

TÍTULO: Potencial evocado auditivo de longa latência (p300) em indivíduos com e sem síndrome da apneia obstrutiva do sono: revisão sistemática e meta-análise

TÍTULO RESUMIDO: Potencial auditivo e apneia do sono

Giovanna Tereza Barros Dias ¹

Leonardo Gleygson Angelo Venâncio ²

Lilian Ferreira Muniz ³

¹ Acadêmica em Fonoaudiologia, Universidade Federal de Pernambuco.

² Doutora em Psicologia cognitiva, Universidade Federal de Pernambuco.

³ Doutorando em Cirurgia, Universidade Federal de Pernambuco.

RESUMO

Objetivo: Determinar se o P300 difere em indivíduos com apneia obstrutiva do sono (SAOS) em comparação com indivíduos controles por meio de uma revisão na literatura com modelo meta-analítico. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise redigida e conduzida conforme as recomendações do checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA (2020). O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases PubMed/Medline, Embase, *Web of Science* e Scopus. A estratégia de busca incluiu descritores relacionados a SAOS e ao P300. Foram incluídos estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados que analisaram o P300 em um grupo de indivíduos, de ambos os sexos, com SAOS diagnosticados por polissonografia com grupo controle pareado. **Resultados:** doze artigos foram incluídos na análise narrativa e metanálise. A maioria dos estudos foram classificados com baixo risco de viés devido à alta qualidade metodológica. A metanálise evidenciou que indivíduos com SAOS possuem maiores médias de latências do P300 e menores médias de amplitude quando comparado ao grupo controle. **Conclusão:** Indivíduos com SAOS possuem diferentes padrões de respostas para o P300 no quesito latências e amplitudes quando comparados a controles saudáveis. O P300 pode ser considerado como um exame importante na detecção das repercussões da apneia do sono sobre o SNAC, bem como no monitoramento da efetividade das propostas terapêuticas.

Palavras chave: Apneia do sono. Audição. Cognição. Potencial Evocado Auditivo de longa latência.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to determine whether there are differences in the P300 response in individuals with obstructive sleep apnea (OSAS) compared to healthy controls through a systematic review with meta-analysis. **Methods:** We conducted a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials that analyzed the P300 response in individuals with OSAS diagnosed by polysomnography compared to a matched control group. The search strategy included descriptors related to OSAS and P300, and the study was conducted according to the PRISMA (2020) guidelines. **Results:** Twelve articles were included in the narrative analysis and meta-analysis. The studies were of high methodological quality and showed that individuals with OSAS have higher mean P300 latency and lower mean amplitude compared to the control group. **Conclusion:** Our findings suggest that the P300 response can be used as an important test to detect the impact of sleep apnea on the central auditory system and to monitor the effectiveness of therapeutic interventions. Individuals with OSAS have different P300 response patterns in terms of latencies and amplitudes compared to healthy controls.

Keywords: Sleep apnea, P300, cognition, long latency auditory evoked potential.

INTRODUÇÃO

O sono é uma necessidade básica dos humanos, um período fundamental para o bom funcionamento fisiológico de cada indivíduo, exercendo influência sobre os processos neurocognitivos. Além disso, exerce grande importância nos processos de metabolismo e homeostase (ACOSTA, 2019). Portanto, a perda do sono e os distúrbios associados têm efeitos profundos e generalizados na saúde.

A terceira classificação internacional dos transtornos do sono (ICSD-3, 2014), publicada pela academia Americana de Medicina do sono, divide os distúrbios do sono em sete principais categorias, entre elas a de distúrbios relacionados à respiração, na qual está incluída a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS).

A SAOS é um distúrbio do sono mundialmente prevalente caracterizado por episódios noturnos de obstrução completa ou parcial das vias aéreas superiores (PEDREÑO, et al., 2022; NADA, et al., 2020). A patogênese envolve episódios repetidos, devido a alterações na responsividade do músculo faríngeo, instabilidade do centro respiratório, limiar de excitação e fatores anatômicos, como o estreitamento das vias aéreas por excesso de tecidos moles. (SUZUKI, 2021). Pode desencadear várias consequências clínicas, incluindo o sono fragmentado não restaurador e hipoxemia noturna recorrente, devido a ventilação inadequada (NADA, et al., 2020). Um dos mecanismos responsáveis pelo qual a apneia pode causar o declínio cognitivo está relacionado à remodelação da vascularidade cerebral que pode ocasionar dano neural (BUCKS, et al., 2017).

Esses fatores favorecem variados danos neurais que afetam as funções cognitivas como orientação, atenção, memória, cálculo, análise, compreensão, julgamento, capacidade de estruturação e capacidade de execução de acordo com sua gravidade (SHI, et al., 2021).

A SAOS pode estar associada ainda a alterações auditivas importantes (DUARTE. et al., 2004). O sistema auditivo faz parte de um circuito interconectado que envolve os sistemas cognitivo, sensório-motor e límbico. A fidelidade da codificação do som nas vias auditivas ascendentes afeta todos os processos cognitivos e também são afetadas por eles por meio de um sistema eferente (COFFEY, et al., 2019).

Por esse motivo, alguns pacientes podem apresentar anormalidades nos exames de audiometria tonal convencional, emissões otoacústicas evocadas e potencial evocado auditivo de tronco cerebral, refletindo alterações no processamento auditivo central (PAC).(GOZELER; SENGOZ, 2020; MATSUMURA et al., 2016).

O PAC é definido pela ASHA (2005), como o processamento perceptual da informação auditiva no sistema nervoso central, atividade neurobiológica responsável pela geração dos potenciais eletrofisiológicos auditivos (ASHA, 2005, p.2). Está ligado à capacidade cognitiva do indivíduo, sendo dependente da integridade das vias auditivas (ROQUE et al., 2019). A apnéia pode prejudicar a transmissão de impulsos nervosos ao longo dessas vias que são altamente dependentes da oferta de oxigênio (MATSUMURA et al., 2016) em função da remodelação da vascularidade causada pela SAOS, como já mencionado.

A transmissão dos impulsos nervosos ao longo da via auditiva é comprometida pela hipóxia, que prejudica não só processamento auditivo, mas também favorece o aparecimento de distúrbios cognitivos pela desregulação do fluxo de oxigênio em diferentes regiões cerebrais, como o tálamo, hipocampo e córtex frontal (SHI, et al., 2021; DUARTE. et al., 2004).

Essas regiões participam na geração do P300, exame eletrofisiológico não invasivo e útil para captar a atividade neurobiológica cognitiva relacionada as tarefas de atenção, memória, discriminação e compreensão auditiva e determinar a integridade das vias auditivas centrais (SHI, et al., 2021; DUARTE. et al., 2004).

O P300, por ser uma resposta bioelétrica e endógena, requer a participação ativa e/ou estado de alerta para que ocorra a diferenciação dos estímulos auditivos, bem como a integridade das habilidades cognitivas de atenção e memória (SANGAL, R.B; SANGAL J.M, 1997). Evidências mostram que a privação do sono na SAOS promove alterações no P300 associadas ao declínio nas habilidades cognitivas que muitas vezes são imperceptíveis clinicamente (NADA, et al., 2020;SHI, et al., 2021).

Os achados do P300 em indivíduos com SAOS são controversos (SHI, et al., 2021; NEAU, et al,1996), especialmente por falta de controle de variáveis que

podem influenciar as respostas, sejam elas relacionadas ao indivíduo ou as condições ambientais e de testagem associadas a um número reduzido na amostra e ainda há a ausência de confirmação da SAOS por polissonografia, bem como as alterações auditivas prévias.

Considerando que o PAC depende das funções cognitivas, investigar melhor o P300 em indivíduos com SAOS é fundamental para o estabelecimento de um biomarcador objetivo confiável e útil na escolha e monitoramento terapêutico.

OBJETIVO

Determinar se o P300 difere em indivíduos com SAOS em comparação com grupo controle por meio de uma revisão na literatura com modelo meta-analítico.

MÉTODO

Estratégia de busca

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise redigida e conduzida conforme as recomendações do checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA (2020), com protocolo registrado no *International Prospective Register of systematic reviews* - PROSPERO (CRD42022345489). Norteada pela seguinte pergunta condutora: O P300 é diferente em pacientes com apneia obstrutiva do sono (SAOS) em comparação aos controles?

Foram realizadas buscas no sistema DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MeSH (Medical Subject Headings) para definição dos descritores a serem utilizados para levantamento bibliográfico. Eles foram combinados e cruzados entre si utilizando os operadores booleanos (*OR* e *AND*) e, quando possível, foram consideradas as variantes na sintaxe, sendo adaptados a cada base de dados. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases PubMed/Medline, Embase, *Web of Science* e Scopus. As buscas foram realizadas no dia 05 de julho de 2022.

A estratégia de busca incluiu descritores relacionados a SAOS e ao P300. Estes foram: *Sleep Apnea Obstructive*, *Sleep Apnea Obstructive*, *obstructive sleep apnea syndrome*, *sleep apnea*, *sleep-disordered breathing*, *polysomnography*,

apnea-hypopnea index, auditory evoked potential, event related potential, auditory evoked potentia, event related potential. Conforme descrito no quadro 1.

Quadro 1- Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia	Número de artigos	Data da busca
PubMed/ Medline	(((((Sleep Apnea Obstructive[MeSH Terms]) OR ('Sleep Apnea Obstructive'[Title/Abstract])) OR ('obstructive sleep apnea syndrome'[Title/Abstract])) OR ('sleep apnea'[Title/Abstract])) OR ('sleep-disordered breathing'[Title/Abstract])) OR ('polysomnography'[Title/Abstract])) OR ('apnea-hypopnea index'[Title/Abstract])) AND (((auditory evoked potential[MeSH Terms]) OR (event related potential[MeSH Terms])) OR ('auditory evoked potential'[Title/Abstract])) OR ('event related potential'[Title/Abstract]))	202	05/07/2022
Embase	('sleep apnea obstructive'/exp OR 'sleep apnea obstructive':ab,ti OR 'obstructive sleep apnea syndrome':ab,ti OR 'sleep apnea':ab,ti OR 'sleep-disordered breathing':ab,ti OR polysomnography:ab,ti OR 'apnea-hypopnea index':ab,ti) AND ('auditory evoked potential'/exp OR 'auditory evoked potential':ab,ti OR 'event related potential':ab,ti)	147	05/07/2022
Web of Science	(ALL=("Sleep Apnea Obstructive" OR "Sleep Apnea Obstructive" OR "obstructive sleep apnea syndrome" OR "sleep apnea" OR "sleep-disordered breathing" OR "polysomnography" OR "apnea-hypopnea index") AND (ALL=("auditory evoked potential" OR "event related potential" OR "auditory evoked potential" OR "event related potential"))	28	05/07/2022
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("Sleep Apnea Obstructive" OR "Sleep Apnea Obstructive" OR "obstructive sleep apnea syndrome" OR "sleep apnea" OR "sleep-disordered breathing" OR "polysomnography" OR "apnea-hypopnea index") AND TITLE-ABS-KEY ("auditory evoked potential" OR "event related potential" OR "auditory evoked potential" OR "event related potential"))	235	05/07/2022

Fonte: autores (2022).

Seleção de estudos

Foram incluídos estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados que analisaram o P300 em um grupo de indivíduos, de ambos os sexos, com apneia obstrutiva do sono diagnosticada por polissonografia e com grupo controle pareado.

Foram excluídos estudos: in-vitro, com animais, editoriais, capítulos de livros, relatórios, comentários, notas e revisões literárias de qualquer tipologia. Além de estudos que incluíram síndromes neurológicas ou genéticas, malformações no tronco encefálico, distúrbios de linguagem ou audição e uso de fármacos com ação no sistema nervoso central. Não houve restrição de faixa etária, tempo de publicação e idiomas.

Extração de dados e Metanálise

A seleção dos artigos ocorreu de forma cega, pareada e independente e foi dividida em quatro etapas (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão), seguindo as recomendações do PRISMA. Todas as discrepâncias não resolvidas entre os dois avaliadores foram julgadas por um terceiro avaliador. A qualidade dos estudos foi avaliada pela ferramenta *Newcastle-Ottawa* (NOS) apropriada para cada desenho de estudo. Para determinar a validade interna, validade externa dos estudos e o risco de viés, consideramos as pontuações de 0-4 como qualidade baixa, 5-6 qualidade moderada e ≥ 7 como qualidade alta.

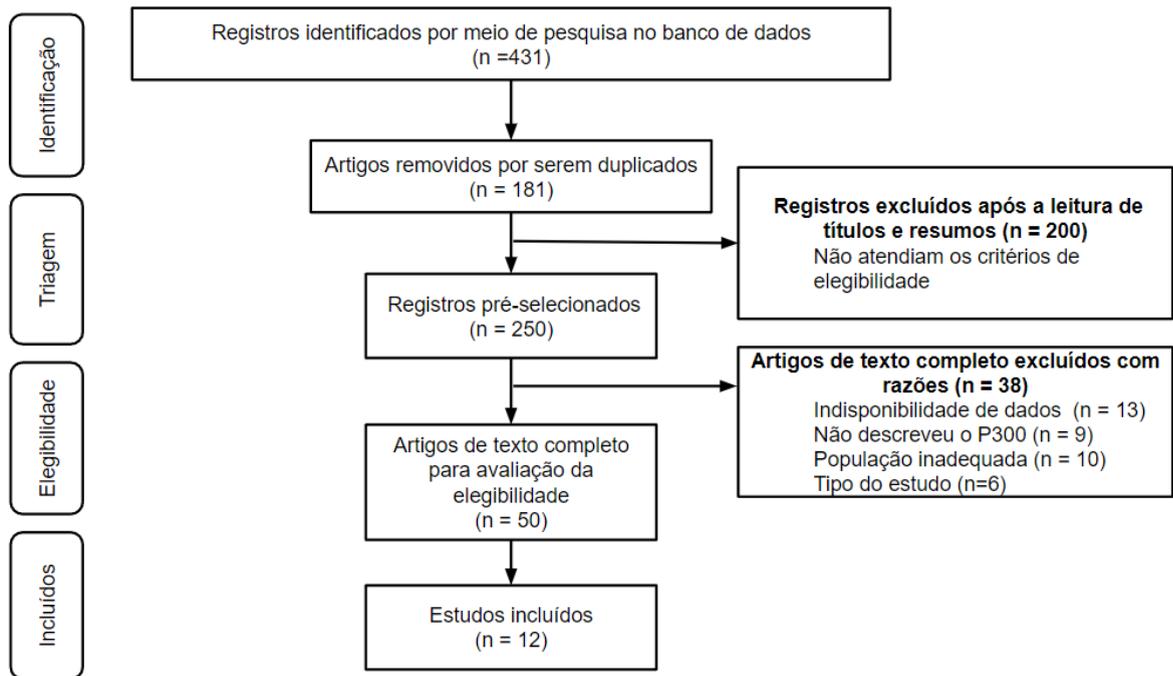
As estimativas de tamanho de efeito foram calculadas nas metanálises por meio de diferenças das médias padronizadas (MD) para latência e amplitude de P300 entre os grupos com SAOS e grupo controle, considerando a disponibilidade dos dados. O modelo de efeito randômico foi considerado devido à heterogeneidade dos estudos. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. A heterogeneidade estatística foi avaliada por meio do teste Q de Cochran e Teste I^2 . Para detectar distribuição anômala na interação efeito versus amostra e inferir sobre viés de publicação que podem interferir na validade dos resultados das metanálises, foram gerados gráficos de funil e aplicado o teste de Egger.

RESULTADOS

Foram rastreadas 431 referências por meio da busca eletrônica nas bases de dados, das quais 181 foram excluídas por estarem duplicadas. Na triagem pelo título e resumo, foram analisados 250 artigos, dos quais 200 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Em seguida, 50 artigos permaneceram para leitura do texto na íntegra. Destes, 38 não foram elegíveis, sendo 13 excluídos por indisponibilidade de dados, 9 por não descrever o P300

auditivo, 10 por incluir população inadequada e 6 pelo tipo de estudo. Apenas doze artigos foram incluídos na análise narrativa e metanálise desta revisão sistemática. As etapas seguidas para a seleção dos artigos estão detalhadas conforme relatado no diagrama de fluxo PRISMA na Figura 1.

Figura 1- Diagrama de fluxo PRISMA.



Fonte: autores (2022).

As principais características dos estudos incluídos foram: publicação entre os anos de 1991 e 2022, produzidos no Brasil, China, Estados Unidos, França, Egito, Turquia, Austrália e Japão. A maioria dos estudos foram de desenho observacional transversal, seguido por caso-controle e coorte longitudinal. A faixa etária dos participantes variou entre <14 e 75 anos de idade. O tamanho amostral da população com SAOS variou de 9 a 102 participantes, sendo a grande maioria masculino. Enquanto, o tamanho da população controle variou entre 9 e 46 anos de idade. (Quadro 2)

Quadro 2- Características dos estudos incluídos

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	População	nAOS	nControle
Pedreño et al	2022	Brasil	Coorte transversal	20-55 anos	12	14
Nada et al	2020	Egito	Caso-controle	>18 anos	20	20
Shi et al	2021	China	Caso-controle	≤14 anos	102	46
Xin et al	2018	China	Coorte transversal	>18-40 anos	21	25
Akali et al	2014	Turquia	Coorte transversal	23-68 anos	27	29
Vakulin et al	2012	Austrália	Estudo longitudinal	50-61 anos	9	9
Martins et al	2011	Brasil	Corte prospectiva	43-53 anos	54	12
Miyamoto et al	2002	Japão	Corte prospectiva	20-67 anos	39	17
Sangal et al	1997	EUA	Coorte transversal	26-75 anos	54	40
Neau el al	1996	França	Corte prospectiva	38-66 anos	15	15
Sanga el al	1995	EUA	Coorte transversal	16-66 anos	36	40
Rumbach et al	1991	França	Corte prospectiva	39-73 anos	47	40

Fonte: autores (2022).

Em relação aos parâmetros de aquisição do P300 mais utilizados, quase todos adotaram o paradigma *oddball*, exceto, Shi et al. que escolheu uma tarefa de escuta auditiva passiva. Foi comum a condição de estimulação com fone de inserção binaural (OD/OE), utilizando estímulo frequente não verbal (tom) de 1kHz com polaridade alternada com porcentagem de promediação de 80% e estímulo infrequente de 2kHz com porcentagem de promediação de 20%. A intensidade do

estímulo variou entre 60 a 85 dBNA, sendo mais presente a 70 db NA. A velocidade do estímulo e número de varreduras mais utilizadas foram de 1,1/s e 300 estímulos. Enquanto, o filtro mais usado esteve entre 1-30 Hz. A montagem dos eletrodos foi: não invertido em Cz, invertido em M1 e M2 e terra em Fpz. (Quadro 3).

Quadro 3- Parâmetros de aquisição

Autor	Eletrodo Ativo	Eletrodo de referência	Eletrodo terra	Paradigma	(f/r)	Orelha	Estímulo	Frequente	Raro	Intensidade	Taxa	Promediações	Passa-baixa	Passa-alta
Pedreño et al	Cz	M1 e M2	Fpz	Oddball	80/20	monoaural	Fala (ba/da) e tone burs	C	2KHZ	75 dBnHL	1,1	300	1	30
Nada et al	Cz	M	Testa	Oddball	80/20	NR	Tom	2KHZ	1KHZ	85dB	NR	150	0.1	50
Shi et al	Cz	A1 e A2	NR	Escuta passiva	90/10	NR	NR	NR	NR	85dB	NR	NR	10	35
Xin et al	Fz	A2	A1	Oddball	80/20	binaural	Tone Burst	1KHZ	2KHZ	70 dB SPL	1.10	150	0.1	100
Akali et al	Cz	A1 e A3	Testa	Oddball	80/21	binaural	Tom	1KHZ	2KHZ	81dB SPL	2	300	0.2	70
Vakulin et al	Fz, Cz e Pz	M1 e M2	Clavícula	Oddball	80/20	binaural	Tom	1KHZ	2KHZ	70dB	NR	NR	0.15	105
Martins et al	Cz e Fz	A	Fpz	Oddball	80/20	binaural	Tone Burst	1KHZ	2KHZ	70dB NPS	NR	250	NR	NR
Miyamoto et al	20 variações	A1 e A2	NR	Oddball	80/20	NR	Tom	NR	NR	NR	1,5	NR	NR	NR
Sangal et al	31 variações	A1 e A2	NR	Oddball	80/20	binaural	Tom	1KHZ	2KHZ	60 a 70 db HL	NR	400	1.2	NR
Neau el al	Cz	M	NR	Oddball	67/33	binaural	Tom	1KHZ	2KHZ	65 dB SPL	1.25	200	1	1
Sanga el al	31 variações	A1 e A2	NR	Oddball	80/20	Orelha	Tom	1KHZ	2KHZ	60 a 70 db HL	1.2	400	0.3	0.3
Rumbach et al	Fz	Cz	Pz	Oddball	80/20	monoaural	Tom	1	1,5	NR	NR	200-250	0.05	0.05

Legenda: A1 (lóbulo da orelha esquerda); A2 (lóbulo da orelha direita); Cz (vértex); Fpz (eletrodo terra); Fz (fonte); M2 (mastoide direita); M1 (mastoide esquerda); NR (não refere); KHZ (quilohertz); dB (Decibel); SPL (nível de pressão sonora),db HL (decibéis de nível de som).

Fonte: autores (2022).

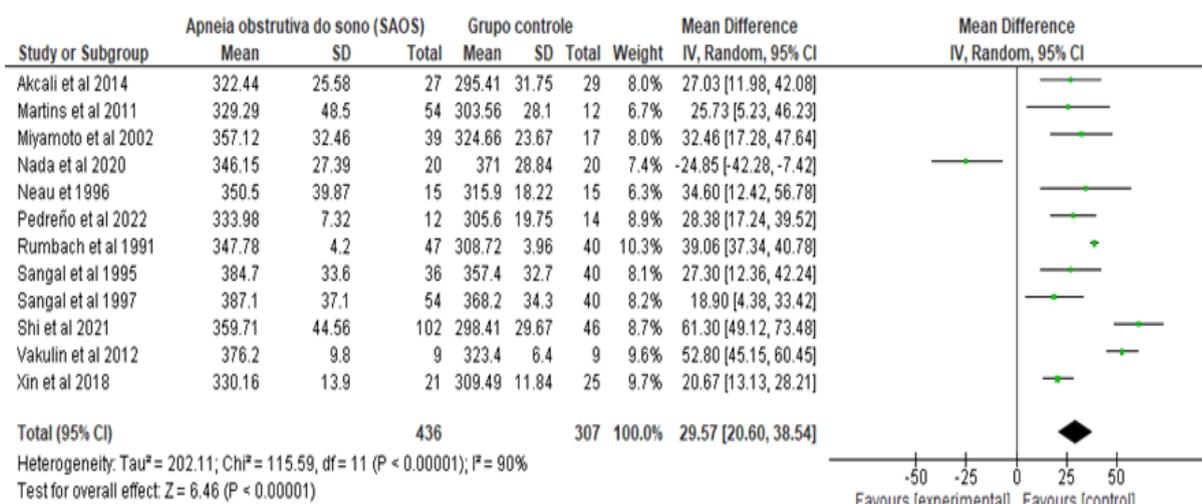
A avaliação da qualidade das evidências é demonstrada pelos critérios do NOS na tabela 1. A maioria dos estudos (n=5) foram classificados com baixo risco de viés devido à alta qualidade metodológica. Limitações relacionadas à seleção e variação nas características da amostra, bem como na metodologia que não incluiu identificação de fatores de confusão foram responsáveis por diminuir a qualidade dos demais estudos.

Tabela 1- Qualidade dos estudos e risco de viés dos estudos transversais, coorte e caso-controle utilizando a escala NewCastle-Ottawa

Estudo	Desenho	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total	Qualidade do estudo
Akali et al., 1992	coorte transversal	★★	★★	★★	6	Alta
Martins et al., 2011	corte prospectiva	★★	★★	★★★	7	Alta
Miyamoto et al., 2002	corte prospectiva	★★	★	★★	5	Moderada
Nada et al., 2020	caso-controle	★★★★	-	★★	6	Alta
Neal et al., 1996	corte prospectiva	★★	★	★	4	Baixa
Pedreño et al., 2022	coorte transversal	★★	★★	★★	6	Alta
Rumbach et al., 1991	corte prospectiva	★★★	-	★	4	Baixa
Sangal et al., 1995	coorte transversal	★	-	★★	3	Baixa
Sangal et al., 1997	coorte transversal	★	-	★★	3	Baixa
Shi et al., 2021	caso-controle	★★★★	★★	★★	8	Alta
Vakulin et al., 2012	estudo longitudinal	★★★	★	★★	6	Alta
Xin et al., 2018	coorte transversal	★	★★	★★	5	Moderada

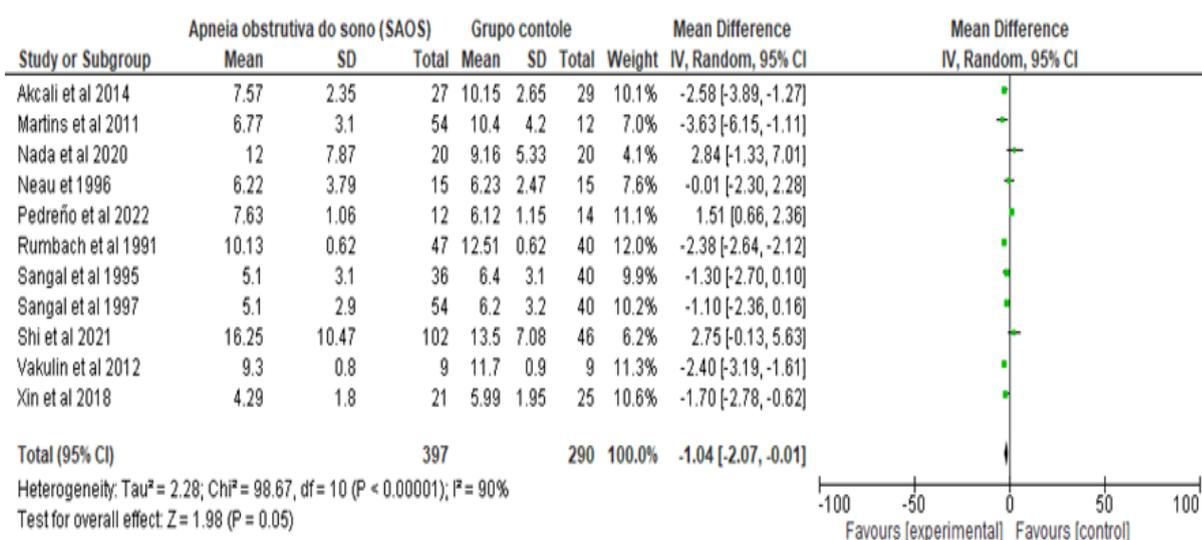
A metanálise evidenciou que indivíduos com SAOS possui maiores médias de latências do P300 quando comparado ao grupo controle (MD=29.57; 95% IC: 20.60-38.54), demonstrando, um atraso nessa medida. O tamanho do efeito foi grande com significância estatística ($p < 0,001$) e heterogeneidade alta (Figura 2).

Figura 2- Gráfico de floresta para comparação das latências do P300 entre indivíduos com SAOS e grupo controle.



Para as médias das amplitudes do P300, observou-se que o grupo com SAOS possui menores valores quando comparado ao grupo controle (MD=-1.04; 95% IC: -2.07- - 0.01). O tamanho de efeito foi pequeno com significância limítrofe (p=0,05). Porém, o teste Q de Cochran indicou heterogeneidade alta e significativa (p=<0,001), com estatística de I² revelando que 90% da variabilidade das estimativas de efeito é devido a heterogeneidade (Figura 3).

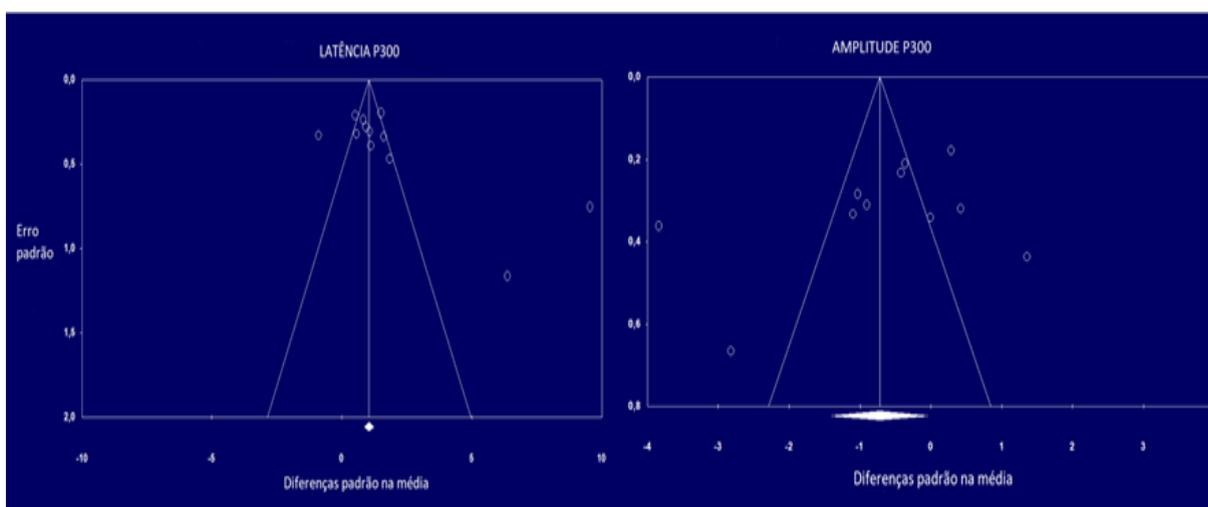
Figura 3- Gráfico de floresta para comparação das amplitudes do P300 entre indivíduos com SAOS e grupo controle.



Com relação ao risco de viés, gráficos de funil representando a latência e amplitude do P300 são mostrados na Figura 4. Os testes de regressão de Egger

apresentou valores de 6,551 ($p=0,234$) e -4,860 ($p=0,109$) para latência e amplitude do P300, respectivamente, descartando o risco de viés de publicação. Embora, observou-se uma maior assimetria no gráfico das amplitudes do P300.

Figura 4- Gráfico em funil para latência (a esquerda) e amplitude (a direita) do P300 entre indivíduos com SAOS e grupo controle.



DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática da literatura se propôs determinar se existem diferenças significantes entre os resultados do P300 em indivíduos com SAOS e compará-los com o grupo controle. Os resultados mostraram que os indivíduos com SAOS têm atrasos na latência do P300 e amplitudes reduzidas quando comparados com o grupo controle.

O P300 pode apresentar variações diurnas na latência e na amplitude. A comparação dos valores absolutos da latência do P300 pós sono fragmentado com resultados anteriores revela que o sono fragmentado não restaurador leva ao seu prolongamento (NADA, et al., 2020). Essa alteração é atribuída à hipoxemia noturna recorrente que favorece danos neuronais no cérebro que afetam as funções cognitivas e auditivas (NADA, et al., 2020).

Xin e colaboradores (XIN, et al., 2018), sugeriram que o córtex e o hipocampo, estruturas que participam ativamente na geração do P300, são particularmente sensíveis à hipoxemia e as modificações de seus resultados ocorrem

concomitantemente a um aumento da gravidade da doença. Sendo assim, a latência prolongada e amplitude diminuída sugerem disfunções auditivas subjacentes a esta síndrome nesses pacientes que estão relacionadas a um declínio nas atividades cognitivas (SANGAL, R.B; SANGAL J.M, 1997).

Shi e colaboradores (SHI, et al., 2021) confirmam essa hipótese em um estudo feito com crianças, ao comparar crianças com SAOS com o grupo controle, em que foi observado que as crianças do grupo SAOS apresentaram comprometimento cognitivo significativo, se relacionando com o aumento da latência e diminuição na amplitude do P300. Além disso, outro estudo (VAKULIN, et al. 2012), concordou com esses achados e acrescentou que tanto latência e amplitude do P300 podem estar relacionadas com prejuízos gerais no processamento de informações corticais superiores que envolvem tarefas de atenção, memória e reconhecimento de padrões auditivos.

Entretanto, dois estudos (NEAU, et al.,1996; RUMBACH, et al.,1991), apesar de concordarem que as alterações à nível cortical refletem nos resultados do P300, eles não as relacionam diretamente com a hipoxemia e/ou interrupções noturnas. Neau e colaboradores (NEAU, et al.,1996), por exemplo, sugerem que uma doença anóxica subcortical crônica pode colaborar com esses resultados alterados. Rumbach e colaboradores (RUMBACH, et al.,1991) acrescentam que modificações no metabolismo dos neurotransmissores associadas ao mecanismo do sono, como os níveis do metabólito da serotonina e aumento do líquido cefalorraquidiano ou uso de drogas pode induzir modificações no P300.

Presume-se que o aumento da latência do P300 tenha sido relacionado a uma má execução nas tarefas do paradigma *odball* por diminuição dos processos atencionais que sugerem redução na velocidade e eficiência do processamento cerebral. Enquanto, a redução na amplitude pode estar ligada ao baixo foco atencional de ignorar o estímulo frequente. Essas alterações resultam em pior desempenho em situações desafiadoras, como diante de estímulos verbais no ruído (XIN, et al.,2018).

Os estudos sugerem que essas alterações corticais podem ser ainda duradouras. Por exemplo, pacientes que aderiram à terapia demonstraram melhorias

limitadas na recuperação da latência do P300 após três meses de tratamento com CPAP, resultado de anos de interrupções noturnas e/ou hipoxemia nos casos de SAOS grave que tende a manter os atrasos observados (VAKULIN, et al. 2012).

Contrariamente, um estudo (RUMBACH, et al.,1991) sugere que os resultados alterados do P300 podem ser melhorados rapidamente com o tratamento com o continuous positive airway pressure (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas). Foi descrita a redução na latência do P300 de 47 paciente com SAOS em seis semanas de tratamento e o aumento das suas amplitudes, mas com medidas mais mais longas e menores do que o grupo controle por possível disfunção cerebral durante o estado de vigília, confirmando a durabilidade das alterações corticais (RUMBACH, et al.,1991).

Quantos aos dados demográficos, aponta-se que uma maior porcentagem de casos de SAOS no sexo masculino relaciona-se com a maior idade, levando em conta as alterações orofaríngeas comuns com a senescência (NADA, et al., 2020). Entretanto, no que se refere à faixa etária, a latência e a amplitude do P300 não parecem ser influenciadas pela idade do paciente com SAOS.

Foi observada diminuição da amplitude da onda P300 e prolongamento da latência de pacientes com SAOS mais jovens de acordo com controles na mesma faixa etária (AKCALI, et al., 2015) Por outro lado, os pacientes com SAOS mais velhos apresentaram latência prolongada do P300 de acordo com os controles mais velhos, mas a amplitude do P300 não diferiu entre os dois grupos com SAOS (AKCALI, et al., 2015).

Shi e colaboradores (SHI, et al., 2021) confirma essa equivalência nas faixas etárias, o estudo realizado apenas com crianças demonstrou que as crianças do grupo AOS também apresentaram maior latência do P300 em comparação com o grupo não SAOS, além de associações significativas entre o pico de latência do P300. Apesar disso, não se pode descartar que a heterogeneidade encontrada entres os estudos tenha sido devido ao intervalo etário incluído nos estudos.

Embora, os dados incluídos tenham sido cuidadosamente analisados, algumas limitações do presente estudo devem ser observadas. A primeira limitação é que o estudo incluiu os dados de pacientes com SAOS moderada a grave. A

ausência de casos leves não permitiu a comparação da gravidade entre os grupos. A segunda é que não foi possível realizar uma análise de sensibilidade até o momento, considerando a idade, gênero e diferentes condições de testagens que podem potencialmente prejudicar a obtenção de conclusões robustas.

Análises de sensibilidade adicionais posteriores podem revelar quais fatores podem ter afetado nossos resultados. Assim como, mais estudos neste domínio são fortemente recomendados.

CONCLUSÃO

Indivíduos com SAOS possuem latências atrasadas e amplitudes significativamente reduzidas no exame P300 quando comparados a controles saudáveis. O P300 pode ser considerado como um biomarcador importante na detecção das repercussões da apneia no SNAC, bem como no monitoramento da efetividade das propostas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, M. T. Sleep memory and learning. **Medicina**, v.79 n.3 p.29-31, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603840/>
- AKCALI, A et al. Latency of auditory P300 response is related with cognitive deficits in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. **Sleep and Biological Rhythms** v.13 n.1 p. 49–56, 2015.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed: **Diagnostic and coding manual**. American Academy of Sleep Medicine;2014.
- BUCKS, R.S et al. Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here?. **Respirology**, v. 22 n.7 p. 1253-1261, out, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13140>. Acesso em: 29/04/2022.
- COFFEY, E.B.J. et al. Evolving perspectives on the sources of the frequency-following response. **Nat Commun**. v.10 n. 5036, nov,2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13003-w> Acesso em: 22 abr, 2022.
- DUARTE, J.L, ALVARENGA K DE F, COSTA O.A. Potencial cognitivo P300 realizado em campo livre: aplicabilidade do teste. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia** v.70 n.6 p.780–5, 2004.
- GOZELER, M; SENGOZ, F. Auditory Function of Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Study. **The Eurasian journal of medicine**, v. 52 n.2 p.176-179 ,jun, 2020. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2019.18373. Acesso em: 29/04/2022.
- MATSUMURA, E. **Efeito da apneia obstrutiva na audição de adultos**. 2016. Dissertação (Mestrado em ciências) - Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
- NADA, M.M, MAHER E.A, BASHEER M.A, EL-MEKKAWY L.A. Can electrophysiological tests be used as screening tools in detection of cognitive impairment in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome? **The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**,v. 56 n.1 p.25, 2020.
- NEAU, J.P, et al. Auditory event-related potentials before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. **European Journal of Neurology**, v.3 n.1 p.29–35,1996.
- PEDREÑO R.M, et al. Influence of obstructive sleep apnea on auditory event-related potentials. **Sleep and Breathing**, v. 26 n.1 p. 315–23, 2022.

PEDRENÖ, R. N. et al. Influence of obstructive sleep apnea on auditory event-related potentials. **Sleep & breathing = Schlaf & Atmung** vl. 26 n.1 p. 315-323, 2022 DOI:10.1007/s11325-021-02406-z

RUMBACH, L;KRIEGER J; KURTZ D. Auditory eventrelated potentials in obstructive sleep apnea: effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section** v.80 n.5 p.454–7, 1991.

SANGAL, R.B, SANGAL J.M. Obstructive Sleep Apnea and Abnormal P300 Latency Topography. **Clinical Electroencephalography**, v.28 n.1 p.16–25,1997.

SHI,Y, et al. Assessment of event-related evoked potentials and ChinaWechsler intelligence scale for cognitive dysfunction in children with obstructive sleep apnea. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology** 150:110901, 2021.

VAKULIN, A, et al. Auditory evoked potentials remain abnormal after CPAP treatment in patients with severe obstructive sleep apnoea. **Clinical Neurophysiology**, v.123 n.2 p.310–7, 2012.

XIN, Z, et al. The correlations of speech-evoked auditory brainstem responses and cognitive function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [Internet]. 2018. Available from: www.ijcem.com/