da oximetria	79,1	8,3	61,0	81,0	98,0
Latência	329,3	48,5	227,2	324,8	463,5
Amplitude	6,8	3,1	2,2	6,4	14,6

Tabela 5. Testes t de Student comparativo da Latência e Amplitude entre os grupos G.C e G.SAOS.

	Diferença média G.C.-G.SAOS	p	Intervalo de confiança (95%)	
			Limite inferior	Limite Superior
Latência	-25,7	0,089	-55,6	4,1
Amplitude	3,6	0,003*	1,3	5,8

p^* : valor de p significante.

DISCUSSÃO

A exclusão da amostra de portadores de afecções neurológicas^{12,13} e de diabetes mellito¹⁴ foi justificada pelas alterações do P300 provocadas por estas doenças.

O critério de exclusão de perda auditiva foi estabelecido para se evitar vieses; indivíduos com a perda auditiva periférica podem influenciar o P300 e comprometer o resultado obtido¹⁵.

O P300 foi executado obedecendo ao ciclo circadiano do indivíduo, no período matinal, quando o estado de alerta e concentração são ideais e favorecem o eliciar do P300^{16,17}. A resposta exigida ao estímulo alvo foi a motora, para manter o estado de alerta e vigília, fatores favoráveis à obtenção do P300^{12,18}.

Neste estudo, o GC, constituído de roncopatas primários, apresentou prevalência de 58,33% de indivíduos acima de 40 anos e na proporção de 1:1 quanto ao gênero. Por sua vez, o G.SAOS apresentou uma prevalência de 90,75% de indivíduos acima de 40 anos e na proporção de 5:1 do gênero masculino. Esta

prevalência no G.SAOS quanto à idade e ao gênero foi comprovada pela maioria dos autores^{1,19,20}. A decisão de se utilizar no GC roncopatas primários, ao invés de voluntários assintomáticos, trouxe um viés inesperado em relação à faixa etária; a idade média do G.C (34,41 anos) foi menores do que a do G.SAOS (43,52 anos). A probabilidade de um roncopata acima de 40 anos apresentar SAOS é maior e proporcional à idade^{1,13}, o que dificultou uma amostra do GC de igual faixa etária que o G.SAOS.

A análise dos gráficos de dispersão entre as variáveis do P300 e a polissonografia nos dois grupos revelou que as únicas variáveis que apresentaram correlação foram o IAH e a oximetria; esta correlação foi inversa e quanto maior o IAH, menor os valores de saturação de oxiemoglobina. O córtex encefálico e o hipocampo, estruturas geradoras do P300, foram descritas como particularmente sensíveis à hipoxemia²¹; e a hipoxemia pode induzir a lesões neuronais e atrofia do hipocampo, o que restringe o desempenho neurocognitivo²².

A prevalência do P300 foi significativamente menor no G.SAOS, 66,67% (36/54). Este dado pode ser justificado pelo fato de que 70% dos portadores de SAOS foram de grau moderado a grave, portanto, com maior comprometimento da capacidade de vigília, atenção e da concentração^{3,23}. Por outro lado, há trabalhos que relataram alterações do P300 em portadores de SAOS, sem mencionar, no entanto, a ausência deste potencial^{7, 24}.

A amplitude do P300 no G.SAOS foi significativamente menor. A amplitude reflete a atividade encefálica nas áreas parieto-temporal e pré-frontal, relacionadas com a memória auditiva^{6,15}, que estaria diminuída nos portadores de SAOS.

No presente estudo, a latência do P300 não foi um parâmetro sensível nos portadores de SAOS. A latência é relacionada à frequência interestímulo, à capacidade de atenção e de concentração^{15,25}. Os trabalhos que demonstraram retardo significativo da latência do P300 foram em portadores de SAOS grave¹³, de privação do sono associada à vigília forçada⁶ e em função da fase do ciclo circadiano¹⁷.

Por outro lado, estudo em portadores de SAOS demonstrou que o déficit de atenção é mais acentuado em jovens, quando comparados com idosos (idade de corte: 50 anos) e que a idade não interage com a SAOS na piora do déficit cognitivo²⁶.

CONCLUSÃO

A redução da amplitude do P300 auditivo nos portadores de SAOS neste trabalho sugere uma

disfunção cognitiva, induzida pelo comprometimento da memória auditiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tufic S. Histórico e classificação dos distúrbios do sono. In: Tufic S. Sono - Aspectos clínicos. São Paulo; Editora Instituto do Sono - UNIFESP. 2000;(1):1-13.
2. Gordon E, Rennie C, Collin L. Magnetoencephalography and late component ERPs. Clin Exp Neurol. 1990;27:113-20.
3. Picton TW. The P300 wave of the human event related potential. J Clin Neurophysiology. 1992;9(4):456-79.
4. 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.
5. Brualla J, Romero MF, Serrano M, Valdizan JR. P300 and auditory information processing during natural sleep. Rev Neurol. 1999;29(6):503-7.
6. Lee HJ, Kim L, Suh KY. Cognitive deterioration and changes of P300 during total sleep deprivation. Psychiatry Clin Neurosci. 2003;57(5):490-6.
7. Van Nunen PE, Declerck AC. P300, alertness and cognition. Acta Psychiatr Belg. 1994;94(2):96-7.
8. Sangal RB, Sangal JM. Obstructive sleep apnea and abnormal P300 latency topography. Clin Electroencephalogr. 1997;28(1):16-25.
9. 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.
10. Inoue Y, Nanba K, Kojima K, Mitani H, Arai AH. P300 abnormalities in patients with severe sleep apnea syndrome. Psychiatry Clin Neurosci. 2001;55(3):247-8.
11. Togueiro SMGP. Quadro clínico e diagnóstico em distúrbios respiratórios do sono. In: Tufic S. Sono - Aspectos clínicos. São Paulo: Editora Instituto do Sono - UNIFESP. 2000;(9):1-12.
12. Polich J, Ehlers CL, Otis S, Mandell AJ, Bloom FE. P300 latency reflects the degree of cognitive declining in dementing illness. Electroenceph Clin Neurophysiol. 1986;63(2):138-44.
13. Sangal RB, Sangal JM. P300 latency: abnormal in sleep apnea with somnolence and idiopathic hypersomnia, but normal in narcolepsy. Clin Electroencephalogr. 1995;26(3):146-53.
14. Alvarenga KF, Duarte JL, Silva DPC, Agostinho-Perce RS, Negrao CA, Costa AO. Potencial cognitivo P300 em indivíduos com diabetes mellitus. Braz J Otorhinolaryngol. 2005;71(2):202-7.
15. Fjell AM, Walhovd KB. Effects of auditory stimulus intensity and hearing threshold on the relationship among P300, age and cognitive function. Clin Neurophysiol. 2003;114(5):779-807.
16. Geisler MW, Polisch J. P300 and time of day: circadian rhythms, food intake and body temperature. Biol Psychol. 1990;31(2):117-36.
17. Higuchi S, Liu Y, Yuasa T, Maeda A, Motohashi. Diurnal variation in the P300 component of human cognitive event-related potential. Chronobiol Int. 2000;17(5):669-78.
18. Duarte JL, Alvarenga KF, Costa OA. Potencial cognitivo P300 realizado em campo livre: aplicabilidade do teste. Rev Bras Otorrinolaringol. 2004;70(6):781-6.
19. Kelly DA, Claypoole KH, Coppel DB. Sleep apnea syndrome: symptomatology, associated features, and neurocognitive correlates. Neurophysiol Rev. 1990;1(4):323-42.
20. Bittencourt LRA. Síndrome da apnéia e hipopnéia do sono obstructiva. In: Tufic S. Sono - Aspectos clínicos. São Paulo: Editora Instituto do Sono - UNIFESP. 2000;9:1-14.
21. Brown AW, Brierley JB. The earliest alterations in rat neurons and astrocytes after anoxia-ischemia. Acta Neuropathol. 1973;23(1):9-22.

-
22. Gale SD, Hopkins RO. Effects of hypoxia on the brain: neuroimaging and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning and obstructive sleep apnea. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10(1):60-71.
 23. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol.* 1995;41(2):103-46.
 24. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF, et al. Obstructive sleep apnea-hyponea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med.* 2006;7(6):498-507.
 25. 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.
 26. Mathieu A, Mazza S, Décary A, Massicotte-Marquez J, Petit D, Gosselin N, et al. Effects of obstructive sleep apnea on cognitive function: a comparison between younger and older OSAS patients. *Sleep Med.* 2008;9(2):112-20.