

P300 latency and amplitude in Alzheimer's disease: a systematic review

Latência e amplitude do P300 auditivo na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática

Renata Valle Pedroso¹, Francisco J. Fraga², Danilla Icassatti Corazza³, Carla Andrezza Almeida Andreatto⁴,
Flávia Gomes de Melo Coelho³, José Luiz Riani Costa⁵, Ruth Ferreira Santos-Galduróz⁶

Keywords:

aging,
alzheimer disease,
cognition,
event-related
potentials,
p300.

Palavras-chave:

cognição,
doença de alzheimer,
envelhecimento,
potencial evocado
p300.

Abstract

The P300 plays a key role as a method for monitoring and evaluating dementia, including Alzheimer's disease. **Objective:** The goal of this study was to search for articles which analyzed P300 latency and amplitude values in Alzheimer's disease. **Methods:** We searched in the following databases: Web of Science, Pub Med, Psyc Info, Medline, Biological Abstracts and Scielo using the following keywords: speed of information processing, processing speed, information processing, aged, older, elderly, older people, alzheimer dementia, alzheimer disease, Alzheimer and cross-references of selected articles. **Results:** We found eight studies matching the inclusion criteria. These studies showed that there is a consensus on a P300 latency increase of elderly patients with Alzheimer's disease compared with subjects without the disease. However, it appears that, with respect to the P300 amplitude, there is still no consensus; however, it may be related to different methodological variables adopted in the reviewed studies. **Conclusion:** There is a need to standardize the variables involved in P300 measurement for senior citizens with Alzheimer's disease in order to be able to compare P300 latency and amplitude values for this population.

Resumo

O P300 desempenha um papel fundamental como método de avaliação e monitoramento das demências, entre elas a doença de Alzheimer. **Objetivo:** Realizar uma busca por artigos que analisaram os valores de latência e amplitude de P300 na doença de Alzheimer. **Métodos:** Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: Web of Science, PubMed/Medline, Psyc Info, Biological Abstracts e Scielo. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: speed of information processing, speed of processing, information processing, aged, older, elderly, older people, alzheimer dementia, alzheimer disease, Alzheimer, além de referências cruzadas dos artigos selecionados. **Resultados:** Foram encontrados oito estudos que preencheram os critérios de inclusão adotados para o presente trabalho. Estes estudos mostraram que existe um consenso em relação ao aumento da latência de P300 de idosos com doença de Alzheimer quando comparados com idosos sem a doença. Porém, verifica-se que, com relação à amplitude de P300, ainda não há um consenso, mas, isso pode estar relacionado às diferentes variáveis metodológicas adotadas nos estudos revisados. **Conclusão:** Há necessidade de se padronizar as variáveis envolvidas no método de avaliação do P300 para idosos com doença de Alzheimer, para que seja possível comparar os valores de latência e amplitude de P300 dessa população.

¹ Graduação em Licenciatura em Educação Física pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) (Mestranda em Ciências da Motricidade Humana pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho").

² Doutorado pelo Instituto Tecnológico de Aeronáutica (ITA) (Prof. Adjunto III da Universidade Federal do ABC (UFABC)).

³ Mestre em Ciências da Motricidade Humana pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) (Doutoranda do Programa de Ciências da Motricidade Humana pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP)).

⁴ Graduação em Psicologia pela Uniararas (Mestranda do Programa de Ciências da Motricidade pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP)).

⁵ Doutorado em Saúde Coletiva pela UNICAMP (Professor Assistente Doutor da Universidade Estadual Paulista - UNESP).

⁶ Doutorado em Psicobiologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) (Profª. Adjunta III da Universidade Federal do ABC).

Instituto de Biociências, UNESP - Univ Estadual Paulista, Campus de Rio Claro, Departamento de Educação Física, Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento (LAFE), Rio Claro - SP, Brasil.
Endereço para correspondência: Francisco J. Fraga. UNESP - Univ. Estadual Paulista. Campus de Rio Claro. Av. 24 A, 1515. Bela Vista. Rio Claro - SP. Brasil. CEP: 13506-900.

Email: geanm2011@gmail.com

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 21 de junho de 2011. cod. 8640.

Artigo aceito em 21 de fevereiro de 2012.

INTRODUÇÃO

Os potenciais auditivos evocados relacionados a eventos, também conhecidos como respostas evocadas cognitivas, especialmente o P300, desempenham um papel fundamental como método de avaliação e monitoramento das demências, entre elas a doença de Alzheimer (DA)¹⁻⁴.

O P300 auditivo é caracterizado por uma onda de grande amplitude, que é gerada pela expectativa da discriminação de (em atenção a) um estímulo chamado raro (alvo), em contraposição a um estímulo frequente (padrão), e surge aproximadamente a 300 ms após o início do estímulo, podendo variar a mais de 400 ms, conforme a idade e/ou presença de demências⁵.

Este é um instrumento importante que avalia tempo de processamento de informação^{6,7}. Em geral, estudos anteriores reportaram aumento da latência e diminuição da amplitude de P300 em pacientes com DA quando comparados com jovens, idosos ou até mesmo com comprometimento cognitivo leve^{2,8-11}. Porém, alguns desses estudos deixam lacunas com relação à verificação de possíveis comprometimentos auditivos que poderiam interferir nos resultados, bem como a confirmação do diagnóstico clínico de DA pelos critérios oficiais de órgãos internacionais (CID, DSM, NINCDS/ADRDA), visto que muitos dos estudos são bastante antigos.

Alguns trabalhos foram mais a fundo e investigaram as possíveis ligações entre a doença de Alzheimer e o menor desempenho (i.e., maior latência) no exame P300, e os resultados encontrados mostram forte ligação entre eles, tais como: (1) O P300 está relacionado com outras variáveis cognitivas que também se encontram prejudicadas na doença de Alzheimer, como a memória e a atenção¹²⁻¹⁴ (2) Áreas cerebrais, como o córtex centro-parietal, córtex frontal e o hipocampo, que são os geradores da onda P300, são estruturas geralmente afetadas em pacientes com DA^{4,15-17}; (3) O sistema colinérgico, quando afetado, aumenta a latência de P300, sendo que a DA apresenta comprometimento nesta variável^{2,18,19}.

Desta forma, destaca-se aqui a importância de se revisar artigos científicos que verificaram a relação entre P300 e doença de Alzheimer, já que variáveis, como latência e amplitude de P300, principalmente a primeira, podem fornecer informações valiosas referentes ao processamento de informação, que se encontra prejudicado na DA. Diante dessa realidade, o objetivo deste estudo foi analisar os valores de latência e amplitude do P300 auditivo em idosos com DA, em estudos da literatura, por meio de busca em bases de dados e, posteriormente, por referências cruzadas dos artigos selecionados como resultado dessa busca.

Este trabalho poderá dar suporte aos profissionais da área da saúde e sugere uma reflexão a respeito das variáveis envolvidas no método de avaliação do P300 que vem sendo utilizado nos estudos com idosos com doença de Alzheimer, sendo esta uma população que apresenta estado cognitivo prejudicado, com dificuldades de atenção e compreensão de tarefas.

MÉTODOS

O processo metodológico deste estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura, orientada pela busca bibliográfica nas seguintes bases de dados: *Web of Science*, *Scopus*, *PsycINFO*, *PubMed/Medline*, *Biological Abstracts* e *Scielo*. Estas bases foram escolhidas por abordarem especificamente assuntos que envolvessem a área da saúde. Os operadores booleanos e as palavras-chave utilizados foram: (P300 OR *electrophysiological* OR *evoked auditory cognitive potentials* OR *evoked potential* OR *auditory evoked potentials*) AND (Alzheimer dementia OR *alzheimer disease* OR *Alzheimer*) NOT (*visual*). Não houve restrição para a data de publicação dos artigos. Além da busca nas bases de dados, foi realizada também uma busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados.

A busca dos artigos iniciou-se em abril de 2011, sendo adotados os seguintes critérios de inclusão: (1) Diagnóstico da doença de Alzheimer segundo os critérios oficiais de órgãos internacionais (CID, DSM, NINCDS/ADRDA); (2) Amostra constituída por indivíduos que não apresentavam comprometimento auditivo; (3) Obtenção de P300 de natureza auditiva; (4) Estudos publicados em língua inglesa e portuguesa; (5) Artigos controlados com idosos cognitivamente preservados. Aqueles artigos que não atenderam a esses critérios de inclusão foram excluídos desta revisão.

RESULTADOS

A busca bibliográfica resultou em 744 artigos. Em uma primeira filtragem, pela leitura do título verificou-se que 581 artigos não se relacionavam com o tema proposto, restando 163 artigos. Dos artigos excluídos, 146 não avaliavam pacientes com DA, 277 não se tratavam de P300, 25 verificaram efeito de substâncias, 15 eram estudos com animais e 118 não estavam relacionados nem com P300 e nem com DA.

Na segunda filtragem, por meio da leitura do resumo dos artigos, observou-se que 108 artigos não se relacionavam ao tema, restando, assim, 55 artigos para serem lidos na íntegra. Dos artigos excluídos, três eram de revisão, 24 não avaliavam pacientes com DA, 47 não tratavam de P300, 15 não tratavam de P300 auditivo, dois não eram estudos controlados e 17 não verificavam a relação entre P300 e doença de Alzheimer.

Por meio da última filtragem, pela leitura dos artigos na íntegra, foram selecionados oito artigos que se enquadravam no estudo. Os artigos excluídos nessa fase final não se enquadravam aos critérios de inclusão do estudo: 19 não avaliavam o P300 auditivo, 13 não excluíram comprometimento auditivo, 10 não tinham diagnóstico de DA de acordo com órgãos internacionais, cinco artigos estavam em outros idiomas que não inglês e português.

A seguir, a descrição dos oito estudos selecionados nesta revisão sistemática:

1. O estudo de Caravaglios et al.²⁰ avaliou a latência de P300 de 21 idosos com DA e 16 idosos saudáveis como grupo controle. Houve diferenças significativas entre os

grupos, de forma que o grupo com DA apresentou maior latência nos pontos dos eletrodos Pz, Fz e Cz do que o grupo controle. Não houve análise da amplitude de P300.

2. O'Mahony et al.²¹ também encontraram diferença significativa na latência de P300 quando compararam 18 idosos com DA (440,6 ± 65,2 ms) e 20 idosos controles (336,4 ± 36,8 ms). Não houve análise da amplitude de P300.

3. Lai et al.²² avaliaram a latência e amplitude de P300 em Pz de três grupos diferentes: Grupo com DA (n = 20), grupo com declínio cognitivo leve (n = 18), e grupo controle (n = 14). Além do P300, ainda aplicaram alguns questionários neuropsicológicos para avaliação da atenção, memória recente, linguagem. Houve diferença significativa na latência de P300 em Pz entre os grupos, de forma que grupo DA apresentou maior latência que o grupo com comprometimento cognitivo, que foi maior que o grupo controle. Não houve diferença significativa na latência em Fz e Cz. Também não houve diferença na amplitude de P300 entre os três grupos.

4. Yamaguchi et al.²³ compararam a latência e amplitude de P300 entre o grupo com DA (n = 16), grupo com demência vascular (DV) (n = 16) e grupo controle (n = 14) e utilizaram o paradigma de três tipos de estímulos para avaliação do P300: além dos estímulos frequentes e raros, foram adicionados estímulos distratores (retirados de filmes infantis).

Comparação de latência e amplitude de P300 para sons raros: Os grupos DA e DV apresentaram maior latência quando comparados com o grupo controle; porém, não houve diferença entre os grupos com demência. Houve diferença significativa na amplitude de P300, de forma que os grupos DA e DV apresentaram menor amplitude quando comparados com o grupo controle; porém, não houve diferença entre os grupos com demência.

Comparação de latência e amplitude de P300 para sons distratores: houve diferença significativa na latência de P300 de forma que o grupo DV foi significativamente maior que DA e controle. O grupo DA não apresentou diferença significativa com grupo controle. Houve diferença significativa também na amplitude de P300, na qual o grupo DV foi significativamente menor que DA e controle. O grupo DA não apresentou diferença significativa com grupo controle.

5. Golob & Starr¹⁰ compararam 10 idosos com DA e 12 idosos controles na latência e amplitude de P300. Houve diferença significativa na latência de P300 em Cz entre os grupos, de forma que grupo DA foi maior que grupo controle. Não houve diferença na amplitude de P300.

6. Bennys et al.²⁴ compararam P300 de 30 idosos com DA, 20 idosos com comprometimento cognitivo leve e 10 idosos controles. Além disso, foram aplicados os seguintes testes neuropsiquiátricos: Mini-Exame do Estado Mental, *Grober-Buscke*, *Trail Making Test*, Bateria de Avaliação Frontal. Apesar do artigo não apresentar os valores exatos referentes ao P300, os autores mostraram diferenças significativas na latência de P300 entre os três grupos, de forma que grupo DA foi maior que grupo com comprometimento cognitivo leve, que foi maior que grupo controle. Houve

diferença significativa também na amplitude de P300, na qual o grupo DA apresentou menor amplitude que o grupo com comprometimento cognitivo leve e o grupo controle. Não houve diferença entre grupo controle e comprometimento cognitivo leve para a variável amplitude.

Os próximos dois artigos verificaram os subcomponentes do P300, chamados de P3a e P3b. O P3a está relacionado à resposta passiva (inconsciente) a um estímulo raro ou novo, ou seja, à resposta não relacionada com a atenção. Já o P3b está relacionado à tarefa de detecção consciente do estímulo raro, o que requer muito mais da atenção e memória de trabalho⁷. P3b é o que chamamos de P300 nos outros estudos; portanto, serão analisados, principalmente, os valores referentes ao P3b²⁵.

7. Juckel et al.²⁶ avaliaram P3a e P3b do grupo DA (n = 18) e grupo controle (n = 18). Grupo DA apresentou maior latência de P3a do que o grupo controle, mas não apresentou diferenças na amplitude do mesmo. Não houve diferença significativa entre os grupos na latência de P3b; porém, observou-se diferença na amplitude de P3b, de forma que o grupo DA obteve menor resultado que o grupo controle.

8. Frodl et al.³ compararam os subcomponentes P3a e P3b de três grupos: Grupo com DA, grupo com comprometimento cognitivo leve e grupo de idosos controles. Além dessas análises, também se aplicaram testes como Fluência Verbal, Teste de Nomeação de Boston, Teste de Recordação Livre de Palavras, Praxia Construtiva, e Teste de Reconhecimento de Palavras.

A latência de P3a foi significativamente maior no grupo DA quando comparado com o grupo controle. A amplitude de P3b foi significativamente menor no grupo DA quando comparado com o grupo controle. Não houve diferenças nos subcomponentes avaliados quando comparados os grupos DA e comprometimento cognitivo leve.

Para explorar ainda mais os dados, os autores também fizeram uma análise, na qual se dividiu os indivíduos com DA em dois grupos: leve e moderado, e fizeram uma nova comparação com o grupo com comprometimento cognitivo leve. Os resultados mostraram que a amplitude de P3b foi significativamente maior no grupo com comprometimento cognitivo leve quando comparado com idosos com DA leve e moderado.

O Quadro 1 apresenta as características do método de avaliação do P300 dos estudos revisados e o Quadro 2 apresenta os resultados de latência e amplitude de P300 dos mesmo estudos.

DISCUSSÃO

Ao analisar os oito artigos incluídos neste estudo, verificamos que quatro deles compararam possíveis diferenças no P300 de idosos com DA e idosos controles. Três artigos fizeram esta comparação entre DA, idosos com declínio cognitivo leve e idosos controles. E um único estudo comparou P300 de idosos com DA, demência vascular e idosos controles.

Quadro 1. Características do método de avaliação do P300 em idosos com doença de Alzheimer utilizado nos estudos revisados.

Artigo	Nº	Eletrodos	Estímulo	Probabilidade	Duração Est.	Intervalo Est.	Total Est.	Tarefa	Instrumento	dB
Caravaglios et al., 2008	1	Fz, Cz e Pz	Padrão = 1000 Hz Alvo = 2000 Hz	Padrão: 80% Alvo: 20%	60 ms	3,5 a 5,5 s	1024	Apertar botão com a mão dominante	Fones de ouvido	75
Mahony et al., 1996	2	Fz, Cz e Pz	Padrão = 1000 Hz Alvo = 2000Hz	Padrão: 80% Alvo: 15%	50 ms	-----	-----	Levantar dedo indicador direito	Fones de ouvido	60
Lai et al., 2010	3	Fz, Cz e Pz	Padrão = 1000 Hz Alvo = 2000Hz	Padrão: 84,62% Alvo: 15,38%	50 ms	1 a 2 s	325	Apertar botão com polegar direito	Fones de ouvido	80
Yamaguchi et al., 2000	4	Cz e Pz	Padrão = 1000 Hz Alvo = 2000 Hz Sons Ambiente	Padrão: 65% Alvo: 20% Sons Ambiente: 15%	Padrão e alvo: 100 ms Sons Ambiente: 200 ms	1 a 1,3 s	400	Apertar botão	Fones de ouvido	60*
Golob & Star, 2000	5	Fz Cz Pz C3 C4 T3 T4	Padrão = 1000 Hz Alvo = 2000 Hz	Padrão: 80% Alvo: 20%	100 ms	-----	300	Apertar botão com mão dominante	Alto falante a 0,75 metros	70
Bennys et al., 2007	6	Fz, Cz e Pz	Padrão = 1000 Hz Alvo = 2000 Hz	Padrão: 80% Alvo: 20%	100 ms	1125 ms	150	Contagem mental	Fones de ouvido	60
Juckel et al., 2008	7	32 canais	Padrão = 500 Hz Alvo = 1000 Hz	Padrão: 80% Alvo: 20%	40 ms	1,5 s	500	Apertar botão	Fones de ouvido	-----
Frodl et al., 2002	8	29 canais	Padrão = 500 Hz Alvo = 1000 Hz	Padrão: 80% Alvo: 20%	40 ms	-----	500	Apertar botão com a mão dominante	Fones de ouvido	80

* 60 dBs acima do limiar de cada indivíduo; ms: milissegundos; s: segundos; μ V: microvolt; Hz: Hertz.

Todos os artigos inseridos nesta revisão encontraram diferenças significativas na latência de P300 de idosos com DA e idosos controles. Analisando apenas os valores médios de latência destes estudos, podemos observar que o grupo com DA variou entre 358 ms²⁴ e 458 ms²⁰, apontando uma margem de 100 ms entre o menor e maior valor encontrados nos estudos. Indivíduos jovens tendem a apresentar latência de P300 em torno de 300 ms²⁷, sendo assim, 100 ms é um tempo de variação de processamento de informação bastante grande, já que este representa um terço do tempo de processamento de informação de jovens.

Os estudos mostraram menor variação entre os valores médios de latência de P300 entre os idosos controles, já que variou entre 325 ms²⁶ e 391 ms²⁰.

Talvez a grande variação de latência de P300 em idosos com DA encontrada nos estudos se deva ao fato dos mesmos inserirem em sua amostra pacientes em diversos estágios de demência. O estudo O'Mahony et al.²¹ avaliou pacientes com DA nos estágios leve e moderado da do-

ença e, apesar de não apresentar a média de pontos no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), os valores de cada sujeito variaram de 9 pontos (comprometimento grave, de acordo com Folstein et al.²⁸) a 27 pontos (comprometimento questionável a leve, de acordo com Folstein et al.²⁸), o que mostra que os pacientes se apresentam em níveis de comprometimento diversos^{29,30}. Sendo assim, há necessidade de mais estudos que verifiquem valores de latência de P300 em pacientes com DA nos diferentes estágios da doença.

Os valores médios de amplitude de P300 foram avaliados em apenas seis dos oito estudos revisados, e apenas quatro encontraram diferenças significativas entre DA e idosos controles^{3,23,24,26}, apontando que a amplitude de P300 pode não ser um grande diferenciador entre idosos cognitivamente preservados e idosos com DA. Alguns estudos mostram que a amplitude de P300 está ligada à atenção e amplitudes reduzidas estariam, então, associadas ao baixo nível atencional³¹; portanto, talvez as variáveis envolvidas no método de avaliação do P300 que foram utilizadas no estudo possam ter interferido nos resultados.

Quadro 2. Valores de latência e amplitude de P300 na doença de Alzheimer.

Artigo	Nº	Caracterização	Latência (ms)	Amplitude (µV)
Caravaglios et al., 2008	1	DA: n = 21 (média idade: 74,9 ± 7,4 anos)	Em Fz: DA = 448,5 GC = 390,2	-----
		CONTROLE: n = 16 (média idade: 74,0 ± 8,7 anos)	Em Pz: DA = 462,0 GC = 387,7	-----
Mahony et al., 1996	2	DA: n = 18 (média idade: 74,5 ± 4,3 anos)	DA = 440,6 ± 65,2	-----
		CONTROLE: n = 20 (média idade: 72,7 ± 4,7 anos)	GC = 336,4 ± 36,8	-----
Lai et al., 2010	3	DA: n = 20 (média idade: 71,04 ± 6,52 anos)	Em Pz: DA = 443,72 ± 2,81	-----
		MCI: n = 18 (idade média: 68,00 ± 8,70 anos)	MCI = 418,78 ± 40,14	-----
Yamaguchi et al., 2000	4	CONTROLE: n = 14 (média idade: 64,79 ± 7,75 anos)	GC = 390,14 ± 27,23	
		DA: n = 16 (média idade: 68,5 ± 8,0 anos)	DA = 454,3 ± 86,7	DA = 45,8 ± 4,3
		DV: n = 16 (média idade: 68,9 ± 7,3 anos)	DV = 462,8 ± 89,5	DV = 4,8 ± 3,2
		CONTROLE: n = 16 (média idade: 69,6 ± 9,3 anos)	GC = 361,7 ± 47,0	GC = 8,5 ± 4,0
Golob & Star, 2000	5	DA: n = 10 (média idade: 72,0 ± 3,1 anos)	Em Cz: DA = 383,4	Em Cz: DA = 3,7
		CONTROLE: n = 12 (média idade: 66,3 ± 1,6 anos)	GC = 333,9	GC = 6,4
Bennys et al., 2007	6	DA: n = 30 (média idade: 70,9 ± 6,8 anos)	DA > MCI > GC	DA < MCI e GC
		MCI: n = 20 (média idade: 64,4 ± 7,6 anos)	Não apresenta valores	Não apresenta valores
		CONTROLE: n = 10 (média idade: 61,6 ± 6,4 anos)		
		DA: n = 18 (média idade: 66,7,9 ± 10,2 anos)	Latência P3a: DA = 358,6 ± 41,6	Amp. P3a: DA = 2,6 ± 2,1
Juckel et al., 2008	7	CONTROLE: n = 16 (média idade: 63,8 ± 11,1 anos)	GC = 325,9 ± 34,7	GC = 3,4 ± 2,9
			Latência P3b: DA = 339,4 ± 34,5	Amp. P3b: DA = 3,6 ± 2,1
			GC = 353,6 ± 28,8	GC = 5,7 ± 2,3
			DA: n = 30 (média idade: 69,9 ± 10,3 anos)	Latência P3a: DA = 369 ± 59
Frodl et al., 2002	8	MCI: n = 26 (média idade: 66,2 ± 11,3 anos)	MCI: 352 ± 37	MCI: 2,7 ± 1,8
			GC = 327 ± 42	GC = 3,2 ± 2,5
		CONTROLE: n = 26 (média idade: 64,9 ± 10,9 anos)	Latência P3b: DA = 362 ± 37	Amp. P3b: DA = 3,3 ± 1,9
			MCI: 352 ± 37	MCI: 5,2 ± 2,1
			GC = 349 ± 32	GC = 5,3 ± 2,3

DA: Doença de Alzheimer; DV: Demência vascular; MCI: Declínio Cognitivo Leve; GC: Grupo Controle; ms: milissegundos; µV: microvolt.

A metodologia de avaliação do P300 é comum a todos os estudos; porém, as variáveis adotadas em cada um deles diferem bastante, principalmente no que diz respeito à intensidade, duração e tipo de estímulo acústico, intervalo entre os estímulos e até mesmo a tarefa que devem realizar ao perceber o estímulo. Sendo assim, fica

clara a importância de se discutir essas variáveis, já que essa heterogeneidade traz uma dificuldade de comparação de valores entre artigos.

A frequência dos estímulos é uma das variáveis que não se diversificou tanto nos estudos, pois existe uma ampla gama de trabalhos na literatura que sugere a utilização de

1000 Hz para estímulos auditivos padrão e 2000 Hz para estímulos auditivos raros³²⁻³⁶. Porém, os estudos Juckel et al.²⁶ e Frodl et al.³ utilizaram um mesmo protocolo, do qual adotaram-se as frequências 500 Hz e 1000 Hz para estímulos frequente e raro, respectivamente. É preciso certo cuidado ao utilizar sinais de menor frequência, pois há evidências de que a amplitude do P300 é reduzida e sua latência aumentada quando são utilizados como estímulos sons de baixa frequência em comparação com o uso de sons de frequência mais elevada³⁷.

O número total de estímulos variou entre 150²⁴ e 1024²⁰. Para tal variável, ainda não existe um consenso a respeito do número ideal de estímulos para a realização da tarefa. No entanto, quando o número de repetições excede uma centena, foram observados efeitos de habituação e fadiga que provocam alterações aparentes na resposta P300³⁸. Sendo assim, tendo em vista que pacientes com doença de Alzheimer apresentam déficits de atenção e outros comprometimentos cognitivos, sugere-se que seja adotado o menor número de estímulos possível que não comprometa os resultados do estudo.

O intervalo entre os estímulos variou entre 1 segundo^{22,23} e 5,5 segundos²⁰. Dentre os fatores que influenciam a habituação (i.e., o sujeito se acostuma até mesmo com o estímulo raro) no teste P300, estão o intervalo entre estímulos, o intervalo entre estímulos-alvo (raros) e o intervalo entre blocos de estímulos. Maiores amplitudes de P300 e menor habituação estão associadas com maiores valores para todos estes parâmetros temporais³⁹.

A intensidade do estímulo variou entre 60 a 80 dB. De acordo com Spirduso⁴⁰, a intensidade do estímulo é um dos fatores que interfere na velocidade de processamento de informação. Papanicolau et al.⁴¹ confirmaram, em seu estudo, que o P300 pode variar de acordo com a intensidade do estímulo: observou-se uma alteração na latência de P300 quando adultos jovens foram submetidos a dois estímulos com intensidades diferentes.

A maioria dos estudos utilizou fones de ouvido para a realização do exame, exceto Golob & Starr¹⁰, que fizeram uso de alto falantes a 0,75 metros do avaliado. Duarte et al.⁴² não encontraram diferenças de latência e amplitude de P300 quando compararam exames com a utilização de fones de ouvido e caixas acústicas; porém, o próprio artigo salienta que todos os sujeitos que participaram do estudo eram adultos sem comprometimento cognitivo; portanto, os dados não podem ser extrapolados para outras populações.

A complexidade da tarefa também é um fator que influencia nos valores de P300, de forma que César & Munhoz⁴³ encontraram latências mais prolongadas em tarefas menos complexas (como “contagem mental”) quando comparadas com tarefas mais complexas (como “levantar uma mão”).

Em geral, a tarefa adotada nos artigos inseridos nessa revisão parece ser mais complexa, sendo necessário “apertar o botão” cada vez que o sujeito escutasse o estímulo raro, exceto Bennys et al.²⁴, que escolheram a tarefa de “contagem mental”. Porém, sugere-se uma reflexão mais cuidadosa em

se tratando de avaliação do P300 para idosos com doença de Alzheimer, que apresentam dificuldade na compreensão de tarefas. Quando o paciente realiza uma contagem mental, há dificuldade para se “acompanhar” o exame e verificar se o paciente realmente está com a atenção voltada para a contagem dos estímulos. Já uma tarefa mais complexa, que inclui um componente motor, dá mais suporte ao avaliador que pode contar com a análise visual do desempenho no teste, a fim de se verificar se o paciente com Alzheimer mantém a atenção no exame.

Diante de todas as variáveis descritas nesta revisão, destaca-se a importância de se conhecer a população a qual se está avaliando, no caso a doença de Alzheimer, já que este grupo em particular apresenta diversos comprometimentos cognitivos que devem ser levados em consideração para a escolha das variáveis experimentais mais adequadas para essa população.

A falta de estudos nesta temática abordada resulta em alguns questionamentos como, por exemplo, quais seriam as variáveis mais adequadas para se utilizar ao avaliar o P300 de idosos com doença de Alzheimer? Sugere-se, portanto, mais estudos para dar suporte a uma padronização das variáveis envolvidas no método de avaliação do P300 para pacientes com doença de Alzheimer.

CONCLUSÃO

Este trabalho de revisão sistemática mostrou que existe consenso em relação ao aumento da latência de P300 de idosos com doença de Alzheimer quando comparados com idosos sem a doença. Porém, verifica-se que, com relação à amplitude de P300, ainda não há um consenso; entretanto, isso pode estar relacionado às diferentes variáveis adotadas nos estudos revisados.

Verifica-se, também, que há necessidade de se padronizar as variáveis envolvidas no método de avaliação do P300, para que seja possível comparar os valores obtidos nos estudos. Em se tratando de idosos com demência, deve-se levar em consideração suas limitações, considerando os sinais e sintomas da doença, para a escolha das variáveis mais adequadas ao exame. Além disso, sugere-se que os estudos avaliem pacientes com DA separados por nível de comprometimento, ou seja, em estágios leve e moderado da doença, para que seja possível uma melhor compreensão da relação entre processamento de informação e progressão da doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

1. Goodin DS, Aminoff MJ. Evaluation of dementia by event-related potentials. *J Clin Neurophysiol*. 1992;9(4):521-5.
2. Polich J, Ladish C, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;77(3):179-89.
3. Frodl T, Hampel H, Juckel G, Bürger K, Padberg F, Engel RR, et al. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychophysiology*. 2002;39(2):175-81.
4. Polich J, Corey-Bloom J. Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Curr Alzheimer Res*. 2005;2(5):515-25.

5. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science*. 1980;210(4471):803-5.
6. Oken BS. Endogenous event-related potentials. In: Chiappa KH. (ed). *Evoked potentials in clinical medicine*. New York: Raven Press; 1990. p.563-92.
7. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(10):2128-48.
8. Polich J. Normal variation of P300 from auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986;65(3):236-40.
9. Ball SS, Marsh JT, Schubarth G, Brown WS, Strandburg R. Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. *J Gerontol*. 1989;44(6):M195-200.
10. Golob EJ, Starr A. Effects of stimulus sequence on event-related potentials and reaction time during target detection in Alzheimer's Disease. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(8):1438-49.
11. Patterson JV, Michalewski HJ, Starr A. Latency variability of the components of auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer type dementia, and depression. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1988;71(6):450-60.
12. Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of cognitive updating? *Behav Brain Sci*. 1988;11(3):357-427.
13. Gironell A, Garcia-Sanchez C, Estevez-Gonzalez A, Boltes A, Kulisevsky J. Usefulness of P300 in subjective memory complaints: a prospective study. *J Clin Neurophysiol*. 2005;22(4):279-84.
14. Verleger R. Event-related potentials and cognition: a critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behav Brain Sci*. 1988;11(3):343-56.
15. Frodl-Bauch T, Bottlender R, Hegerl U. Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300. *Neuropsychobiology*. 1999;40(2):86-94.
16. Molnár M. On the origin of the P3 event-related potential component. *Int J Psychophysiol*. 1994;17(2):129-34.
17. Smith ME, Halgren E, Sokolik M, Baudena P, Musolino A, Liegeois-Chauvel C, et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;76(3):235-48.
18. Ito J, Yamao S, Fukuda H, Fukuda H, Mimori Y, Nakamura S. The P300 event-related potentials in dementia of the Alzheimer type. Correlations between P300 and monoamine metabolites. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;77(3):174-8.
19. Maurer K, Dierks T. Functional imaging procedures in dementias: mapping of EEG and evoked potentials. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1992;139:40-6.
20. Caravaglios G, Costanzo E, Palermo F, Muscoso, EG. Decreased amplitude of auditory event-related delta responses in Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol*. 2008;70(1):23-32.
21. O'Mahony D, Coffey J, Murphy J, O'Hare N, Hamilton D, Rowan M, et al. Event-related potential prolongation in Alzheimer's disease signifies frontal lobe impairment: evidence from SPECT imaging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996;51(3):102-7.
22. Lai CL, Lin RT, Liou LM, Liu CK. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's Disease. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(2):194-9.
23. Yamaguchi S, Tsuchiya H, Yamagata S, Toyoda G, Kobayashi S. Event-related brain potentials in response to novel sounds in dementia. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(2):195-203.
24. Bennys K, Portet F, Touchon J, Rondouin G. Diagnostic value of event related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Clin Neurophysiol*. 2007;24(5):405-12.
25. Polich J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2004;15(1):133-61.
26. Juckel G, Clotz F, Frodl T, Kawohl W, Hampel H, Pogarell O, et al. Diagnostic usefulness of cognitive auditory event-related P300 sub-components in patients with Alzheimer's disease? *J Clin Neurophysiol*. 2008;25(3):147-52.
27. McPherson DL. *Late potentials of the auditory system*. San Diego: Singular Publishing Group; 1996.
28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
29. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3):720-7.
30. Freitas EV. *Tratado de geriatria e gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
31. Nash AJ, Fernandez M. P300 and allocation of attention in dual-tasks. *Int J Psychophysiol*. 1996;23(3):171-80.
32. Fein G, Turetsky B. P300 latency variability in normal elderly: effects of paradigm and measurement technique. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;72(5):384-94.
33. Goodin DS, Squires KC, Starr A. Variations in early and late event-related components of the auditory evoked potential with task difficulty. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983;55(6):680-6.
34. Polich J, Howard L, Starr A. Effects of age on the P300 component of the event-related potential from auditory stimuli: peak definition, variation, and measurement. *J Gerontol*. 1985;40(6):721-6.
35. Squires KC, Hecox KE. Electrophysiological evaluation of higher level auditory processing. *Semin Hear*. 1983;4:415-33.
36. Winkler I, Paavilainen P, Alho K, Reinikainen K, Sams M, Näätänen R. The effect of small variation of the frequent auditory stimulus on the event-related brain potential to the infrequent stimulus. *Psychophysiology*. 1990;27(2):228-35.
37. Sugg MJ, Polich J. P300 from auditory stimuli: intensity and frequency effects. *Biol Psychol*. 1995;41(3):255-69.
38. Polich J. Habituation of P300 from auditory stimuli. *Psychobiology*. 1989;17(1):19-28.
39. Carrillo-de-la-Peña MT, García-Larrea L. On the validity of inter-block averaging of P300 in clinical settings. *Int J Psychophysiol*. 1989;34(2):103-12.
40. Spirduso W. *Dimensões Físicas do Envelhecimento*. São Paulo: Manole; 2005.
41. Papanicolau AC, Loring DW, Raz N, Eisenberg HM. Relationship between stimulus intensity and the P300. *Psychophysiology*. 1985;22(3):326-9.
42. Duarte JL, Alvarenga KF, Costa OA. Potencial cognitivo P300 realizado em campo livre: aplicabilidade do teste. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(6):780-5.
43. Cesar HAR, Munhoz MSL. O P300 auditivo em jovens e adultos saudáveis com uma nova proposta de resposta: levantar a mão. *Acta Awho*. 1999;18(1):32-7.