

# Potencial evocado auditivo P300 em adultos: valores de referência

Auditory evoked potential P300 in adults: reference values

Dayane Domeneghini Didoné<sup>1</sup>, Michele Vargas Garcia<sup>1</sup>, Sheila Jacques Oppitz<sup>1</sup>, Thalisson Francisco Finamôr da Silva<sup>1</sup>, Sinéia Neujahr dos Santos<sup>1</sup>, Rúbia Soares Bruno<sup>1</sup>, Valdete Alves Valentins dos Santos Filha<sup>1</sup>, Pedro Luis Cóser<sup>1,2</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Estabelecer valores de referência para a latência do potencial cognitivo P300 com estímulos *tone burst*. **Métodos:** Participaram do estudo 28 indivíduos entre 18 e 59 anos. O registro do P300 foi realizado no equipamento Masbe da marca Contronic. Os eletrodos foram fixados nas posições Fpz (eletrodo terra), Cz (eletrodo ativo), M1 e M2 (eletrodos referência). A intensidade foi de 80 dB NA. A frequência do estímulo frequente foi de 1.000Hz e a do estímulo raro de 2.000Hz. Os estímulos foram apresentados na forma binaural. **Resultados:** A média de idade dos indivíduos foi de 35 anos. A média de latência para P300 de 305ms. **Conclusão:** Usando o protocolo descrito, o valor máximo de latência aceitáveis para P300 foram de 362,5ms (305 + 2DP 28,75) na faixa etária do adulto de 18 a 59 anos.

**Descritores:** Potenciais evocados auditivos; Potencial evocado P300; Adulto

## ABSTRACT

**Objective:** To establish reference intervals for cognitive potential P300 latency using tone burst stimuli. **Methods:** This study involved 28 participants aged between 18 and 59 years. P300 recordings were performed using a two-channel device (*Masbe*, Contronic). Electrode placement was as follows: Fpz (ground electrode), Cz (active electrode), M1 and M2 (reference electrodes). Intensity corresponded to 80 dB HL and frequent and rare stimulus frequencies to 1,000Hz and 2,000Hz, respectively. Stimuli were delivered binaurally. **Results:** Mean age of participants was 35 years. Average P300 latency was 305ms. **Conclusion:** Maximum acceptable P300 latency values of 362.5ms

(305 + 2SD 28.75) were determined for adults aged 18 to 59 years using the protocol described.

**Keywords:** Evoked potentials, auditory; Event-related potentials, P300; Adult

## INTRODUÇÃO

Os potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL) podem ser utilizados na prática clínica como medida objetiva dos processos cognitivos, permitindo avaliar habilidades auditivas, como discriminação, memória, atenção e detecção dos estímulos. Tem sido visto como um dos mais promissores testes eletrofisiológicos para avaliar as disfunções e/ou alterações do sistema nervoso auditivo central (SNAC).

Os PEALL permitem avaliar o processamento da informação auditiva em função do tempo.<sup>(1)</sup> Possuem múltiplos sistemas geradores, envolvendo principalmente as vias auditivas tálamo-corticais e córtico-corticais, córtex auditivo primário e áreas corticais associativas,<sup>(2)</sup> refletindo, principalmente, a atividade do tálamo e córtex. Ocorre por uma superposição de todas as correntes elétricas do cérebro, o que torna difícil a identificação precisa dos geradores neurais. Esses são ativados simultaneamente, sendo que cada estrutura do SNAC é responsável por processar um aspecto específico do estímulo ou informação.<sup>(3)</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Clínica Cóser, Santa Maria, RS, Brasil.

Autor correspondente: Dayane Domeneghini Didoné – Universidade Federal de Santa Maria – Avenida Roraima, 1.000 – Camobi – CEP: 97105-970 – Santa Maria, RS, Brasil – Tel.: (55) 9950-5315  
E-mail: dayanedidone@yahoo.com.br

Data de submissão: 15/11/2015 – Data de aceite: 6/5/2016

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082016AO3586

Representados por uma série de ondas positivas e negativas,<sup>(4)</sup> alguns desses potenciais são sensíveis às características físicas do estímulo – potenciais exógenos (P1, N1, P2 e N2), enquanto outros servem para a medição de reconhecimento de processos cognitivos, de atenção e classificação – potencial endógeno (P300).<sup>(5)</sup>

O componente P300, também denominado potencial cognitivo, é um potencial positivo obtido por meio da identificação de um estímulo raro (*oddball paradigm*) em uma série de estímulos frequentes, sendo a maior onda positiva que ocorre após o complexo N1-P2<sup>(6,7)</sup> e que depende de habilidades como atenção, discriminação e memória, representando a atividade cortical.<sup>(8)</sup>

A latência do P300 é a variável mais utilizada em pesquisas científicas para inferir possíveis alterações do processamento auditivo. Porém, as limitações da aplicabilidade do P300 na prática clínica ainda se devem às variações dos valores normativos para o P300. Há escassez de estudos atuais com valores de normalidade.

Kraus et al.<sup>(9)</sup> estabeleceram valores entre 250 e 350ms para latência do P300 em indivíduos adultos. Outros estudiosos<sup>(5)</sup> descreveram uma faixa maior de latência para o P300, variando de 220 a 380ms. Tal variação de latência e a variabilidade dos protocolos talvez sejam os principais motivos pelo qual o P300 ainda não é utilizado rotineiramente na prática clínica. Apesar disso, o P300 tem sido um exame promissor, sendo aplicado de forma interdisciplinar em diversas áreas do conhecimento. Sua utilização como medida objetiva auxilia na detecção precoce dos distúrbios cognitivos e demências,<sup>(10)</sup> alterações emocionais,<sup>(11)</sup> na verificação dos implantes cocleares e próteses auditivas,<sup>(12)</sup> entre outros. Dessa forma, estudos adicionais são necessários para que os parâmetros de normalidade sejam mais precisos e a utilização do P300 se torne rotina na prática, auxiliando na identificação precoce de diversas alterações centrais.

## OBJETIVO

Estabelecer valores de referência para a latência do potencial cognitivo P300 com estímulos *tone burst*.

## MÉTODOS

Foram avaliados 28 sujeitos, sendo 15 do gênero masculino, com idades variando de 18 a 59 anos.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ter idade entre 18 e 60 anos, ter audição dentro dos padrões de normalidade, ausência de queixas auditivas, ausência de patologias de orelha média, não usar medicamentos contínuos, e estar apto para entender os procedimentos para realização do exame. Foram excluídos pacientes com perda auditiva e doenças crônicas.

Anteriormente à pesquisa dos potenciais corticais, foram realizadas inspeção visual do meato acústico externo, audiometria tonal liminar e imitanciometria.

A audiometria foi realizada em cabina acusticamente tratada com o audiômetro da marca Audiotest 330. Foram pesquisados os limiares de via aérea nas frequências de 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000 e 8.000Hz. A técnica utilizada foi descendente-ascendente. Foram considerados indivíduos normo-ouvintes aqueles que apresentaram média tritonal (500, 1.000 e 2.000Hz)  $\leq 25$  dB NA (decibel nível de audição).<sup>(13)</sup>

A imitanciometria foi realizada pelo analisador de orelha média AT 235 e tom de sonda de 226Hz, para pesquisa da curva timpanométrica e dos reflexos acústicos. Estes foram pesquisados nas frequências de 500 a 4.000Hz bilateralmente, no modo contralateral. Foram incluídos na amostra somente indivíduos com timpanograma tipo A e reflexos acústicos presentes.<sup>(14)</sup>

O registro dos PEALL foi realizado no equipamento Masbe da marca Contronic de dois canais. O exame foi realizado em uma sala silenciosa. Os indivíduos permaneceram em vigília e sentados em uma poltrona confortável.

Os eletrodos de superfície foram fixados com pasta eletrolítica (Ten20) e fita adesiva micropore na fronte (Fpz para eletrodo terra), no vértex craniano (Cz para eletrodo ativo) e em ambas as mastoídes das orelhas (eletrodos de referência: M1 para mastoide esquerda e M2 para mastoide direita), segundo o padrão do sistema internacional 10-20.<sup>(15)</sup> Foi garantida impedância elétrica intereletrodos  $\leq 5$  Kohms para dar início ao teste.

O paciente foi orientado a permanecer com os olhos abertos, evitar a movimentação ocular e prestar atenção aos estímulos diferentes (estímulo raro) que apareciam, aleatoriamente, em uma sequência de estímulos iguais (estímulo frequente). Cada participante foi orientado a contar mentalmente os estímulos raros. Os estímulos foram apresentados por meio de fones de inserção ER-3A, e a intensidade de apresentação dos estímulos foi de 80 dB NA.

A frequência do estímulo frequente foi *tone burst* de 1.000Hz com 50 ciclos de duração e 20% de *rise* e *decay time* com envelope trapezoidal, e a do estímulo raro foi *tone burst* de 2.000Hz com cem ciclos de duração com 20% de *rise* e *decay time* com envelope trapezoidal, apresentados em um paradigma do tipo raro-frequente (*oddball*), com probabilidade de 80 e 20% de aparecimento, respectivamente. Os estímulos foram apresentados na taxa de 0,8 pulsos por segundo (pps).

A pesquisa da onda P300 foi realizada de forma binaural, para que se evitasse o cansaço do indivíduo. Foi feita a pesquisa de, no mínimo, dois traçados (30 estímu-

los raros em cada), para cada paciente, a fim de se obter uma maior fidedignidade do exame e, por fim, os traçados foram somados para a aquisição de uma onda resultante. A atividade elétrica foi filtrada com filtro passa-alto de 01Hz e passa-baixo de 20Hz, e a janela de leitura foi de 1.000ms.

A latência do P300 foi marcada no maior pico, ou seja, no ponto de máxima amplitude da onda. O protocolo de pesquisa do P300 utilizado nesse estudo encontra-se descrito no quadro 1.

**Quadro 1.** Protocolo de pesquisa do P300

Estado do indivíduo avaliado	Alerta
Forma de contagem do estímulo raro	Mental
Posicionamento dos eletrodos	Eletrodo terra (Fpz), eletrodo ativo (Cz), eletrodos de referência (M1 e M2)
Impedância dos eletrodos	≤5 Kohms
Transdutor	Fone de inserção
Estimulação	Binaural
Intensidade dos estímulos	80 dB NA
Paradigma de apresentação	20% de estímulos raros 80% de estímulos frequentes
Total de estímulos	300
Estímulo frequente	1.000Hz
Estímulo raro	2.000Hz
Duração	50 ciclos para 1.000Hz 100 ciclos para 2.000HZ
Rise e decay time	20%
Envelope	Trapezoidal
Velocidade	0,8 pps (pulsos por segundo)
Filtros	Passa-alto: 0,1Hz Passa-baixo: 20Hz
Janela	1.000ms

Após o levantamento dos dados, os resultados foram dispostos em planilhas, utilizando o programa *Microsoft Excel* para posterior análise e comparação. O tratamento estatístico foi realizado por um profissional da área. Foram utilizados os testes Lilliefors e Shapiro-Wilk, para verificação da normalidade dos dados, e teste de Wilcoxon, para comparação das variáveis. Os resultados foram considerados significantes quando 5%  $p < 0,05$ , com intervalo de confiança de 95%.

Os procedimentos e avaliações foram realizados por meio de uma parceria de uma universidade e a Clínica Cóser.

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), concordando com os procedimentos realizados. Este trabalho foi aprovado e registrado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Santa Maria, em Santa Maria (RS), sob o número CAAE: 25933514.1.0000.5346, parecer 612.754.

## RESULTADOS

A média de idade dos participantes foi de aproximadamente 35 anos. Os valores de latência e amplitude de todas as variáveis estão descritos na tabela 1.

Para a latência do componente P300, não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os lados direito e esquerdo (Tabela 2).

**Tabela 1.** Valores de latência (ms) do P300

P300	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
OD	28	305,5257	305,7800	248,0800	359,0800	29,45203
OE	28	304,4814	307,1650	243,0300	346,4700	28,06774

OD: orelha direita; OE: orelha esquerda.

**Tabela 2.** Comparação dos valores de latência do P300 entre os lados direito e esquerdo na estimulação binaural

	n	Porcentagem	z	Valor de p*
P300 OD e P300 OE	23	47,82609	-0,000000	1,000000

\*Valor de p ( $p < 0,05$ ).

OD: orelha direita; OE: orelha esquerda; z: teste z.

## DISCUSSÃO

Atualmente, o P300 é visto como uma avaliação promissora para detectar alterações centrais. Apesar da utilização interdisciplinar do P300, sua utilização na prática clínica ainda é restrita, fato que pode ser considerado pelas variações de tal exame, incluindo a variável latência.

Sabe-se que os PEALL dependem da maturação das estruturas periféricas e centrais, devendo ser considerados na interpretação dos resultados,<sup>(16)</sup> já que a amplitude das respostas depende da magnitude das sinapses que ocorrem no córtex cerebral.<sup>(17)</sup> Crianças a partir de 5 ou 7 anos já apresentam respostas do potencial cognitivo-P300, porém com amplitudes reduzidas e latências aumentadas, atingindo sua maturidade por volta da adolescência.<sup>(5,18)</sup> Steinschneider et al.<sup>(19)</sup> afirmam que os valores dos potenciais corticais entre os 14 e 16 anos já podem ser comparados com indivíduos adultos. Nesse estudo, foram avaliados indivíduos a partir de 18 anos, garantindo a maturação do sistema nervoso central.

Referente à latência do P300 deste estudo observaram-se valores próximos à 305ms. Devido ao fato de essa pesquisa não ter encontrado diferenças entre orelha direita e esquerda, os dados devem ser agrupados, e os valores, correlacionados com outros estudos semelhantes, considerando o desvio padrão, ou seja, valores de outros estudos que ficam dentro do desvio padrão desta pesquisa devem ser classificados como concordantes com este estudo.

A amplitude do P300 não foi medida, pois é um parâmetro de pouca utilização clínica neste exame. Existe

grande variabilidade nos estudos, inclusive nos grupos controles das pesquisas,<sup>(20)</sup> já que valores de 1,7 a 20uV podem ser encontrados.<sup>(21)</sup> Alguns estudos não caracterizam a amplitude como parâmetro importante na análise dos dados.<sup>(22,23)</sup>

Em relação ao P300, pode-se observar média de latência de 305ms. Nossos resultados concordam com outro estudo,<sup>(24)</sup> no qual os autores avaliaram indivíduos dos 18 aos 53 anos, obtendo valores de latência do P300 de 298,1ms. Os valores da presente pesquisa também corroboram outras pesquisas,<sup>(4,25,26)</sup> nas quais foram obtidos valores médios de 313,86, 320 e 298ms, respectivamente, para o P300. Os valores da latência do P300 do presente estudo, por outro lado, discordam de pesquisa,<sup>(27)</sup> na qual a latência do P300 foi de aproximadamente 341ms registrados na posição Cz e também de outro estudo<sup>(20)</sup> em que a latência do P300 ficou próxima de 352,2ms (esses últimos estudos avaliaram indivíduos entre 7 e 34 anos, idade na qual ainda ocorrem variações de latência por conta, do processo maturacional).

Os valores mínimos e máximos do P300 obtidos nesse estudo (243,03 e 359,08ms) concordam parcialmente com pesquisa,<sup>(24)</sup> segundo a qual as latências variam de 246 a 361ms. No entanto, discordam de trabalho<sup>(28)</sup> em que a maioria dos participantes apresentou latência entre 220 e 380ms. Nossos resultados se aproximam das variações do P300 descritas pela literatura internacional (entre 250 e 350ms),<sup>(9)</sup> sendo o valor mínimo com maior semelhança. McPherson<sup>(5)</sup> refere que a latência máxima do P300 pode chegar a 380ms – valor não encontrado na presente pesquisa.

Tais variações de latência encontradas nos diferentes estudos podem ser justificadas por determinados fatores, como diferentes equipamentos, atenção do paciente, idade, hora do dia em que o exame foi realizado, forma de contagem do estímulo, entre outros.<sup>(28)</sup> Além disso, Frizzo et al.<sup>(29)</sup> destacam a grande variabilidade na obtenção e captação dos potenciais corticais devido à inexistência de um senso comum e pouca utilização desse exame na prática clínica entre os profissionais. Fatores como disposição dos eletrodos em Cz ou Fz, e questões fisiológicas do indivíduo são alguns exemplos de interferência na captação dos potenciais corticais. Além disso, a subjetividade envolvida na identificação e marcação do P300 também contribui para a variabilidade encontrada na literatura.<sup>(6)</sup>

Poucos estudos atuais foram encontrados apresentando valores normativos para o P300,<sup>(26,30)</sup> o que justifica a contribuição científica desse estudo. A presente pesquisa auxilia o clínico de diversas áreas na interpretação dos resultados, considerando os mesmos parâmetros utilizados. Sugere-se que mais estudos, incluindo meta-análises, sejam utilizados para obter, com maior

precisão, os valores do P300, auxiliando, com base em evidências científicas, a identificação precoce das alterações auditivas centrais.

## CONCLUSÃO

Utilizando o protocolo descrito, o valor médio de latência do P300 foi de 305ms, sendo 247,5ms e 362,5ms o mínimo e máximo de latência aceitáveis (média±2 desvio padrão).

## REFERÊNCIAS

1. Reis AC, Frizzo CF. Potencial evocado auditivo cognitivo. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo AC, Scharlach RC, Anastasio AR. Tratado de audiologia. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p. 140.
2. Ventura LM, Costa Filho AO, Alvarenga KF. Maturação do sistema auditivo central em crianças ouvintes normais. *Pró-Fono Rev Atual Cient.* 2009;21(2):101-6.
3. Munhoz MS, Silva ML, Ganança MM, Caovila HH, Frazza MM. Respostas auditivas de longa latência. In: Munhoz MS, Caovilla HH, Silva ML, Ganança MM, editores. *Audiologia clínica.* São Paulo: Atheneu; 2000. p. 284.
4. Massa CG, Rabelo CM, Matas CG, Schochat E, Sameli AG. P300 com estímulo verbal e não verbal em adultos normo-ouvintes. *Braz J Otorrinolaryngol.* 2011;77(6):686-90.
5. McPherson DL. Late potentials of the auditory system. San Diego: Singular Publishing Group; 1996.
6. Junqueira CA, Colafermina JF. Investigação da estabilidade inter e intra-examinador na identificação do P300 auditivo: análise de erros. *Rev Bras Otorrinolaryngol.* 2002;68(4):468-78.
7. Cóser MJ, Cioquetta E, Pedroso FS, Cóser PL. Potenciais auditivos evocados corticais em idosos com queixa de dificuldade de compreensão da fala. *Arq Int Otorrinolaryngol.* 2007;11(4):396-401.
8. Karniski W, Blair RC. Topographical and temporal stability of the P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989;72(5):373-83.
9. Kraus N, McGee T. Auditory event-related potentials. In: Kat J. *Hand book of clinical audiology.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1994. p. 406-26.
10. Chen L, Zhou Y, Liu L, Zhang X, Zhang H, Liu S. Cortical event-related potentials in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Sci.* 2015;359(1-2):88-93.
11. Delle-Vigne D, Kornreich C, Verbanck P, Campanella S. The P300 component wave reveals differences in subclinical anxious-depressive states during bimodal oddball tasks: an effect of stimulus congruence. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(11):2108-23.
12. Han JH, Zhang F, Kadis DS, Houston LM, Samy RN, Smith ML, et al. Auditory cortical activity to different voice onset times in cochlear implant users. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(2):1603-17.
13. Momensohn-Santos TM, Russo ICP, Brunetto-Borgianni LM. Interpretação dos resultados da avaliação audiológica. In: Momensohn-Santos TM, Russo IC. *Prática da audiologia clínica.* 6 ed. São Paulo: Cortez; 2007. p. 291-310.
14. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol.* 1970;92(4):311-24.
15. Jasper HH. Appendix to report to committee on clinical examination in EEG: the ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1958;10:371-5.
16. Polich J. P300 in clinical applications: meaning, method and measurement. *Am J EEG Technol.* 1991;31(3):201-31.
17. Vaughan Jr HG, Kurtzberg D. Electrophysiologic indices of human brain maturation and cognitive development. In: Gunnar MR, Nelson CA. *Minnesota symposia on child psychology.* Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1992. p. 1-36.

18. Musiek FE. Probing brain function with acoustic stimuli. *ASHA*. 1989;31(8): 100-6,55. Review.
19. Steinschneider M, Kurtzberg D, Vaughan HG. Event-related potentials developmental neuropsychology. In: Boller F, Grafman J, editors. *Handbook of neuropsychology*. New York: Elsevier Science Publishers; 1992. v. 6. p. 239-99.
20. Borja A, Ponde M. P300: avaliação do potencial evocado cognitivo em crianças com e sem TDAH. *Cien Méd Biol*. 2009;8(2):198-205.
21. Reis AC, Lório MC. P300 em sujeitos com perda auditiva. *Pró-Fono Rev Atual Cient*. 2007;19(1):113-22.
22. Visioli-Melo JF, Rotta NT. Avaliação pelo P300 de crianças com e sem epilepsia e rendimento escolar. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2B):476-84.
23. Schochat E, Scheuer CI, Andrade ER. ABR and auditory P300 findings in children with ADHD. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3B):742-7.
24. Crippa BL, Aita AD, Ferreira MI. Padronização das respostas eletrofisiológicas para o P300 em adultos normouvintes. *Distúrb Comum*. 2011;23(3):325-33.
25. Massa CG, Rabelo CM, Moreira RR, Matas CG, Schochat E, Samelli AG. P300 em trabalhadores expostos a ruído ocupacional. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012; 78(6):107-12.
26. Oppitz SJ, Didoné, DD, da Silva DD, Gois M, Folgearnini J, Ferreira GC, et al. Long-latency auditory evoked potentials with verbal and nonverbal stimuli. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(6):647-52.
27. Duarte JL, Alvarenga KF, Banhara MR, Mello AD, Sás RM, Costa-Filho OA. Potencial evocado auditivo de longa latência-P300 em indivíduos normais: valor do registro simultâneo em Fz e Cz. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(2): 231-6.
28. Machado CS, Carvalho AC, Silva PL. Caracterização da normalidade do P300 em adultos jovens. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2009;14(1):83-90.
29. Frizzo AC, Alves RP, Colafêmina JF. Potenciais auditivos de longa latência: um estudo comparativo entre hemisférios cerebrais. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2001;65(5):618-25.
30. Didoné DD, Oppitz SJ, Folgearnini J, Biaggio EP, Garcia MV. Auditory Evoked Potentials with Different Speech Stimuli: a Comparison and Standardization of Values. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(2):99-104.