

RAQUEL MEIRELLES PEDREÑO

**Potenciais evocados auditivos de longa latência em indivíduos com
apneia obstrutiva do sono**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de: Ciências da Reabilitação
Orientadora: Profa. Dra. Carla Gentile Matas

São Paulo

2017

RAQUEL MEIRELLES PEDREÑO

**Potenciais evocados auditivos de longa latência em indivíduos com
apneia obstrutiva do sono**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de: Ciências da Reabilitação
Orientadora: Profa. Dra. Carla Gentile Matas

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pedreño, Raquel Meirelles

Potenciais evocados auditivos de longa latência em indivíduos com apneia obstrutiva do sono / Raquel Meirelles Pedreño - São Paulo, 2017.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Carla Gentile Matas.

Descritores: 1.Apneia do sono tipo obstrutiva 2.Audição 3.Potenciais evocados auditivos 4.Adulto 5.Cognição 6.Eletrofisiologia

Dedico este trabalho,

À Deus, por iluminar o meu caminho e colocar pessoas maravilhosas ao meu redor. É na fé que tenho em ti, que acordo todos os dias na esperança de um mundo melhor e alegre.

Ao meu esposo, Vinícius, que torna os meus dias mais alegres, me ajudou na construção desse projeto com os seus bons conselhos. Admiro a sua inteligência e seu jeitinho rápido de apreender. Sou sua fã.

Aos meus pais, Antônio e Maud, que sempre estão MUITO presentes na vida das diversas formas.

Aos meus avôs paternos, que são para mim uma das melhores referências que tenho de família. Ainda que não estejam vivos, posso senti-los em muitos momentos! E sou agradecida por ser sua “nena”.

À minha irmã, Renata, por quem muito me pareço no excesso de preocupação. Tornamos mulheres responsáveis e exigentes conosco.

A toda família do meu esposo Vinícius, Ferreira, Rosa e Penha que sempre me acolheram nestes 11 anos. Sinto-me querida por todos vocês.

Agradecimentos Especiais

À Professora Associada **Carla Gentile Matas**, que no nosso primeiro encontro me propôs fazer o mestrado e abriu as portas do Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Potenciais Evocados Auditivos do Curso de Fonoaudiologia do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da USP. Agradeço pela oportunidade.
Muito obrigada!

À **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)**, pela oportunidade, condições de aprendizado e realização deste trabalho.

À agência de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio recebido.

Agradecimentos

À Professora Doutora **Renata Mota Mamede de Carvalho**, que por intermédio da sua orientada Erika Matsumura, minha amiga, me deram a oportunidade de fazer parte desta pesquisa, que já estava em andamento. Confiaram em mim. Muito obrigada!

Ao Professor Doutor **Geraldo Lorenzi Filho**, pelo entusiasmo e inúmeras ideias científicas que fazem a reunião de terça-feira mais interessante. Sou muito grata por abrir as portas do Laboratório do Sono do InCor, permitindo o acesso dos registros atendidos pelo laboratório do sono. Sem esse acesso dificilmente conseguiríamos os voluntários presentes nesta pesquisa.

À **Interacoustics**, que emprestaram o equipamento *Titan*.

Às queridas Dra. Fernanda Leite Magliaro e Dra. Renata Aparecida Leite, que participaram do meu dia-a-dia na execução deste trabalho, estavam atentas e prontas a me socorrer na interferência do equipamento, na busca de voluntários e na divulgação deste trabalho nos congressos. Sentirei muitas saudades de vocês. Para mim, vocês transmitiram conhecimento que vão além dos potenciais evocados auditivos.

À Profa. Dra. Alessandra Samelli, MUITO obrigada por compor a banca de qualificação e contribuir com ótimas ideias para este trabalho. Você é brilhante e com um saber enorme, um exemplo a ser seguido!

À Dra. Ivone Ferreira Neves-Lobo, que foi uma das primeiras pessoas que me acolheu no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Potenciais Evocados Auditivos do Curso de Fonoaudiologia do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da USP. É uma alegria estar ao seu lado! Fiquei muito feliz por ter aceitado participar da banca de qualificação.

À fonoaudióloga, mestra e amiga Erika Matsumura, você é linda e muito competente. Torço pelo seu sucesso e, no futuro bem próximo, estarei aplaudindo e comemorando com você pelas inúmeras conquistas acadêmicas.

À fonoaudióloga, mestranda e amiga Mariana Kamita Keiko, que chegou no LIF para trazer alegria e muitas comemorações. É um serzinho muito querido, quero sempre estar ao seu lado para o que vier.

Ao fonoaudiólogo, mestrando Clayton Henrique Rocha e à doutoranda Liliane Aparecida Fagundes pela amizade, compartilhar saberes e pela companhia ao longo desta minha jornada.

A toda a equipe do Laboratório do Sono do InCor, em especial à nutricionista Me. Lunara Freita, às fonoaudiólogas Dra. Fabiane Kayamori e Dra. Vanessa Ieto e a secretária Maria Vanderléa “vandinha”, que mesmo ocupada, muito contribuiu com uma das etapas desta pesquisa, que foi a coleta. **Muito obrigada!!!** Não poderia de deixar de agradecer aos médicos: Dr. Gustavo Freitas Grad e Dr. Franco Martins, que sempre estavam dispostos em ajudar!

À estatística Profa. Dra. Denise Botter, pela paciência e disponibilidade para realizar a análise dos dados. Foi tranquilizador tê-la como estatística.

Às fonoaudiólogas, Dra. Seisse Gabriela Gandolfi Sanches, Dra. Camila M. Rabelo, Mestranda Aline Faria e Fulvia Eduarda da Silva, do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, que contribuíram nesta jornada com palavras de apoio

A todos os voluntários, que cederam uma tarde do seu precioso tempo. Muito obrigada!!!

Esta dissertação está de acordo com as normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Símbolos

Lista de Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Quadro

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	5
2.1. OBJETIVO GERAL	5
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	6
3.1. Apneia obstrutiva do sono	6
3.2. Potenciais evocados auditivos de longa latência na apneia obstrutiva do sono	12
4. MÉTODO.....	16
4.1. Casuística.....	16
4.2. Critérios de seleção da amostra	20
4.3. Materiais.....	21
4.4. Procedimentos.....	22
4.5. Estatística.....	25
5. RESULTADOS	27
5.1. Caracterização da Amostra	27
5.2. Estudo da latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 dos PEALL com estímulo de fala entre os grupos com AOS de grau leve, moderado, grave e grupo sem AOS	29

5.3. Estudo da latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 dos PEALL com estímulo <i>tone burst</i> entre os grupos com AOS de grau leve, moderado, grave e grupo sem AOS	41
6. DISCUSSÃO.....	55
6.1. Caracterização da Amostra	55
6.2. PEALL	57
6.2.1. PEALL com estímulo fala	58
6.2.2. PEALL com estímulo <i>tone burst</i>	60
7. CONCLUSÃO	67
8. ANEXOS.....	68
9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

dB	decibel
dBNA	decibel Nível de Audição
Hz	Hertz
KHz	Kilo Hertz
ms	milissegundos
μ v	Microvolts
KOhms	Kilo Ohms
dBnNA	decibel nível de audição normalizado

LISTA DE SIGLAS

A1	Mastoide Esquerda
A2	Mastoide Direita
ANSI	American National Standards Institute
ANOVA	Analysis of Variance
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
AOS Leve	Apneia Obstrutiva do Sono Leve
AOS Moderada	Apneia Obstrutiva do Sono moderada
AOS Grave	Apneia Obstrutiva do Sono grave
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CPAP	Pressão Positiva Contínua
Cz	Vértex
EEG	Eletroencefalograma
ERP	Event-Related Potentials
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina na Universidade de São Paulo
IAH	Índice de Apneia e Hipopneia
IEC	International Electrotechnical Commission
InCor	Instituto do Coração
IPq	Instituto de Psiquiatria
LLP	Long Latency Response
PEALL	Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência
PSG	Polissonografia
Sem AOS	Sem Apneia Obstrutiva do Sono

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição de frequências da variável sexo por grupo	28
Tabela 2- Medidas descritivas da variável Idade (anos) por grupo	28
Tabela 3- Intervalos de confiança obtidos pelo método de Bonferroni para as diferenças entre as médias da Idade entre os quatro grupos	28
Tabela 4- Medidas descritivas da latência do componente P1 (em ms) dos PEALL com estímulo de fala por grupo e orelha	29
Tabela 5- Medidas descritivas da latência do componente N1 (em ms) dos PEALL com estímulo de fala por grupo e orelha	30
Tabela 6- Medidas descritivas da latência do componente P2 (em ms) dos PEALL com estímulo de fala por grupo e orelha	32
Tabela 7- Medidas descritivas da latência do componente N2 (em ms) dos PEALL com estímulo de fala por grupo e orelha	33
Tabela 8- Valores-p das comparações múltiplas para as diferenças entre as médias da latência de N2 com estímulo de fala entre os quatro grupos, dois a dois	35
Tabela 9- Medidas descritivas da latência do componente P3 (em ms) dos PEALL com estímulo de fala por grupo e orelha	35
Tabela 10- Medidas descritivas da amplitude P1-N1 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha	37
Tabela 11- Medidas descritivas da amplitude P1-N1 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha	38
Tabela 12- Medidas descritivas da amplitude P3 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha	39
Tabela 13- Medidas descritivas da latência do componente P1 (em ms) dos PEALL com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	41
Tabela 14- Medidas descritivas da latência do componente N1 (em ms) dos PEALL com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	43
Tabela 15- Medidas descritivas da latência do componente P2 (em ms) dos PEALL com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	44

Tabela 16- Valores-p das comparações múltiplas para as diferenças entre as médias da latência de P2 com estímulo <i>tone burst</i> entre as duas orelhas para cada grupo.....	45
Tabela 17- Valores-p das comparações múltiplas para as diferenças entre as médias da latência de P2 com estímulo <i>tone burst</i> entre os quatro grupos, dois a dois, por orelha.	46
Tabela 18- Medidas descritivas da latência do componente N2 (em ms) dos PEALL com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	46
Tabela 19- Valores-p das comparações múltiplas para as diferenças entre as médias da latência de N2 com estímulo <i>tone burst</i> entre os quatro grupos, dois a dois.....	48
Tabela 20- Medidas descritivas da latência do componente P3 (em ms) dos PEALL com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	48
Tabela 21- Medidas descritivas da amplitude P1-N1 (em microvolts) com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	50
Tabela 22- Medidas descritivas da amplitude P2-N2 (em microvolts) com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	51
Tabela 23- Valores-p das comparações múltiplas pelo método de Bonferroni para as diferenças entre as médias da amplitude P2-N2 com estímulo <i>tone burst</i> entre os quatro grupos, dois a dois	53
Tabela 24- Medidas descritivas da amplitude P3 (em microvolts) com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	53

LISTA DE FIGURA

Figura 1- Fluxograma do processo de inclusão dos voluntários do IPq na pesquisa.....	18
Figura 2- Fluxograma do processo de inclusão dos voluntários do Incor na pesquisa.....	19
Figura 3- Média (erro padrão) de P1 (em ms) com estímulo de fala por grupo e orelha	29
Figura 4- Média (erro padrão) da latência de N1 (em ms) com estímulo de fala por grupo e orelha.....	31
Figura 5- Média (erro padrão) da latência de P2 (em ms) com estímulo de fala por grupo e orelha.....	32
Figura 6- Média (erro padrão) da latência de N2 (em ms) com estímulo de fala por grupo e orelha.....	34
Figura 7- Média (erro padrão) da latência de P3 (em ms) com estímulo de fala por grupo e orelha.....	36
Figura 8- Média (erro padrão) da amplitude P1-N1 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha.....	37
Figura 9- Média (erro padrão) da amplitude P2-N2 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha.....	38
Figura 10- Média (erro padrão) da amplitude P3 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha	40
Figura 11- Média (erro padrão) da latência de P1 (em ms) com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	42
Figura 12- Média (erro padrão) da latência de N1 (em ms) com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	43
Figura 13- Média (erro padrão) da latência de P2 (em ms) com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	44
Figura 14- Média (erro padrão) da latência de N2 (em ms) com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha.....	47
Figura 15- Média (erro padrão) da latência de P3 (em ms) com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	49

Figura 16- Média (erro padrão) da amplitude P1-N1 (em microvolts) com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha.....	50
Figura 17- Média (erro padrão) da amplitude P2-N2 (em microvolts) com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha.....	52
Figura 18- Média (erro padrão) da amplitude P3 (em microvolts) com estímulo <i>tone burst</i> por grupo e orelha	54

LISTA DE QUADRO

Quadro 1- Estudos nacionais e internacionais que utilizaram o PEAL em pacientes com AOS.....	61
---	----

RESUMO

Pedreño RM. Potenciais evocados auditivos de longa latência em indivíduos com apneia obstrutiva do sono [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é uma das entidades clínicas mais encontradas na população, sendo caracterizada por obstruções parcial ou total recorrente da via aérea durante o sono, levando a hipóxia intermitente e fragmentação do sono. Suas consequências envolvem sonolência excessiva, risco de acidentes de trabalho e de trânsito, déficits cognitivos e doenças cardiovasculares. Os potenciais evocados auditivos avaliam a atividade neuroelétrica na via auditiva, fornecendo uma medida objetiva do funcionamento do sistema auditivo. Visto que as alterações cognitivas na AOS podem ser múltiplas, espera-se que os potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL) possam ser utilizados como uma ferramenta de avaliação nos pacientes com AOS, mostrando uma melhor compreensão dos prejuízos da AOS e auxiliando no tratamento. **Objetivo:** Caracterizar os potenciais evocados auditivos de longa latência em indivíduos portadores de AOS de grau leve, moderado e grave, correlacionando os achados eletrofisiológicos com a severidade do distúrbio do sono, além de comparar com os resultados obtidos em indivíduos sem AOS. **Método:** Participaram deste estudo 59 indivíduos, na faixa etária de 22 a 54 anos (média de 34,87 anos) e de ambos os gêneros (52 homens e 07 mulheres). Os voluntários foram divididos em quatro grupos: sem AOS, com AOS leve, com AOS moderada e com AOS grave. Todos os participantes realizaram a polissonografia (PSG) para fornecer o grau da severidade da AOS, mesmo os voluntários sem queixa para AOS, para se descartar a possibilidade de apresentar a doença. Os indivíduos também foram submetidos à avaliação audiológica convencional. Para a obtenção dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL, foram utilizados dois estímulos acústicos: fala (sílabas /ba/ e /da/), e *tone-burst* (frequências de 1000 Hz e 2000Hz), ambos na intensidade de 75dBnNA. Foram analisadas as latências (em ms) dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 e as amplitudes (em μ v) P1-

N1, P2-N2 e P3. **Resultados:** No PEALL com estímulo fala, o grupo grave apresentou a menor latência no N2 ($p\text{-valor} < 0,001$) e para o P3, todos os grupos apresentaram maior latência na orelha direita ($p\text{-valor} = 0,016$). Houve diferença estatisticamente significativa para amplitude do P3 ($p\text{-valor} = 0,016$), com maior amplitude para orelha esquerda em todos os grupos. No PEALL com estímulo *tone burst*, apenas as latências dos componentes P2 e N2 apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p\text{-valor} = 0,010$ e $p\text{-valor} = 0,010$, respectivamente), com menor latência para o grupo com AOS grave. Nestes mesmos componentes, houve diferença entre as orelhas. Foi encontrada diferença na amplitude P2-N2, com menor amplitude para o grupo com AOS grave ($p\text{-valor} < 0,001$). **Conclusão:** Indivíduos com AOS apresentam um aumento progressivo da latência do componente P3 dos PEALL conforme aumento da severidade da doença para o estímulo fala, bem como uma diminuição da amplitude P2-N2 para estímulo *tone-burst* no grupo com AOS grave quando comparada com os demais grupos, sugerindo interferência do grau de severidade da doença nos PEALL. De uma maneira geral, indivíduos com AOS grave apresentaram latências prolongadas e amplitudes reduzidas no PEALL quando comparados com indivíduos sem AOS.

Descritores: apneia do sono do tipo obstrutiva; audição; potenciais evocados auditivos; adulto; cognição; eletrofisiologia.

SUMMARY

Pedreño RM. Long latency auditory evoked potentials in individuals with obstructive sleep apnea [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Introduction: The Obstructive Sleep Apnea (OSA) is one of the most common disease found in the population, characterized by partial or full airways obstruction during the sleep, leading to hypoxia and frequent awakenings. Its consequences are daytime sleepless, risk of work and car accidents, cognitive deficit and cardiovascular disease. The auditory evoked potential evaluates the neuroelectric activity in the auditory pathway, giving an objective measure about the auditory system function. Since the OSA cognitive dysfunctions can be multiples, it is expected that the Long Latency Auditory Evoked Potential (LLAEP) could be used as an evaluation tool in the patients with OSA, showing a better comprehension of its injuries and helping on the treatment. **Objective:** To characterize the long latency auditory evoked potentials in individuals with mild, moderate and severe OSA, comparing the results with the severity of the disease, and also comparing the results with individuals without OSA. **Method:** 59 individuals participated of this research, with ages between 22 and 54 years old (average 34.87) and from both genders (52 men and 7 women). The volunteers were divided in four groups: without OSA, with mild OSA, moderate OSA and with severe OSA. All participants performed the polysomnography (PSG) for classifying the OSA severity, even the volunteers without OSA, to guarantee the inexistence of the disease. They were also submitted to a conventional audiology evaluation. To obtain the components P1, N1, P2, N2 and P3 in LLEAP, it was used two acoustic stimulus: speech (syllables / ba / e / da /), and *tone-burst* (frequencies of 1000 Hz and 2000 Hz), both with 75 dBnNA intensity. It were analyzed the latencies (in ms) of the components P1, N1, P2, N2 and P3 and the amplitudes (in μ v) P1-N1, P2-N2 and P3. **Results:** In the LLEAP with speech stimulus, the severe group presented the lowest latency in N2 (p-value <0.001) and for P3, all groups had delay of latency in the

right ear (p-value = 0.016). There was a significant difference for P3 amplitude (p-value = 0.016), with higher amplitude for the left ear in all groups. In the LLAEP with *tone burst* stimulus, only the P2 and N2 latencies presented a significant difference (P-value = 0.010 and P-value = 0.010, respectively), with lower latency for the group with severe OSA. In these same components, there was a difference between the ears. A difference in the P2-N2 amplitude was found, with a lower amplitude for the group with severe OSA (p-value <0.001).

Conclusion: Individuals with OSA showed a progressive increase in the latency according to the severity of the disease in the component P3 in LLAEP for the speech stimulus, as well as lower amplitude in P2-N2 with *tone burst* stimulus for the severe OSA group, suggesting interference of the disease severity degree in the LLAEP. In general, individuals with severe OSA presented increased latencies and lower amplitudes in the LLAEP when compared to individuals without OSA.

Descriptors: sleep apnea; obstructive; hearing; evoked potentials; auditory; adult; cognition; electrophysiology.

1. INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma das entidades clínicas mais encontradas na população e suas consequências envolvem sonolência excessiva, risco de acidentes de trabalho e de trânsito, déficits cognitivos e doenças cardiovasculares (Barbe et al., 1998; Beebe; Gozal, 2002; Marin et al., 2005). As alterações cognitivas na AOS podem ser múltiplas e variadas, incluindo déficit do processamento cognitivo, de memória, de atenção e das funções executivas (Quan et al., 2006; Lis et al., 2008). Estudos relatam prejuízos mais evidentes nos casos mais graves de AOS (Finn et al., 1998).

A AOS é caracterizada por períodos de parada respiratória total (apneia) ou parcial (hipopneia) durante o sono, no qual a interrupção do fluxo de ar tem duração mínima de dez segundos, com mais de trinta repetições dentro de um intervalo de sete horas (Dempsey et al., 2010; Berry et al., 2012; Phillips et al., 2013).

Esta patologia é classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH), que mede o número de períodos de obstrução respiratória por hora de sono. Sendo assim, a severidade da AOS é definida como leve, quando o IAH é maior ou igual a 5 e menor do que 15; moderada, quando o IAH é maior ou igual a 15 e menor do que 30; e grave, quando o IAH for maior do que 30 repetições por hora (Epstein et al., 2009).

Sintomas tais como hipersonolência diurna, cansaço, indisposição, falta de atenção, redução de memória, depressão, diminuição de reflexos e sensação de falta de organização são queixas frequentes e que podem servir como indício para o diagnóstico de apneia obstrutiva, ao relacioná-las às queixas presentes no sono noturno (Ziliotto et al., 2006; Silva et al. 2007; Martins et al., 2011).

A apneia também promove algumas alterações fisiológicas tais como hipertensão noturna (pela ativação do sistema nervoso simpático), redução da contratilidade do miocárdio, aumento da pressão arterial, hipoxia intermitente, retenção do dióxido de carbono, exagerado aumento intratorácico e despertares. Os estímulos nocivos mencionados podem provocar um aumento da frequência cardíaca com conseqüente estresse da parede do miocárdio,

depressão da atividade parassimpática provocando estresse oxidativo e inflamação sistêmica, ativação das plaquetas e diminuição da função vascular endotelial (Bradley et al., 2009, Phillips et al., 2013).

Outra alteração fisiológica importante, além das descritas acima, foi verificada, no estudo de Fanfulla et al. (2008), que teve como pergunta norteadora verificar a prevalência e os determinantes das hipoxemias (falta de oxigênio no sangue) diurnas nos pacientes com AOS. Verificou-se que a extensão da hipóxia noturna pode ser um determinante direto e um mediador indireto para sua extensão e desenvolvimento da hipoxemia durante o dia. Como resultado estatisticamente significativo, mostrou-se que a extensão da hipóxia noturna ao longo do dia está relacionada com a severidade da doença. Desta maneira, os sintomas ou consequências da apneia não se restringem somente ao período do sono, mas também ao período em que o paciente está acordado.

Ao pensar nas consequências da AOS, não se pode considerar apenas o período em que os eventos das apneias e hipopneias acontecem, mas também as consequências que virão ao longo do tempo. Casale et al. (2012) formulou a hipótese de que a apneia e hipopneia poderiam interferir no fornecimento de oxigênio para o ouvido interno, destacando que o adequado fornecimento de oxigênio coclear é de extrema importância para os mecanismos de transdução e de transmissão de impulsos nervosos por toda a via auditiva. Sendo assim, concluíram que a apneia pode prejudicar o funcionamento do sistema auditivo. Portanto, faz-se necessário mais estudos que busquem correlacionar mais precisamente os eventos respiratórios com os mecanismos auditivos, avaliando a via auditiva desta população (Casale et al., 2012).

Dentre as ferramentas de avaliação no campo da Audiologia, os Potenciais Evocados Auditivos (PEA) podem ser um excelente procedimento de avaliação do funcionamento do sistema auditivo na população com AOS.

Os Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL) são registrados de 80 a 700 ms após a estimulação acústica (McPherson, 1996) e são afetados pelo sono, sedação e atenção ao estímulo acústico; apresentam

como geradores as áreas primária e secundária do córtex auditivo, fornecendo dados sobre o funcionamento das estruturas corticais auditivas.

O PEALL é composto pelos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 (Musiek e Lee, 2001). O componente P1 apresenta como sítios geradores a parte lateral do giro de Heschel, localizado no córtex auditivo secundário (Liègeas-Chauvel et al., 1994); o componente N1, a área fronto-cortical e o córtex auditivo primário, o componente P2 apresenta como sítios geradores o lobo temporal e o sistema límbico (Hari et al., 1980), e o componente N2 está envolvido com a interação entre o lobo frontal e córtex temporal (Picton, 2011).

Por fim, o componente P3, de acordo com Kraus e McGee (1999), aparece em torno de 300 milissegundos e necessita de atenção, discriminação auditiva e de memória para a sua geração, sendo alterado por uma variedade de distúrbios que afetam a cognição. Porém, os sítios geradores do P3 ainda não estão bem definidos na literatura. Segundo Picton (2011) existem estudos que indicam que a onda P3 contém múltiplos componentes, sendo um deles o P3a, que seria dependente da interação entre o hipocampo e o córtex pré-frontal.

Tanto o componente N2 como o P3 apresentam latências aumentadas conforme a dificuldade em discriminar o estímulo raro apresentado, evidenciando-se que fazem parte de uma série de potenciais evocados influenciados por eventos neurais resultados do processo de discriminação do estímulo raro (Kraus e McGee, 1999).

A privação do sono pode estar presente nos pacientes com AOS, podendo ocasionar falha ou deterioração das atividades cognitivas, afetando desta forma a geração do P3 (Corlrain; Campbell, 2007). Estudos realizados em voluntários saudáveis em estado de privação de sono e ao avaliarem o P3 nestas condições, encontraram uma diminuição da amplitude do P3 e um aumento na sua latência (Lee et al., 2003; Lee et al., 2004), associando a amplitude menor deste componente à incapacidade em manter a atenção na atividade cognitiva solicitada (Morris et al., 1992).

Pesquisas demonstram que o uso da pressão positiva contínua nasal (CPAP nasal) como tratamento em indivíduos com AOS moderada e grave melhora a sonolência diurna, elimina a presença de hipopneia e apneia e

normaliza a arquitetura do sono (Guilleminault et al., 2005), proporcionando uma melhora da oxigenação cerebral e, conseqüentemente, uma melhora da atividade cognitiva. Esta melhora pode ser visualizada por meio da diminuição da latência ou aumento da amplitude dos PEALL (Walsleben et al., 1989; Rumbach et al., 1991; Vakulin et al., 2012;) e diminuição da amplitude do componente P3 (Martins et al., 2011).

Sendo assim, a hipótese deste estudo é que pacientes com AOS apresentem alterações eletrofisiológicas da audição evidenciadas por meio dos PEALL. Estas alterações devem ser mais evidentes com o aumento da gravidade do distúrbio do sono.

Espera-se que os PEALL possam ser utilizados como uma ferramenta de avaliação nos pacientes com AOS, promovendo uma melhor compreensão do prejuízo que a AOS pode causar no indivíduo, auxiliando o clínico quanto ao prognóstico com base na intervenção realizada.

2. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GERAL

O presente estudo tem como objetivo caracterizar os potenciais evocados auditivos de longa latência em indivíduos portadores de AOS de grau leve, moderado e grave, correlacionando os achados eletrofisiológicos com a severidade do distúrbio do sono, além de comparar com os resultados obtidos em indivíduos sem AOS.

Para isso foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

2.1. Comparar a latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 entre os grupos com AOS de grau leve, moderado, grave e grupo sem AOS com estímulo de fala.

2.2. Comparar a latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 entre os grupos com AOS de grau leve, moderado, grave e grupo sem AOS com estímulo *tone burst*.

2.3. Correlacionar a latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 com a severidade do distúrbio do sono.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Na literatura existem poucos estudos que relacionam a audição e, mais especificamente, os PEALL em pacientes com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.

Para compor este capítulo foi realizada uma busca em diversas bases de dados como *Web of Science*, *Pubmed*, *Science Direct*, Portal Capes que serviram como base teórica para este estudo, as quais encontram-se descritas neste capítulo nos subtítulos: Apneia Obstrutiva do Sono e Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência na Apneia Obstrutiva do Sono.

Os estudos compilados encontram-se escritos em ordem cronológica, sendo por vezes priorizado o encadeamento de ideias.

3.1. Apneia obstrutiva do sono

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é uma desordem que afeta 9% das mulheres e 24% dos homens (Young, 1993), apresentando repercussões como sonolência diurna, ronco alto, interrupção na respiração, despertar ofegante ou com sensação de asfixia durante o sono (Epstein, 2009). Esta porcentagem pode até ser maior, como observado por Tufik et al. (2010), em estudo realizado na cidade São Paulo. Tufik et al. definiram como Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) pessoas que apresentem o Índice de Apneia Hipopneia (IAH) maior que 15, ou entre 5 a 15, desde que associado com sintomas de sonolência diurna. Baseado nesses critérios esse estudo mostrou uma prevalência de SAOS na população da cidade de São Paulo de 32,8%.

Berry et al. (2012) descreveram as definições dos eventos de distúrbios respiratórios, além de indicar os monitores necessários para realização da PSG. A AOS foi caracterizada pela completa cessação do fluxo aéreo por, no mínimo, 10 segundos, associado a esforço respiratório. Por sua vez a hipopneia foi definida como a redução em mais de 30% (Berry et al. 2012) do fluxo aéreo por, no mínimo, 10 segundos, podendo estar associada com o despertar, ou quando houver uma queda do oxigênio maior que 3%.

Na literatura, muitos estudos descrevem as características de indivíduos com AOS, ficando clara a existência de vários fatores que podem contribuir para o surgimento desta doença. Em estudo de análise cefalométrica em pacientes com AOS, Lyberg et al. (1989) analisaram o esqueleto facial por meio de radiografia do crânio na posição lateral. De vinte e cinco voluntários com AOS, foram encontrados seis com retrognatismo mandibular. Neste estudo, concluiu-se que a posição da mandíbula é apenas um dos vários fatores anatômicos que afetam o caminho do ar na cavidade orofaríngea, além do desvio de septo nasal, macroglossia, hipertrofia de amígdalas e adenoides. Como conclusão, considerou-se que a análise cefalométrica foi uma boa ferramenta para diagnóstico e intervenção da AOS.

Segundo a revisão de literatura realizada por Weaver (2001), com objetivo de analisar os estudos que avaliaram testes comportamentais e de humor em pacientes com AOS, estes testes poderiam contribuir para uma melhor compreensão dos possíveis sintomas causados pela fragmentação do sono e hipoxemia. Weaver concluiu que estes testes são uma boa ferramenta para serem aplicados nesta população, podendo quantificar os prejuízos da doença.

Young (2002) descreveu vários estudos epidemiológicos relacionados à AOS, verificando que alguns fatores considerados potencialmente de risco têm a vantagem de serem modificáveis, podendo ser tratados por meio de iniciativa da saúde pública, tais como: obesidade, uso de álcool, tabagismo, congestão nasal e depleção de estrógeno na menopausa. O autor defende a importância do tratamento da AOS, pois, mesmo em casos de grau leve, a apneia está associada de forma significativa com outras doenças, tais como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e sonolência diurna, ocasionando prejuízo na qualidade de vida.

Jordan e MacEvoy (2003) destacaram o sexo masculino como fator para a desordem do sono, além da obesidade, pós-menopausa e idade. Tendo este ponto como foco, os pesquisadores discutiram as diferenças existentes entre os sexos, buscando possíveis explicações em outros trabalhos científicos. Uma das hipóteses levantadas é que muitas mulheres poderiam ter AOS, mas não são assim diagnosticadas porque sintomas como dor de cabeça e fadiga,

comumente presente nesta população, poderiam mascarar os sintomas da doença. Como solução, é sugerida a criação de questionários específicos relacionados às desordens do sono, como forma de diagnosticar um maior número de mulheres com AOS.

A AOS é uma doença que afeta a saúde pública, como é relatado no estudo de Patil et al. (2007), que ressaltaram a importância do bom conhecimento das causas da AOS para possibilitar uma triagem mais efetiva da população. O estudo faz orientações desde a triagem até o diagnóstico clínico, propondo uma combinação entre os sintomas clínicos e exame físico, incluindo a Polissonografia (PSG). Este exame é considerado como “Padrão Ouro”, caracterizando a severidade da doença, com base nos eventos dos distúrbios respiratórios durante o sono. O objetivo final é um melhor direcionamento de um tratamento adequado.

Vários trabalhos científicos fazem a relação entre a presença de outras doenças, como diabetes, hipertensão, ou outros fatores de risco, como obesidade, em pacientes com AOS, causando uma confusão de causa-efeito. Na tentativa de responder o que é causa e o que é efeito, foi feita uma busca em estudos que utilizaram pesquisas com animais. Porém, estes trabalhos dificilmente conseguiram promover os três principais mecanismos prejudiciais dos pacientes com AOS: hipoxia intermitente, hipercapnia após a apneia e fechamento das vias aéreas superiores. Dada sua complexidade, a maioria dos estudos conseguiu aplicar apenas um dos três pontos prejudiciais da AOS. A ideia principal dessa pesquisa foi, além de entender os mecanismos, criar estratégias preventivas e terapêuticas com base nos resultados das pesquisas com modelo animais.

Eckert et al. (2008) fizeram uma revisão de literatura e destacaram os principais mecanismos da fisiopatologia em adultos para o desenvolvimento da AOS, que serão mencionados e explicados a seguir.

O primeiro mecanismo citado está relacionado com o caminho da anatomia do fluxo aéreo nas vias aéreas superiores. Esta é uma região que envolve estruturas responsáveis pela respiração, deglutição e fala, sendo que as duas últimas funções, para serem executadas, modificam a forma entre o palato duro até a laringe, região colapsável e que poderia colabar durante o

sono (Eckert et al., 2008). Nos pacientes com AOS, o caminho do ar encontra-se reduzido, como foi observado por Schwab et al. (1995) que, estudando o calibre das vias aéreas superiores e analisando a ressonância magnética de 26 pacientes com AOS, observaram que a área retropalatal estava significativamente menor em pacientes com AOS, quando comparada a de voluntários com apneia leve ou voluntários sem AOS.

O segundo mecanismo está relacionado com a capacidade de resposta reflexa na atividade do músculo dilatador das vias aéreas superiores, o músculo genioglosso. Este é o principal e mais estudado músculo dilatador, que mantém as vias aéreas superiores abertas. Nos pacientes com AOS, este músculo se torna mais ativo durante a vigília, como uma forma de compensar o caminho do ar reduzido nas vias aéreas superiores (VAS). Esta compensação poderia ser perdida durante o sono, conforme a pesquisa de Mezzanotte et al. (1992), que estudaram a atividade basal do músculo genioglosso em vigília por meio da eletromiografia. Esta pesquisa foi composta por 11 indivíduos com AOS, comparando-os com 14 indivíduos do grupo controle, equiparados por idade. Os autores observaram um aumento significativo da atividade basal do músculo genioglosso em indivíduos com AOS e chegaram à hipótese de que, após o uso do CPAP, a atividade basal do músculo genioglosso poderia ser diminuída.

O despertar do sono decorrente de uma apneia ou de uma hipopneia é um importante mecanismo de proteção na reabertura das vias aéreas superiores, pois reverte rapidamente o fluxo de oxigênio no corpo. Porém, a frequência destes eventos poderia criar uma instabilidade respiratória. Nigro e Rhodius (2005), com o objetivo de descrever a relação entre a duração da excitação ao tipo de evento respiratório (apneia e hipopneia), analisaram 10 polissonografias e verificaram 1.536 apneias e hipopneias, constatando que a duração mediana da excitação foi maior em portadores de apneia.

O controle ventilatório estável, explicado pelo termo "*loop gain*", em português "alça de ganho", consiste em dois componentes: controle de ganho, que são os quimiorreceptores; e o ganho de planta, que reflete a eficiência de eliminar o dióxido de carbono. Quando o "*loop gain*" é mais elevado, significa que a resposta ao estímulo será mais robusta, o que causa uma instabilidade

respiratória. Nos pacientes com AOS, o “*loop gain*” é mais elevado, promovendo maior instabilidade e contribuindo para desordem respiratória no sono. Este fato foi verificado no estudo de Wellman et al. (2004), que correlacionaram o “*loop gain*” com o índice de apneia e hipopneia em pacientes com AOS, por meio da observação da pressão do fechamento da faringe. Os pacientes foram divididos em três grupos: grupo com a pressão negativa (pressão do fechamento da faringe inferior $-1\text{cm H}_2\text{O}$); grupo com pressão atmosférica (pressão entre -1 e $+1\text{cm H}_2\text{O}$); e grupo com pressão positiva (maior que $1\text{cm H}_2\text{O}$). Os autores observaram uma correlação significativa ($p=0,0016$) na relação do índice de apneia e hipopneia no grupo com pressão atmosférica, concluindo que o “*loop gain*” tem impacto na gravidade da apneia, principalmente daqueles com pressão do fechamento da faringe próximo da pressão atmosférica.

Acredita-se que a diminuição do volume pulmonar tenha uma grande contribuição com a patogênese na AOS, por meio do conceito da perda caudal. Este conceito explica que, durante o sono, a resistência das vias aéreas superiores (VAS) aumenta à medida que o volume do pulmão diminui, podendo favorecer o deslocamento do diafragma e do tórax em direção à cabeça. Esta movimentação tornaria as VAS mais desestruturadas. Este mecanismo foi estudado por Kairaitis et al. (2007), que investigaram a relação do volume pulmonar com a tração traqueal caudal como fatores que tornam as VAS mais colapsáveis. Foram utilizados 20 coelhos do sexo masculino, anestesiados, traqueostomizados e equipados com uma máscara protetora para a realização da medição intraluminal. Concluíram que a diminuição da medição intraluminal pode ser atribuída a este mecanismo.

A contribuição da genética na AOS já foi objeto de estudo de alguns autores. Mathur e Douglas (1995) investigaram o calibre das e o desenvolvimento dos eventos respiratórios (apneia e hipopneia) em familiares com AOS, para determinar quais são os possíveis fatores envolvidos. Estudaram 51 parentes de primeiro grau dos pacientes com SAOS e com o índice de massa corporal (IMC) inferior a $30,0\text{kg/m}^2$. Estes parentes foram avaliados em relação aos sintomas do sono, realizando PSG basal e cefalometria lateral para analisar a estrutura facial. A partir destes

procedimentos verificaram que os parentes tinham as VAS mais estreitas, com a maxila e a mandíbula retropostas e palato mole com úvula maior, sugerindo uma grande tendência familiar no desenvolvimento da AOS.

A obesidade ocasiona a gordura no abdômen, reduzindo a capacidade funcional do volume no pulmão e o acúmulo de gordura ao redor da faringe, o que compromete os músculos das VAS (Eckert et al., 2008). Shelton (1993) realizou a PSG e a ressonância magnética em 30 indivíduos, sendo 21 com AOS e os demais sem a doença, com o objetivo de relacionar o número de apneia e hipopneia com o volume de tecido adiposo da faringe. O autor observou que a perda de peso esteve relacionada com a diminuição de apneia e hipopneia, bem como com a redução do volume de tecido adiposo na faringe. Frente aos resultados, pode-se concluir que o tecido adiposo está depositado ao redor da faringe em pacientes com AOS e que o volume desse tecido está relacionado com o grau da AOS.

Estudos de imagem por ressonância magnética demonstram uma maior concentração de gordura ao redor da faringe em homens, quando comparados com as mulheres. Ainda que as mulheres apresentem maiores taxas de obesidade e gordura total, os padrões da disposição da gordura são diferentes entre os gêneros. Whitthe et al. (1999), ao analisarem a ressonância magnética de 10 homens e 10 mulheres não obesos, observaram maior volume de tecidos moles nos homens na região retropalatal.

Segundo Malhotra et al. (2006), o fator idade aumenta a possibilidade de desenvolvimento da AOS, porque o envelhecimento modifica as estruturas anatômicas, promove a deteriorização de muitos reflexos, afetando também o funcionamento do maior músculo dilatador (genioglosso) das VAS. Neste estudo, foram avaliados 38 idosos (18 homens e 20 mulheres), com a média de idade de 65 anos, por meio da ressonância magnética e de avaliações fisiológicas da faringe, tendo como objetivo determinar o funcionamento da VAS nesta população. Observou-se um decréscimo significativo da resposta do músculo genioglosso relacionado à idade, concluindo-se que o envelhecimento ocasiona um depósito de gordura ao redor das VAS, comprometendo o funcionamento mecânico destas estruturas, independente da gordura corporal total.

3.2. Potenciais evocados auditivos de longa latência na apneia obstrutiva do sono

Neste subtítulo serão descritos alguns estudos sobre potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL) e, em seguida, os estudos compilados na literatura que enfocam os achados destes potenciais em indivíduos com AOS.

O primeiro artigo que descreveu o potencial evocado auditivo (PEA) em seres humanos foi o de Pauline A. Davis em 1939. Naquela época, os registros eram examinados visualmente, utilizando várias escalas para observar o encefalograma (EGG). Este método era impraticável para estudo clínico, tendo sido assim pouco estudado na época. Com o surgimento dos computadores, retornam os estudos com esse procedimento mais nas áreas de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia do que na área de Audiologia (McPherson, 1996).

Os PEA referem-se à atividade elétrica que ocorre no sistema auditivo, da orelha interna até o córtex cerebral, em resposta aos estímulos acústicos, sendo captados por meio de eletrodos fixados na superfície do couro cabeludo, mastóides e/ou lóbulos das orelhas (Picton et al., 1974). Os componentes iniciais ocorrem nos primeiros 8 a 10 milissegundos após um estímulo acústico, estimulando a cóclea e os núcleos do tronco encefálico, sendo denominados de potenciais evocados auditivos de curta latência. Os componentes de média latência ocorrem entre 8 a 50 milissegundos e podem estar relacionados com ativação do córtex auditivo e do tálamo.

Os componentes de longa latência ocorrem entre 80 e 500 milissegundos após o estímulo acústico e podem estar relacionados com ativação generalizada do córtex frontal, fornecendo dados sobre o funcionamento das estruturas corticais auditivas. (Picton et al., 1974).

Os Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL) são formados por uma série de componentes positivos e negativos e a característica principal, que difere do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e do Potencial Evocado Auditivo de Média Latência (PEAML), é que são menos afetados pelas propriedades físicas do estímulo e mais influenciados pelo uso funcional que o cérebro faz do estímulo, sendo

afetados pelo sono, sedação e atenção. Por causa desta característica, é considerado um potencial endógeno (Sutton et al., 1965).

Os sítios geradores dos PEALL ainda não estão bem definidos na literatura, não existindo sítios geradores exatos para a formação de cada componente. Sendo assim, serão descritos alguns estudos que procuraram definir a sua localização. Como existe um pré-requisito para a visualização do P3, sendo necessárias as atividades de discriminação, integração e atenção para a geração deste potencial, Kraus e Mc Gee em 1999 acreditaram que os componentes cujas latências são maiores do que 50 ms estejam relacionados, principalmente, com atividades elétricas no tálamo e no córtex, visto que são estruturas que envolvem as funções mencionadas.

Segundo o estudo de Hari et al. (1980), o componente N1 dos PEALL estaria relacionado com as áreas do córtex auditivo primário e o componente P2 com o lobo temporal e sistema límbico.

Liegeois-Chauvel et al. (1994) verificaram que as principais áreas ativadas que contribuíram para formação do componente P1 do PEALL foi o giro de Heschl, no córtex auditivo secundário. Para isso, estudaram os potenciais evocados auditivos corticais de 37 pacientes com epilepsia, com idade entre 20 a 56 anos, sendo 30 pacientes com crises parciais à direita e sete à esquerda, de origem do lobo temporal.

Segundo McPherson (1996), os componentes N2 e P3 dos PEALL são considerados potenciais endógenos, sendo que o componente N2 parece ser originado no córtex auditivo supratemporal, enquanto que os geradores do P3 incluem o córtex frontal.

Estudando os potenciais evocados auditivos corticais em 47 pacientes que tiveram infarto isquêmico ou hemorrágico na região da artéria cerebral média, Ehlers et al. (2015) definiram que o lóbulo temporal superior esquerdo e as áreas pré-frontais do cérebro eram áreas essenciais para a geração do P3.

Levando-se em consideração que dentre as consequências da AOS, além da fragmentação do sono e da hipóxia intermitente, tem-se a presença de déficits cognitivos, como visto no estudo de Decary et al. (2000) que realizaram uma revisão das principais funções cognitivas prejudicadas nos pacientes com SAOS. O uso de ferramentas como o registro dos PEALL torna-se

imprescindível, trazendo informações importantes sobre as atividades neuroelétricas corticais na população com AOS, conforme encontra-se descrito nos próximos estudos.

Diversos autores fizeram seus estudos em pacientes com AOS que apresentavam sintomas diferentes, como sonolência diurna (Walsleben et al., 1989 e Partinen et al., 1990); déficit do processamento cognitivo, de memória e de atenção (Quan et al., 2006 e Lis et al., 2008); hipóxia intermitente (Leung e Bradly, 2001); presença de eventos de apneia e hipopneia associadas a interrupção de sono (Gosselin et al., 2006). Ao pensar nestes diferentes sintomas dos pacientes com AOS, a aplicação do PEALL pode ser uma medida mais sensível para identificar o grau de comprometimento cognitivo.

Walsleben et al. (1989) realizaram uma pesquisa dos PEALL com estímulo *tone burst* em 14 indivíduos com AOS, antes e após dois dias de tratamento com pressão positiva contínua nasal (CPAP nasal). Os resultados mostraram que as latências dos componentes N2 e P3 encontravam-se prolongadas antes do tratamento. Também mostraram que houve uma tendência do N2 e do P3 aparecerem com amplitudes reduzidas nos sujeitos com AOS. Após o tratamento, observou-se uma diminuição na latência do P3 para valores normativos, porém o mesmo não foi observado para o N2.

Em estudo semelhante, Rumbach et al. (1991) pesquisaram os PEALL com estímulo *tone burst* em 47 pacientes com AOS, antes e após seis semanas de tratamento com pressão positiva contínua (CPAP), comparando os resultados com um grupo controle. Seus resultados mostraram que, antes do tratamento com CPAP, os pacientes com AOS apresentaram aumento da latência de P3 e diminuição da amplitude N2-P3, em relação ao grupo controle. Após seis semanas de tratamento, observou-se melhora significativa, com redução das latências P3 e N2, mas ainda assim maiores do que as obtidas no grupo controle. Após o tratamento, também se observou um aumento nas amplitudes N2-P3 e N1-P2.

Inoue et al. (2001) realizaram o PEALL com estímulo *tone burst*, analisando apenas o componente P3 em 24 pacientes com a SAOS que utilizaram o CPAP por 2 meses. Observaram que nos pacientes jovens tratados com CPAP, ocorreu uma melhora significativa da latência do P3, no entanto,

não foi observada esta mudança nos pacientes mais velhos. Acreditam que a hipoxemia noturna provocada na AOS é irreversível nos pacientes mais velhos e, por esta razão, não houve melhora na latência do P3.

Martins et al. (2011) compararam os dados da polissonografia e do P3, com estímulo *tone burst*, em 12 adultos roncopatas primários com os de 54 portadores de SAOS definidos pelo índice de apneia e hipopneia (IAH). Verificaram que a amplitude do P3 era menor no grupo com SAOS, quando comparados ao grupo dos roncopatas. Porém, a latência do P3 foi semelhante em ambos os grupos. Concluíram que a redução da amplitude em pacientes com SAOS pode estar relacionada com uma disfunção cognitiva conduzida por uma falha na memória auditiva.

Em estudo recente, Vakulin et al. (2012) avaliaram os efeitos de três meses de tratamento com CPAP nos componentes N1, P2, N2 e P3 do PEALL, com estímulo *tone burst*, em nove sujeitos com AOS de grau grave, comparando os resultados com nove sujeitos saudáveis (grupo controle). Neste estudo foram encontrados atrasos nas latências dos componentes P2, N2 e P3 nos sujeitos com AOS grave e diferença significativa nas amplitudes do P2 e P3 em comparação com os controles, na primeira avaliação. Por sua vez, na segunda avaliação, após três meses de tratamento, observaram uma redução da latência do P3 nos sujeitos com AOS, porém esta não foi uma redução suficiente para igualar ao grupo controle. Com relação aos componentes P2 e N2, não foram encontradas diferenças entre a primeira e a segunda avaliação em sujeitos com AOS.

4. MÉTODO

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sob o número do parecer 623.077 (Anexo I), sendo aprovada a mudança do título após a solicitação da banca de qualificação (Anexo II).

As avaliações dos sujeitos foram realizadas no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Potenciais Evocados Auditivos do Curso de Fonoaudiologia do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

4.1. Casuística

Os 59 indivíduos selecionados para compor amostra foram divididos em três grupos experimentais (AOS leve, AOS moderado e AOS grave) e um grupo controle (sem AOS), conforme o diagnóstico estabelecido pelo exame de polissonografia.

Os indivíduos que compuseram os grupos com AOS (leve, moderado e grave) foram diagnosticados e encaminhados pelo Laboratório do Sono, Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pelo Instituto de Psiquiatria (IPq).

Para a seleção dos indivíduos que comporiam a amostra, a pesquisadora responsável compareceu semanalmente nas duas entidades e acessou os registros gerais, levantando dados como nome, idade, telefone, presença de doença (diabetes, hipertensão e doenças psiquiátricas) e IAH. A mesma entrou em contato com os voluntários por telefone e e-mail, marcando assim um dia para avaliação. Vale ressaltar que muitos sujeitos que aceitaram participar da pesquisa não puderam comparecer na data agendada para avaliação por motivos pessoais ou por esquecimento, mesmo tendo sido contatados na data anterior à avaliação. Além disso, alguns indivíduos não puderam realizar os exames devido à presença de excesso de cerume, tendo

sido orientados e encaminhados ao médico otorrinolaringologista. Estes, mesmo após a remoção de cerume, não retornaram para avaliação.

A seguir encontram-se os fluxogramas com a síntese do processo de inclusão dos sujeitos na pesquisa, tanto dos que foram diagnosticados pelo Laboratório do Sono da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), no período de fevereiro de 2014 a julho de 2016, como pelo Instituto de Psiquiatria (IPq) no período março de 2015 a julho de 2016.

Nesta pesquisa também houve a colaboração de conhecidos da pesquisadora que se voluntariaram em participar, compondo os grupos sem e com AOS. Estes voluntários disponibilizaram dois dias, um para realizar a polissonografia e, portanto, precisariam dormir no Laboratório do Sono do InCor e outro dia para realizar avaliação auditiva e do PEALL no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Potenciais Evocados Auditivos do Curso de Fonoaudiologia do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da USP.

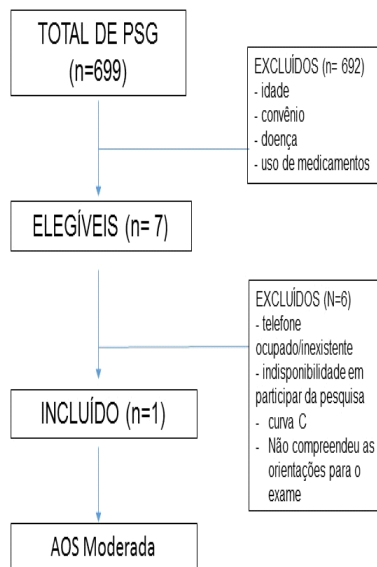


Figura 1- Fluxograma do processo de inclusão dos voluntários do IPq na pesquisa

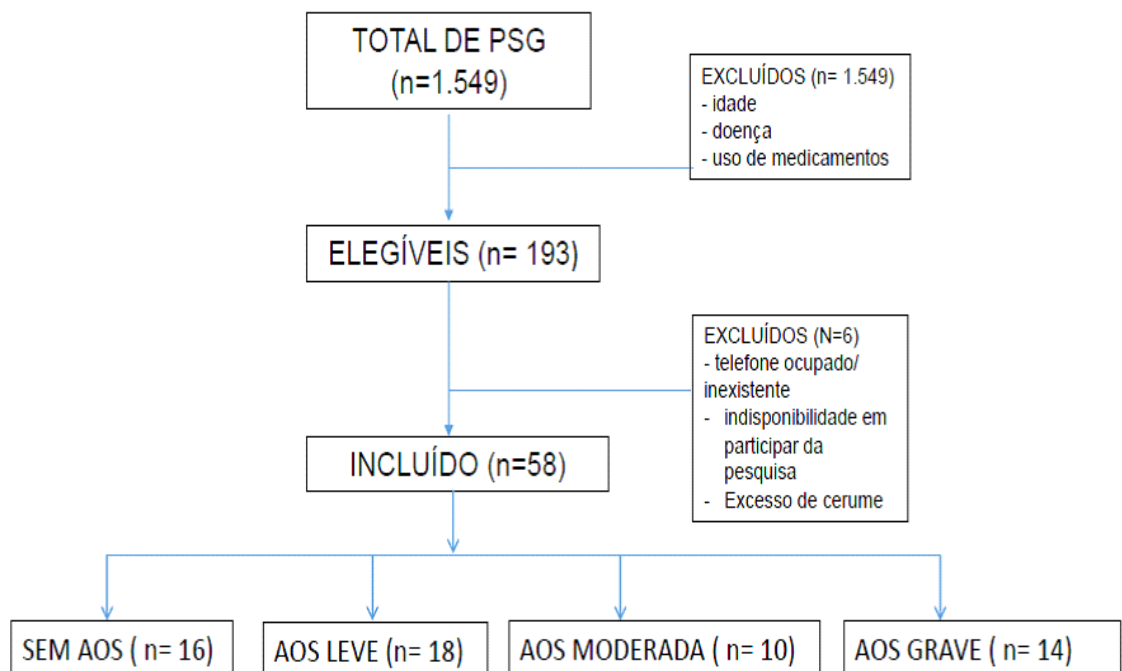


Figura 2- Fluxograma do processo de inclusão dos voluntários do Incor na pesquisa

4.2. Critérios de seleção da amostra

Participaram deste estudo 59 indivíduos dos gêneros masculino e feminino, com idade de 22 a 54 anos.

Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: Índice de massa corpórea superior ou igual a 40 kg/m^2 ; Problemas metabólicos (diabetes, hipertensão, colesterol alto, alterações de tireóide); Insuficiência cardíaca ou doença coronariana; Alterações neurológicas, histórico de acidente vascular cerebral, crises convulsivas; Indivíduos que fazem ou fizeram uso de CPAP ou outro tratamento alternativo para AOS; Diagnóstico de perda auditiva de grau moderadamente severo a profundo; Histórico de uso frequente de medicamentos ototóxicos (aminoglicosídeos, associação com diuréticos, agentes quimioterápicos) e/ou uso de medicações hipnóticas; Histórico de afecções de orelha média: otite média persistente ou recorrente, perfuração da membrana timpânica, disfunção tubária; Malformação de meato acústico externo; Antecedentes familiares de disacusia hereditária; Consanguinidade materna; Trauma acústico; Síndromes congênitas.

Em relação aos critérios de inclusão adotados neste estudo, todos os voluntários pertencentes aos quatro grupos (sem AOS, com AOS leve, com AOS moderado e com AOS grave), realizaram o exame de PSG recentemente. Foi considerada como recente uma diferença inferior a um ano entre a data de realização do exame (PSG) e a data da avaliação audiológica e do PEALL.

4.3. Materiais

Para esta pesquisa foram utilizados os seguintes materiais e equipamentos:

1. Protocolo para registro de dados de identificação e investigação de queixas relacionadas à audição.
2. Equipamentos: Audiômetro modelo *GSI 61* da marca *Grason Stadler*, com fones supra aurais modelo TDH-50 (ANSI S3.6 - 1989, IEC 1988) para realização da audiometria tonal convencional; Analisador de orelha média modelo *Titan IMP 440* da marca *Interacoustics*, com frequência da sonda de 226 Hz, para realização das medidas de imitância acústica e análise da orelha média; equipamento modelo *Smart EP* da marca *Intelligent Hearing System* para realização dos Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL).
3. Cabina acusticamente tratada atendendo à norma ANSI S 3.1 (1991).
4. Listas de vocábulos propostas por Santos e Russo (1986) para realização da Logaudiometria.
5. Eletrodos de superfície (cobre) para captação dos Potenciais Evocados Auditivos.
6. Pasta abrasiva para limpeza da pele e pasta eletrolítica para fixação dos eletrodos.
7. Fita microporosa para fixação dos eletrodos com a pele.

4.4. Procedimentos

Inicialmente a pesquisadora responsável informou aos indivíduos participantes os objetivos e procedimentos da pesquisa, esclarecendo as dúvidas que eventualmente apareceram, e os mesmos, ao concordarem em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo III).

Em seguida, foi realizado registro dos dados de identificação em protocolo específico e levantadas as queixas relacionadas à audição e histórico otológico (Anexo IV).

Para verificar possíveis obstruções por presença de cerume ou corpo estranho que impeçam a realização dos exames foi feita a inspeção visual do meato acústico externo, por meio do otoscópio da marca Heine. Caso não tenha sido visualizada nenhuma obstrução foram realizados os procedimentos a seguir:

- Medidas de Imatância Acústica - foram realizadas a timpanometria com sonda de 226Hz e a pesquisa dos reflexos estapedianos, nas modalidades ipsilateral e contralateral, nas frequências de 500Hz, 1000Hz, 2000Hz e 4000Hz.

- Audiometria Tonal Convencional e Logaudiometria - foram realizadas em uma cabina acústica atendendo a norma ANSI S3.1- 1991. Na audiometria tonal convencional foram obtidos os limiares de audibilidade nas frequências de 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz e, na logaudiometria, foram pesquisados o Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) e o Índice de Reconhecimento de Fala (IRF), com as listas de vocábulos propostas por Santos e Russo (1991).

Ao término da avaliação audiológica convencional foram selecionados, para todos os grupos avaliados, os indivíduos que apresentaram sensibilidade auditiva normal, ou seja, limiares de audibilidade até 25 dB NA (Lloyd e Kaplan, 1978) ou perda auditiva neurossensorial de grau leve a moderado (Lloyd e Kaplan, 1978) e curva timpanométrica tipo A (Jerger, 1970).

Em seguida, caso se enquadrasse aos critérios descritos anteriormente. O paciente foi submetido à avaliação eletrofisiológica da audição por meio dos potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL).

Para obtenção destes potenciais, os indivíduos deveriam estar em estado de alerta, sentados confortavelmente em uma poltrona reclinável. Foi realizada inicialmente a limpeza da pele com pasta abrasiva, fixando os eletrodos à pele do indivíduo por meio de pasta eletrolítica e fita microporosa, em posições pré-determinadas, de acordo com a norma *International Electrode System IES 10-20* (Jasper, 1958). Os eletrodos foram posicionados no vértex (Cz) e nas mastóides direita e esquerda (A2 e A1, respectivamente). Os valores de impedância dos mesmos foram verificados e deveriam situar-se abaixo de 5 kohms. Para eliciar as respostas foram utilizados como estímulos acústicos tanto o *tone-burst* como a fala.

Os indivíduos foram orientados a prestar atenção nos estímulos acústicos raros que apareceram, aleatoriamente, dentro de uma série de estímulos frequentes, sendo solicitados a contar o número de vezes que o evento raro ocorreu (Musiek e Lee, 2001). A janela de análise utilizada foi de 800 ms. Os estímulos acústicos de fala (sílabas /ba/ e /da/) e *tone-burst* (frequências de 1000 e 2000 Hz) foram apresentados monoauralmente na intensidade de 75 dBnNA por meio de fones de inserção ER-3A, em uma velocidade de apresentação de 1.1 estímulos por segundo, ambos apresentados em intervalos inter-estímulos de 500ms, sendo empregado um total de 300 estímulos. No P3 com fala, o estímulo acústico frequente foi a sílaba /ba/ e o raro a sílaba /da/; por sua vez, no P3 com *tone-burst*, o estímulo acústico freqüente foi 1000 Hz e o raro a frequência de 2000 Hz.

Após o registro dos PEALL, nos traçados obtidos, os valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 foram analisados, tanto para o estímulo de fala como para o *tone-burst*. Ressalta-se que a onda P3 foi identificada e analisada em relação a sua latência e amplitude no traçado correspondente ao estímulo raro, e os componentes P1, N1, P2 e N2 foram identificados e analisados no traçado correspondente ao estímulo frequente.

Todos os procedimentos da avaliação audiológica foram realizados no mesmo dia, pois o fato de executá-los em dias diferentes poderia interferir nos

resultados, visto que neste intervalo o indivíduo poderia apresentar intercorrências como acúmulo de cerumen, otites, disfunção tubária, perfuração de membrana timpânica, que alterariam as características audiológicas medidas previamente. Além disso, os exames foram realizados preferencialmente no horário em que o paciente apresentava menos sono.

4.5. Estatística

A análise dos dados (idade, sexo, PEALL fala e *tone-burst*) foi realizada em duas etapas: descritiva e inferencial.

Idade, sexo

Na análise descritiva, caracterizamos inicialmente a amostra coletada quanto ao Sexo e Idade, por grupo (sem AOS; com AOS: Leve, Moderado e Grave).

Na análise inferencial, para a Idade, foi ajustado um modelo de ANOVA com um fator (grupo), em que o efeito do grupo foi considerado fixo. Foi realizada uma análise de diagnóstico que mostrou que o modelo estava bem ajustado (Kutner et al., 2004).

Adotou-se, para o teste da hipótese de igualdade entre as médias das idades nos quatro grupos, um nível de significância igual a 0,05. Como a hipótese testada foi rejeitada, valor-p = 0,003 inferior a 0,05, foram realizadas comparações múltiplas entre as médias das idades por meio do método de Bonferroni (Kutner et al., 2004) adotando-se um coeficiente de confiança global igual a 95%.

PEALL fala e *tone-burst*

Na análise descritiva, as amplitudes P1-N1, P2-N2 e P3 (em microvolts), e as latências absolutas P1, N1, P2, N2 e P3 (em milissegundos - ms), foram analisadas descritivamente por orelha (Direita e Esquerda) e grupo (sem AOS; com AOS: Leve, Moderado e Grave).

Na análise inferencial, para cada amplitude e latência absoluta, foi ajustado um modelo misto normal, em que o efeito do paciente foi considerado aleatório e os efeitos de grupo e orelha foram considerados fixos (Pinheiros e Bates, 2002). Para cada modelo, foi realizada uma análise de diagnóstico que mostrou que o modelo estava bem ajustado (Nobre e Singer, 2007).

Adotou-se, para cada teste de hipótese realizado, um nível de significância igual a 0,05. Primeiro testou-se a hipótese de inexistência de efeito de interação entre grupo e orelha. Quando esta hipótese não foi rejeitada (valor-p > 0,05), foram testadas as hipóteses de inexistência de efeito de grupo e de efeito de orelha. Concluiu-se que existe efeito de grupo ou de orelha quando os valores-p associados a estes testes foram inferiores a 0,05.

Quando a hipótese de inexistência de efeito de interação foi rejeitada (valor-p < 0,05), foram realizadas comparações múltiplas entre as médias por meio do método de Bonferroni (Kutner et al., 2004) adotando-se um coeficiente de confiança global igual a 95%.

5. RESULTADOS

A avaliação eletrofisiológica foi analisada da forma quantitativa para os quatros grupos.

Primeiramente foram comparados os valores de latência e de amplitude dos componentes entre as orelhas direita e esquerda. Para tanto foram utilizadas as comparações múltiplas entre as médias por meio do método de Bonferroni, adotando-se um coeficiente de confiança global igual a 95%.

Como ocorreram diferenças estatisticamente significantes em alguns componentes, todos os componentes foram comparados entre os grupos separadamente por orelhas.

5.1. Caracterização da Amostra

Foram incluídos na pesquisa 59 indivíduos, sendo 52 (75%) homens e 07 (13%) mulheres, distribuídos conforme a severidade AOS.

Na análise descritiva da amostra, em relação ao sexo e idade por grupo (sem AOS e com AOS leve, moderado e grave), verificamos que em todos os grupos, pelo menos 77% dos pacientes são do sexo masculino como pode ser observado na Tabela 1.

Foi verificado na Tabela 2, que os grupos Moderado e Grave apresentam, descritivamente, idades médias, desvios padrão e idades medianas superiores aos demais grupos. Ao identificar essa característica nestes dois grupos, foi realizado uma análise inferencial com os demais grupos, para a idade, ajustada com o modelo ANOVA, descrita na Tabela 3, na qual verificou-se que há diferença entre as médias de idades apenas entre os grupos AOS grave e indivíduos sem AOS e entre AOS grave e AOS leve, tendo em vista que o valor zero não estava dentro do intervalo das médias.

Tabela 1- Distribuição de frequências da variável sexo por grupo

Grupo	Feminino		Masculino	
	n	%	n	%
sem AOS	3	18,75	13	81,25
AOS leve	4	22,22	14	77,78
AOS moderada	1	9,09	10	90,01
AOS grave	0	0,00	14	100,00

Tabela 2- Medidas descritivas da variável Idade (anos) por grupo

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	16	31,96	5,62	30,0	25	49
Leve	18	33,55	6,15	33,5	23	51
Moderado	11	36,91	9,05	37,0	22	52
Grave	14	41,56	8,13	39,5	26	54

Tabela 3- Intervalos de confiança obtidos pelo método de Bonferroni para as diferenças entre as médias da Idade entre os quatro grupos

Diferença de médias	Intervalo de Confiança
Grave – Leve	[1,05; 14,96]
Grave – Moderado	[-3,21; 12,51]
Grave – Normal	[2,45; 16,74]
Moderado - Leve	[-4,11; 10,83]
Normal - Leve	[-8,29; 5,12]
Moderado – Normal	[-2,70; 12,59]

5.2. Estudo da latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 dos PEALL com estímulo de fala entre os grupos com AOS de grau leve, moderado, grave e grupo sem AOS

A tabela 4 apresenta as medidas descritivas para as latências de P1, em ms, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 3 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da latência de P1 (em ms) por grupo e orelha.

Tabela 4- Medidas descritivas da latência do componente P1 (em ms) dos PEALL com estímulo de fala por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	61,31	11,80	59,0	41	90
	Esquerda	16	62,00	18,09	53,0	41	112
Leve	Direita	18	59,39	9,52	58,0	41	78
	Esquerda	18	60,39	10,24	58,0	42	83
Moderado	Direita	11	57,09	12,08	53,0	38	74
	Esquerda	11	59,00	13,22	57,0	39	86
Grave	Direita	14	63,71	10,91	59,5	51	87
	Esquerda	14	65,93	13,74	64,5	43	91

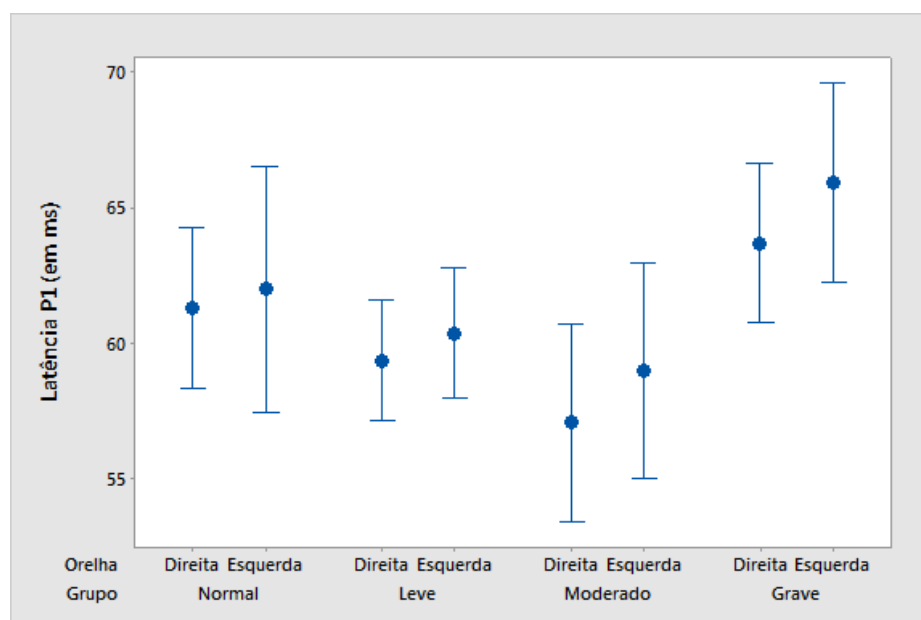


Figura 3- Média (erro padrão) de P1 (em ms) com estímulo de fala por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial, da Tabela 4 e da Figura 3, mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da latência de P1 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,991). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,387), isto é, a média da latência de P1 não difere entre os grupos;
- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,456), isto é a média da latência de P1 não difere entre as duas orelhas.

A tabela 5 apresenta as medidas descritivas para as latências de N1, em ms, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 4 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da latência de N1 (em ms) por grupo e orelha.

Tabela 5- Medidas descritivas da latência do componente N1 (em ms) dos PEALL com estímulo de fala por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	111,38	12,75	113,0	79	133
	Esquerda	16	115,44	12,01	113,0	90	140
Leve	Direita	18	108,17	16,30	106,5	73	144
	Esquerda	18	114,06	16,73	113,0	72	142
Moderado	Direita	11	107,27	17,65	111,0	80	135
	Esquerda	11	105,82	16,37	105,0	78	137
Grave	Direita	14	108,29	11,06	107,0	93	125
	Esquerda	14	113,36	11,24	113,5	91	130

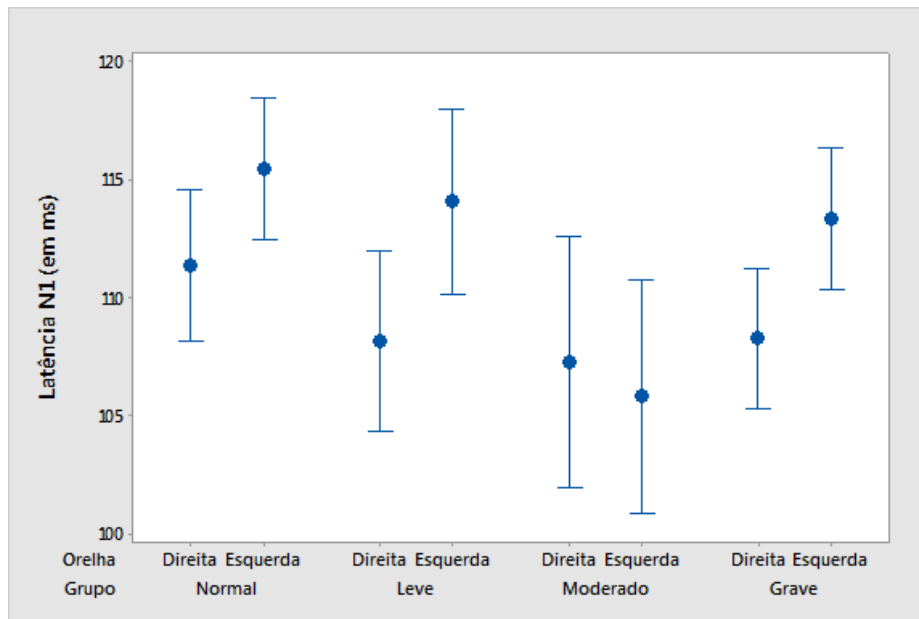


Figura 4- Média (erro padrão) da latência de N1 (em ms) com estímulo de fala por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 5 e da Figura 4 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da latência de N1 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,563). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,587), ou seja, a média da latência de N1 não difere entre os grupos;
- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,073), ou seja, a média da latência de N1 não difere entre as orelhas.

Na tabela 6 apresenta as medidas descritivas para a latência de P2, em ms, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 5 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da latência de P2 (em ms) por grupo e orelha.

Tabela 6- Medidas descritivas da latência do componente P2 (em ms) dos PEALL com estímulo de fala por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	181,13	13,78	179,0	164	214
	Esquerda	16	185,31	20,97	186,5	149	237
Leve	Direita	18	181,83	12,85	179,5	162	204
	Esquerda	18	191,11	27,93	184,5	162	286
Moderado	Direita	11	181,36	21,05	182,0	141	225
	Esquerda	11	189,27	18,09	189,0	162	220
Grave	Direita	14	178,71	27,58	172,0	140	263
	Esquerda	14	178,36	13,43	174,5	168	216

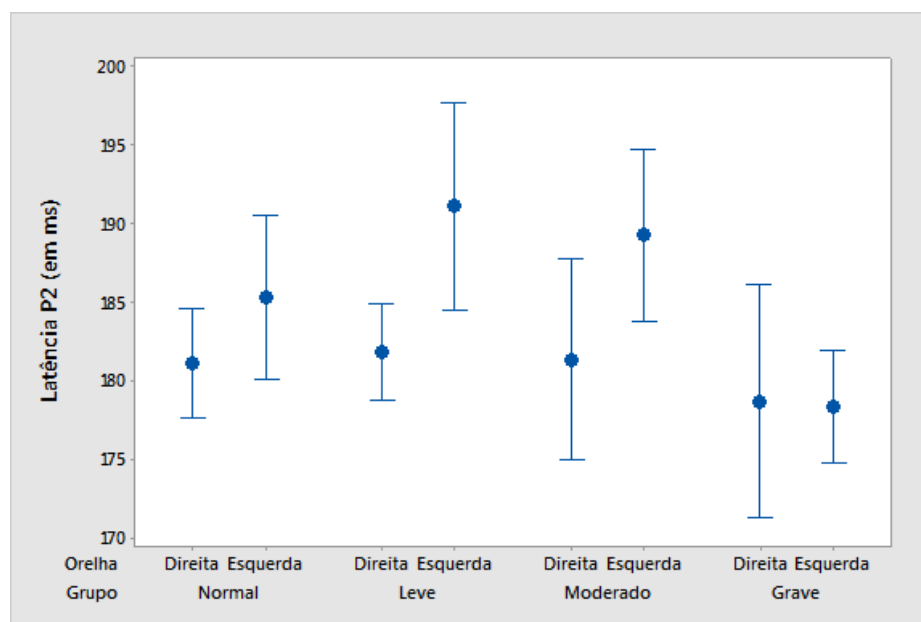


Figura 5- Média (erro padrão) da latência de P2 (em ms) com estímulo de fala por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 6 e da Figura 5 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da latência de P2 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,587). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha, e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,625), ou seja, a média da latência de P2 não difere entre os grupos;
- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,059), ou seja, a média da latência de P2 não difere entre as orelhas.

A tabela 7 apresenta as medidas descritivas para a latência de N2, em ms, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 6 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da latência de N2 (em ms) por grupo e orelha.

Tabela 7- Medidas descritivas da latência do componente N2 (em ms) dos PEALL com estímulo de fala por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	238,81	14,65	239,0	217	275
	Esquerda	16	245,13	30,84	237,5	197	343
Leve	Direita	18	254,33	28,84	257,0	203	308
	Esquerda	18	259,44	29,27	253,0	192	316
Moderado	Direita	11	268,20	41,20	259,0	225	374
	Esquerda	11	263,82	20,60	266,0	238	295
Grave	Direita	13	226,46	20,55	226,0	200	281
	Esquerda	14	227,57	29,72	220,5	197	304

Ressalta-se que um voluntário pertencente ao grupo AOS grave não teve presença de resposta para o componente N2 na orelha direita.

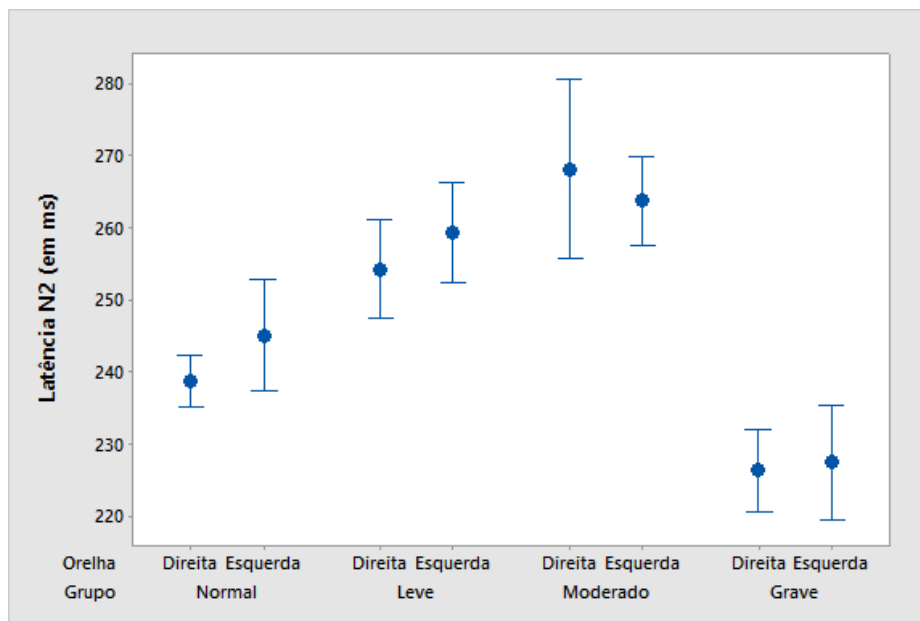


Figura 6- Média (erro padrão) da latência de N2 (em ms) com estímulo de fala por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 07 e da Figura 06 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da latência N2 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,790). Comparados os grupos entre si, independentemente de cada orelha, e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Há evidência de efeito de grupo (valor-p < 0,001). A Tabela 8 mostra que a média da latência de N2, para o grupo Grave, é menor do que para o grupo Normal que é menor do que para os grupos Leve e Moderado, sendo que esta não difere entre estes dois últimos grupos;
- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,647), ou seja, a média da latência de N2 não difere entre as duas orelhas.

Tabela 8- Valores-p das comparações múltiplas para as diferenças entre as médias da latência de N2 com estímulo de fala entre os quatro grupos, dois a dois

Diferença de Médias	Valor-p
Leve x Normal	0,032
Moderado x Normal	0,001
Grave x Normal	0,048
Moderado x Leve	0,701
Grave x Leve	< 0,001
Grave x Moderado	< 0,001

A tabela 9 apresenta as medidas descritivas para a latência de P3, em ms, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 7 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da latência de P3 (em ms) por grupo e orelha.

Tabela 9- Medidas descritivas da latência do componente P3 (em ms) dos PEALL com estímulo de fala por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	305,56	30,92	300,5	255	365
	Esquerda	16	293,88	30,19	289,0	261	360
Leve	Direita	18	306,00	32,29	308,5	255	379
	Esquerda	18	293,44	31,38	283,0	261	374
Moderado	Direita	11	310,64	30,72	314,0	268	378
	Esquerda	11	306,64	24,95	303,0	266	357
Grave	Direita	14	314,14	27,75	306,5	272	371
	Esquerda	14	307,86	35,72	305,5	256	370

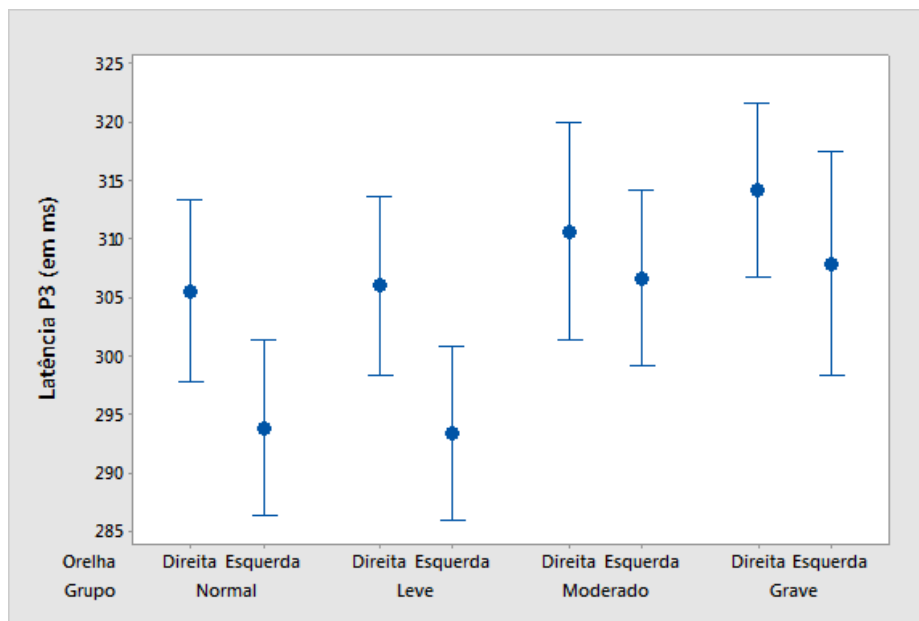


Figura 7- Média (erro padrão) da latência de P3 (em ms) com estímulo de fala por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 9 e da Figura 7 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da latência de P3 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,791). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha, e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,580), ou seja, a média da Latência de P3 não difere entre os quatro grupos;
- Há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,016), sendo que a média da latência de P3 é maior para a orelha direita.

A tabela 10 apresenta as medidas descritivas para a amplitude P1-N1, em microvolts, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 8 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da amplitude P1-N1 (em microvolts) por grupo e orelha.

Tabela 10- Medidas descritivas da amplitude P1-N1 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	3,97	1,444	4,00	1,35	6,32
	Esquerda	16	3,58	1,126	3,61	1,35	5,59
Leve	Direita	18	3,69	1,588	3,68	1,20	6,93
	Esquerda	18	3,39	1,397	3,08	1,27	6,55
Moderado	Direita	11	3,80	1,534	3,59	1,46	5,82
	Esquerda	11	3,86	1,434	3,69	1,95	6,17
Grave	Direita	14	3,67	1,800	3,61	1,49	7,01
	Esquerda	14	3,78	1,793	3,71	1,40	6,69

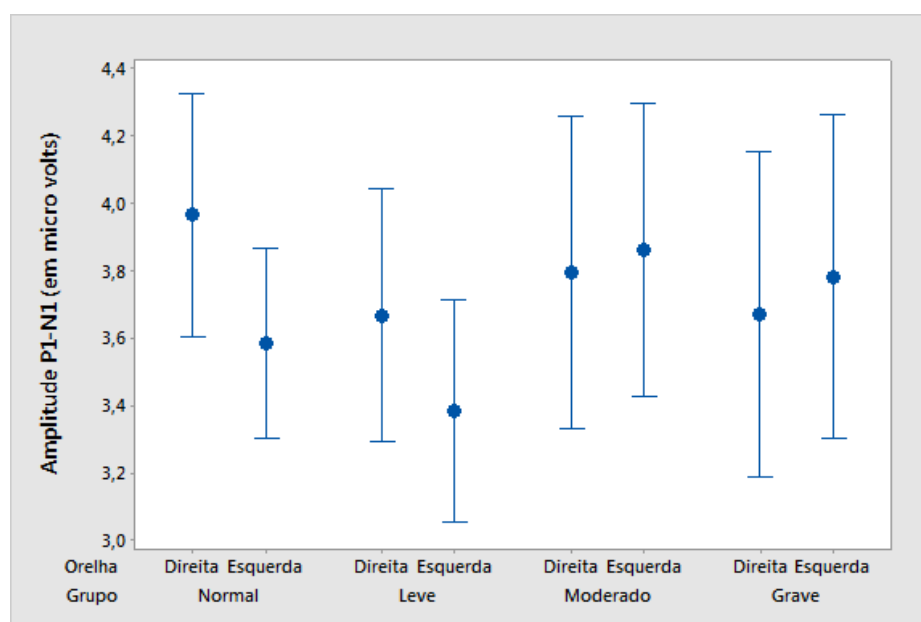


Figura 8- Média (erro padrão) da amplitude P1-N1 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 10 e da Figura 8 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da amplitude P1-N1 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,910). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,857), ou seja, a média da amplitude P1-N1 não difere entre os grupos;

- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,681), ou seja, a média da amplitude P1-N1 não difere entre as duas orelhas.

A tabela 11 apresenta as medidas descritivas para a amplitude P2-N2, em microvolts, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 9 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da amplitude P2-N2 (em microvolts) por grupo e orelha.

Tabela 11- Medidas descritivas da amplitude P2-N2 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	3,46	1,860	3,11	1,47	7,27
	Esquerda	16	3,20	1,711	2,94	0,87	6,66
Leve	Direita	18	3,86	1,941	3,57	1,52	6,98
	Esquerda	18	4,00	2,056	3,30	1,39	8,45
Moderado	Direita	11	4,16	1,410	4,62	1,44	5,77
	Esquerda	11	4,70	2,304	4,46	1,76	9,53
Grave	Direita	13	3,21	1,796	2,75	0,70	7,06
	Esquerda	14	2,63	2,199	1,98	0,38	8,87

Vale ressaltar que um voluntário do grupo AOS grave não apresentou resposta para o componente N2, portanto não foi possível estabelecer a amplitude de P2 –N2 para este voluntário.

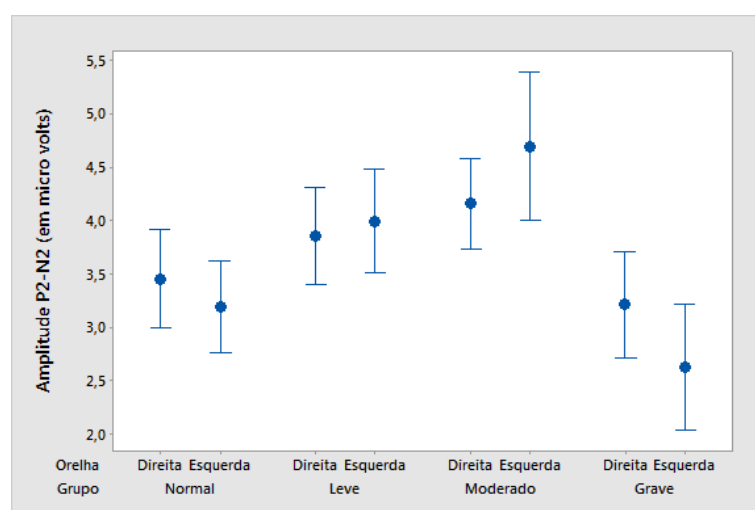


Figura 9- Média (erro padrão) da amplitude P2-N2 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 11 e da Figura 9 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da amplitude P2-N2 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,469). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,187), ou seja, a média da amplitude P2-N2 não difere entre os grupos.
- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,987), ou seja, a média da amplitude P2-N2 não difere entre as duas orelhas.

A tabela 12 apresenta as medidas descritivas para a amplitude P3, em microvolts, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 10 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da amplitude P3 (microvolts) por grupo e orelha.

Tabela 12- Medidas descritivas da amplitude P3 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	10,34	4,52	10,11	3,55	20,85
	Esquerda	16	10,02	4,85	9,79	1,84	17,56
Leve	Direita	18	12,58	6,90	13,06	2,35	25,66
	Esquerda	18	14,46	7,47	13,12	4,32	29,70
Moderado	Direita	11	11,14	5,89	9,48	2,54	25,15
	Esquerda	11	13,50	4,25	13,44	4,26	21,46
Grave	Direita	14	9,07	4,14	7,41	3,60	18,43
	Esquerda	14	10,05	6,48	8,04	2,48	25,57

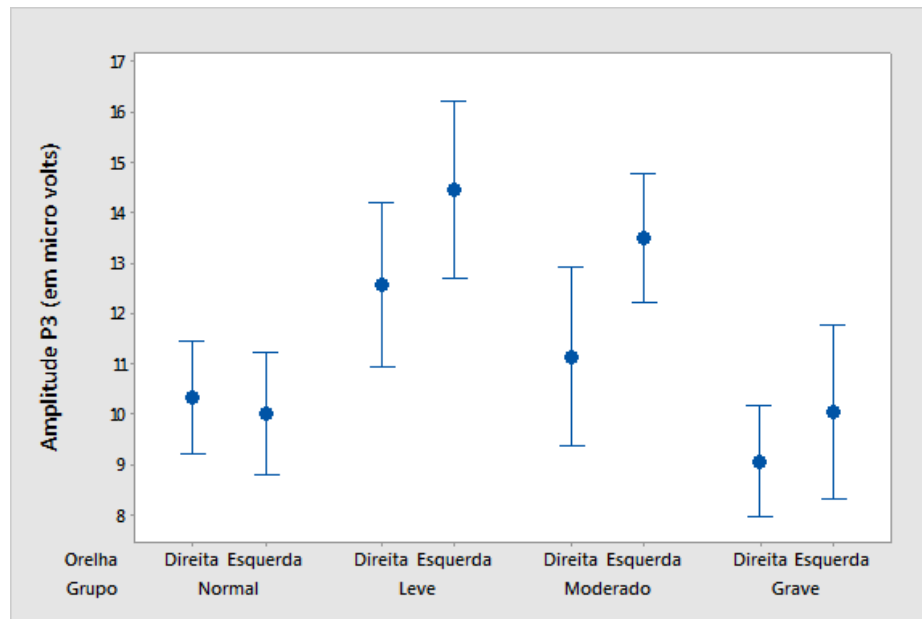


Figura 10- Média (erro padrão) da amplitude P3 (em microvolts) com estímulo de fala por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 12 e da Figura 10 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da amplitude P3 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,238). Comparados os grupos entre si, independentemente de cada orelha e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,163), isto é, a média da Amplitude P3 não difere entre os grupos;
- Há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,016), ou seja, a média da Amplitude P3 é maior para a orelha esquerda.

5.3. Estudo da latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 dos PEALL com estímulo *tone burst* entre os grupos com AOS de grau leve, moderado, grave e grupo sem AOS

A tabela 13 apresenta as medidas descritivas para a latência de P1, em ms, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 11 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da latência de P1 (em ms) por grupo e orelha.

Tabela 13- Medidas descritivas da latência do componente P1 (em ms) dos PEALL com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	50,56	10,61	52,0	36	65
	Esquerda	16	46,69	14,16	42,5	32	80
Leve	Direita	18	48,61	8,64	48,5	32	63
	Esquerda	18	46,78	12,90	42,5	32	72
Moderado	Direita	11	46,09	11,00	41,0	37	73
	Esquerda	11	48,36	9,42	50,0	35	62
Grave	Direita	14	49,07	9,31	47,0	38	74
	Esquerda	13	52,15	12,43	55,0	35	73

Um voluntário pertencente ao grupo grave não apresentou resposta para o componente P1 na orelha esquerda.

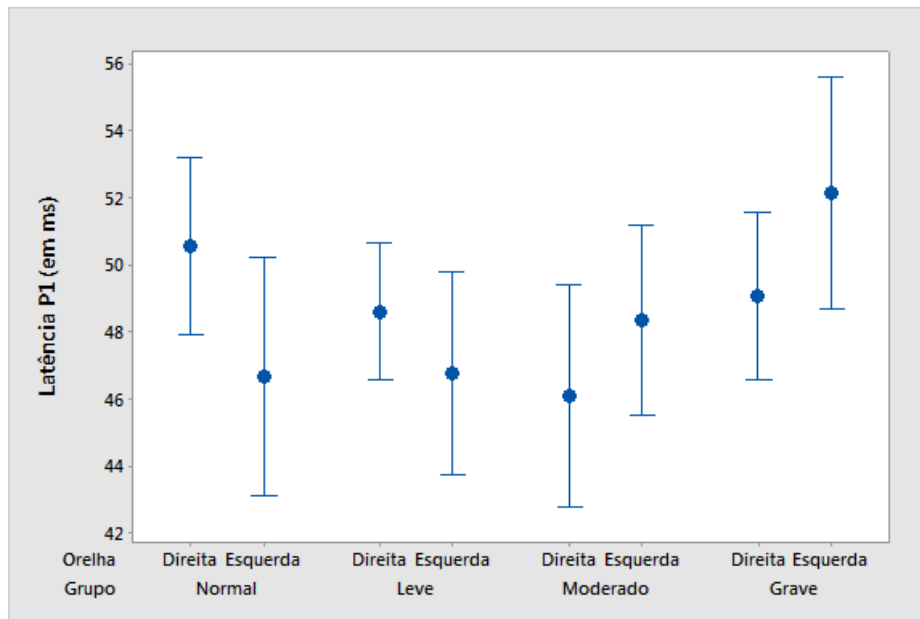


Figura 11- Média (erro padrão) da latência de P1 (em ms) com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 13 e da Figura 11 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da latência de P1 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,305). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha, e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,854), ou seja, a média da latência de P1 não difere entre os grupos;
- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,968), ou seja, a média da latência de P1 não difere entre as duas orelhas.

A tabela 14 apresenta as medidas descritivas para a latências de N1, em ms, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 12 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da latência de N1 (em ms) por grupo e orelha.

Tabela 14- Medidas descritivas da latência do componente N1 (em ms) dos PEALL com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	92,94	7,67	93,5	76	105
	Esquerda	16	87,44	12,88	88,0	58	107
Leve	Direita	18	88,89	9,92	88,0	76	114
	Esquerda	18	88,28	12,04	88,0	62	111
Moderado	Direita	11	93,09	14,90	95,0	65	113
	Esquerda	11	90,18	12,72	92,0	69	107
Grave	Direita	14	91,21	9,64	89,0	79	116
	Esquerda	14	88,29	13,83	85,0	67	114

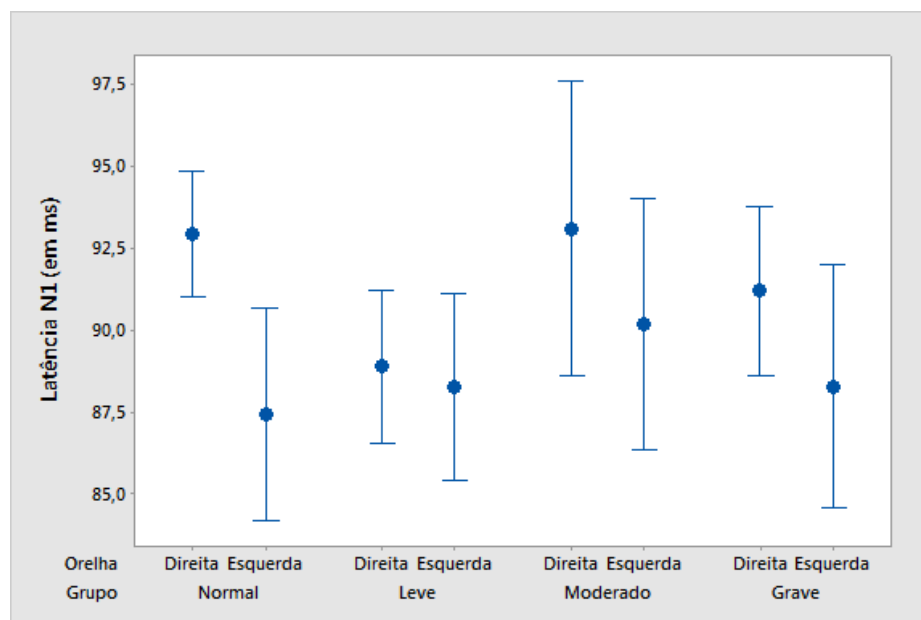


Figura 12- Média (erro padrão) da latência de N1 (em ms) com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 14 e da Figura 12 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da latência de N1 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,662). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,890), ou seja, a média da latência de N1 não difere entre os grupos;

- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,050), ou seja, a média da latência de N1 não difere entre as orelhas.

A tabela 15 apresenta as medidas descritivas para a latência de P2, em ms, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 13 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da latência de P2 (em ms) por grupo e orelha.

Tabela 15- Medidas descritivas da latência do componente P2 (em ms) dos PEALL com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	166,00	20,08	160,5	136	210
	Esquerda	16	169,44	26,38	171,5	136	241
Leve	Direita	18	168,11	27,58	158,0	125	233
	Esquerda	18	164,83	24,44	155,0	143	246
Moderado	Direita	11	163,18	14,90	163,0	141	189
	Esquerda	11	180,73	25,95	172,0	151	237
Grave	Direita	14	163,00	23,29	155,0	142	225
	Esquerda	14	155,14	24,56	146,5	128	217

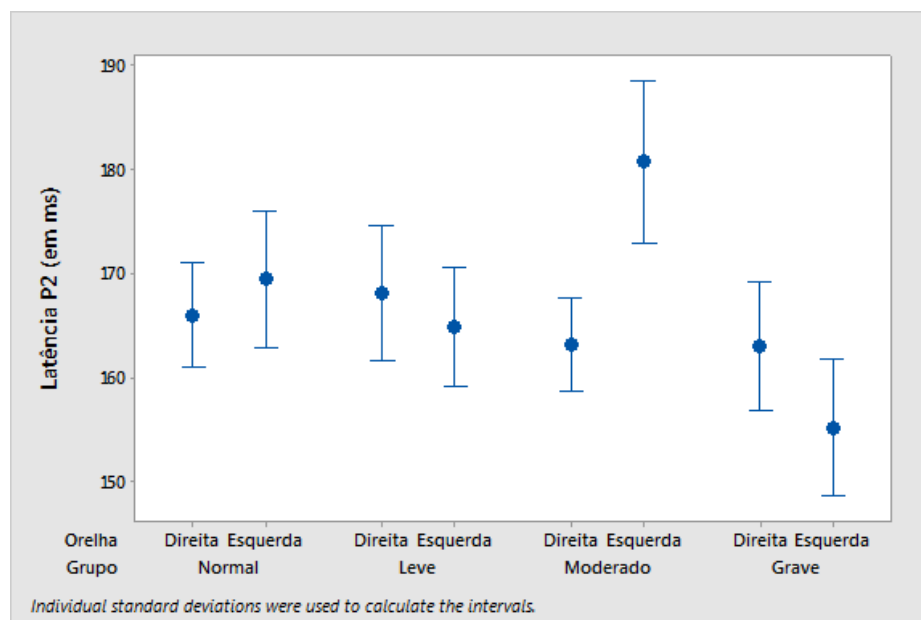


Figura 13- Média (erro padrão) da latência de P2 (em ms) com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 15 e da Figura 13 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da latência de P2 não é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a presença de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,029). Comparando os grupos entre si, para cada orelha, e as duas orelhas, para cada grupo, observou-se que:

- Há evidência de diferença entre as médias da latência de P2 apenas entre os grupos Moderado e Grave (valor-p = 0,010), para a orelha Esquerda, sendo que a média para o grupo Moderado é maior do que para o grupo Grave (ver Tabela 17);
- Há evidência de diferença entre as médias da latência de P2 entre as orelhas Esquerda e Direita apenas para o grupo Moderado (valor-p = 0,010), sendo que a média para a orelha Esquerda é maior do que para a orelha Direita (ver Tabela 16).

Tabela 16- Valores-p das comparações múltiplas para as diferenças entre as médias da latência de P2 com estímulo *tone burst* entre as duas orelhas para cada grupo

Grupo	Diferença de médias	Valor-p
Normal	Esquerda x Direita	0,524
Leve	Esquerda x Direita	0,518
Moderado	Esquerda x Direita	0,010
Grave	Esquerda x Direita	0,180

Tabela 17- Valores-p das comparações múltiplas para as diferenças entre as médias da latência de P2 com estímulo *tone burst* entre os quatro grupos, dois a dois, por orelha.

Grupo	Diferença de médias	Valor-p
Direita	Leve x Normal	0,796
	Moderado x Normal	0,764
	Grave x Normal	0,734
	Moderado x Leve	0,592
	Grave x Leve	0,552
	Grave x Moderado	0,984
Esquerda	Leve x Normal	0,578
	Moderado x Normal	0,233
	Grave x Normal	0,108
	Moderado x Leve	0,087
	Grave x Leve	0,261
	Grave x Moderado	0,010

A tabela 18 apresenta as medidas descritivas para a latências de N2, em ms, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 14 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da latência de N2 (em ms) por grupo e orelha.

Tabela 18- Medidas descritivas da latência do componente N2 (em ms) dos PEALL com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	250,44	32,25	244,0	205	318
	Esquerda	16	239,50	30,92	231,0	196	300
Leve	Direita	18	255,22	33,79	253,0	199	311
	Esquerda	18	245,89	40,68	239,0	179	321
Moderado	Direita	11	258,40	34,80	256,0	216	316
	Esquerda	11	241,20	34,70	238,0	196	301
Grave	Direita	14	216,79	32,78	207,5	181	282
	Esquerda	14	213,60	37,50	217,0	144	277

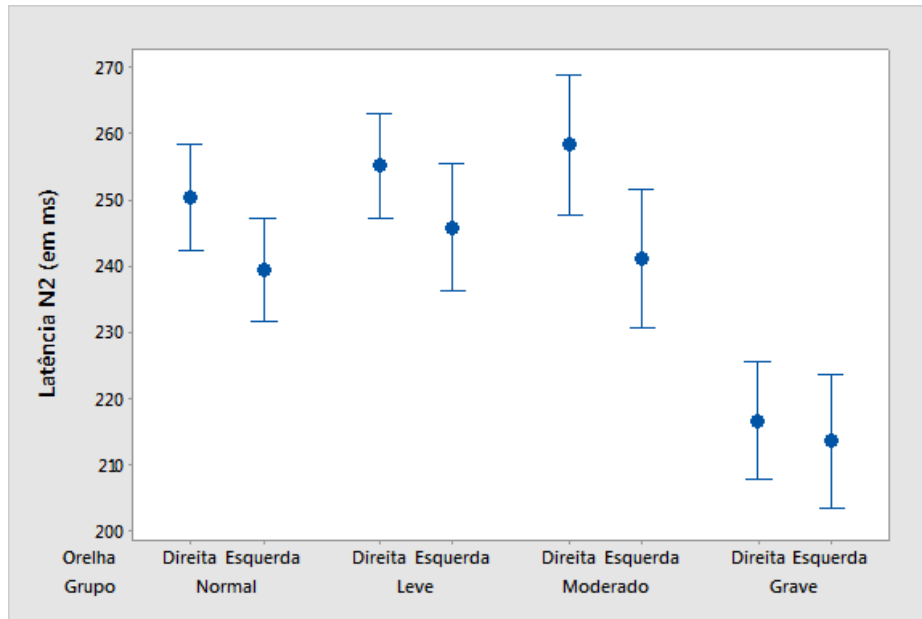


Figura 14- Média (erro padrão) da latência de N2 (em ms) com estímulo *tone burst* por grupo e orelha.

Os resultados da análise inferencial da Tabela 18 e da Figura 14 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da latência de N2 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,753). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha, e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,010). A Tabela 19 mostra que a média da latência de N2, para o grupo Grave, é menor do que para os outros três grupos (valores-p < 0,001) e que a média da latência N2 não difere entre os grupos Normal, Leve e Moderado.
- Há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,021), sendo que a média da latência de N2 na orelha Direita é maior do que na Esquerda.

Tabela 19- Valores-p das comparações múltiplas para as diferenças entre as médias da latência de N2 com estímulo *tone burst* entre os quatro grupos, dois a dois.

Diferença de Médias	Valor-p
Leve x Normal	> 0,999
Moderado x Normal	> 0,999
Grave x Normal	< 0,001
Moderado x Leve	> 0,999
Grave x Leve	< 0,001
Grave x Moderado	< 0,001

A tabela 20 apresenta as medidas descritivas para a latência de P3, em ms, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 15 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da latência de P3 (em ms) por grupo e orelha.

Tabela 20- Medidas descritivas da latência do componente P3 (em ms) dos PEALL com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	307,90	42,70	319,5	223	368
	Esquerda	16	307,13	35,61	305,5	248	374
Leve	Direita	18	316,40	45,80	313,0	253	435
	Esquerda	18	311,20	44,40	314,0	240	421
Moderado	Direita	11	311,27	32,90	301,0	273	378
	Esquerda	11	312,80	35,80	322,0	253	354
Grave	Direita	14	319,40	39,60	328,5	263	365
	Esquerda	14	326,14	24,47	332,0	280	351

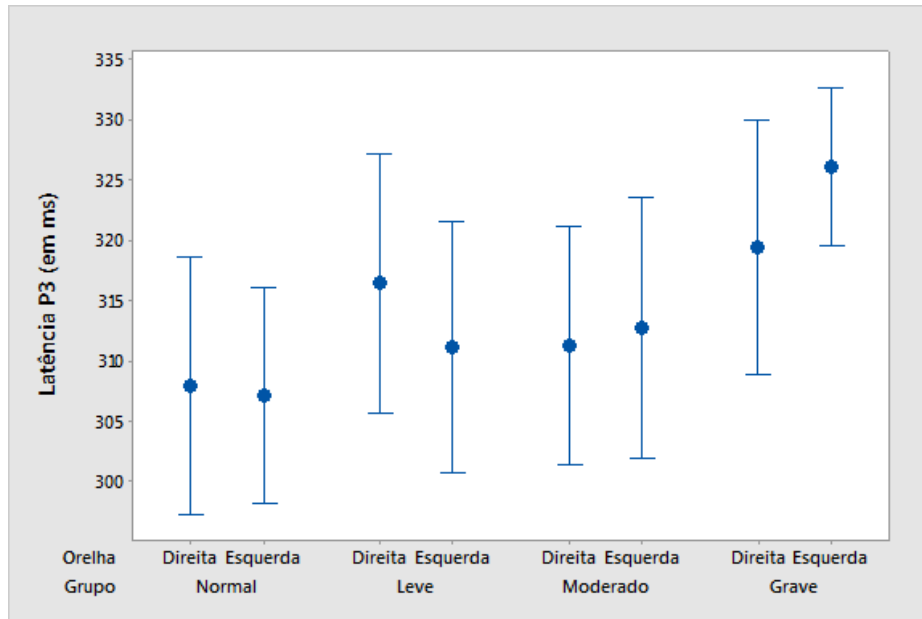


Figura 15- Média (erro padrão) da latência de P3 (em ms) com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 20 e da Figura 15 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da latência de P3 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,778). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha, e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,700), ou seja, a média da latência de P3 não difere entre os grupos;
- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,901), ou seja, a média da latência de P3 não difere entre as duas orelhas.

A tabela 21 apresenta as medidas descritivas para a amplitude P1- N1, em microvolts, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 16 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da amplitude P1-N1 (em microvolts) por grupo e orelha.

Tabela 21- Medidas descritivas da amplitude P1-N1 (em microvolts) com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	4,12	1,909	4,15	1,92	8,34
	Esquerda	16	3,44	1,459	3,31	0,66	5,59
Leve	Direita	18	3,36	1,457	3,05	0,94	7,35
	Esquerda	18	3,23	0,991	3,35	1,61	5,44
Moderado	Direita	11	3,69	2,036	3,99	0,60	7,60
	Esquerda	11	4,37	2,692	3,87	1,55	11,38
Grave	Direita	14	4,03	1,567	3,90	1,83	7,74
	Esquerda	13	3,57	1,478	3,82	1,34	6,71

É importante ressaltar que um voluntário do grupo AOS grave não apresentou resposta do componente P1, portanto não teve amplitude de P1-N1.

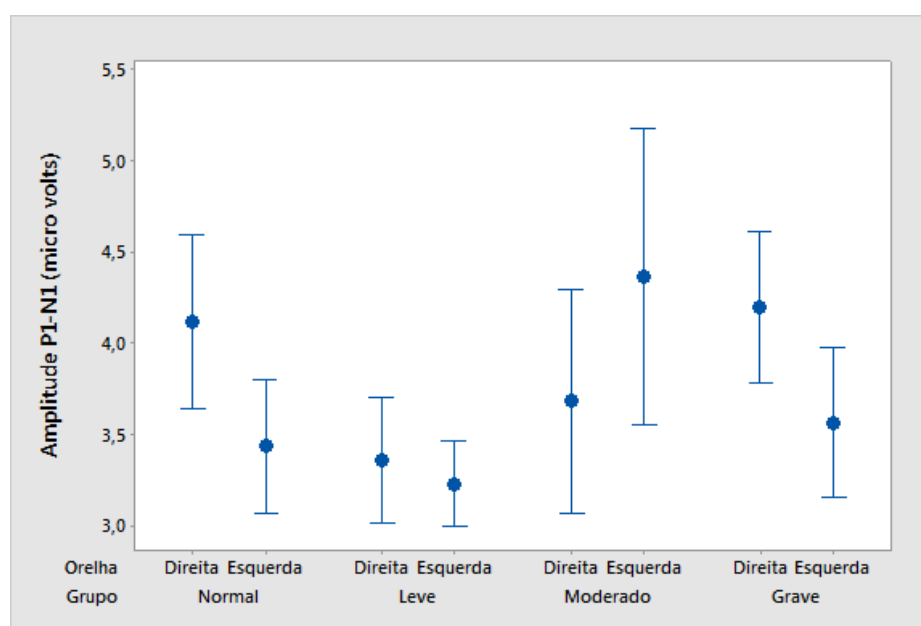


Figura 16- Média (erro padrão) da amplitude P1-N1 (em microvolts) com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 21 e da Figura 16 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da amplitude P1-N1 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p =

0,114). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha, e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,562), ou seja, a média da amplitude P1-N1 não difere entre os grupos;
- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,355) ou seja, a média da amplitude P1-N1 não difere entre as duas orelhas.

A tabela 22 apresenta as medidas descritivas para a amplitude P2-N2, em microvolts, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 17 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da amplitude P2-N2 (microvolts) por grupo e orelha.

Tabela 22- Medidas descritivas da amplitude P2-N2 (em microvolts) com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	4,76	1,716	4,54	1,76	8,18
	Esquerda	16	4,37	2,052	4,06	1,21	7,59
Leve	Direita	18	4,90	2,596	4,35	1,47	11,84
	Esquerda	18	4,75	2,671	4,86	0,40	11,22
Moderado	Direita	11	4,76	2,545	4,88	0,42	10,24
	Esquerda	11	4,18	2,177	4,77	1,32	8,80
Grave	Direita	14	2,92	1,888	2,49	0,43	6,63
	Esquerda	14	2,66	1,366	2,90	0,54	4,46

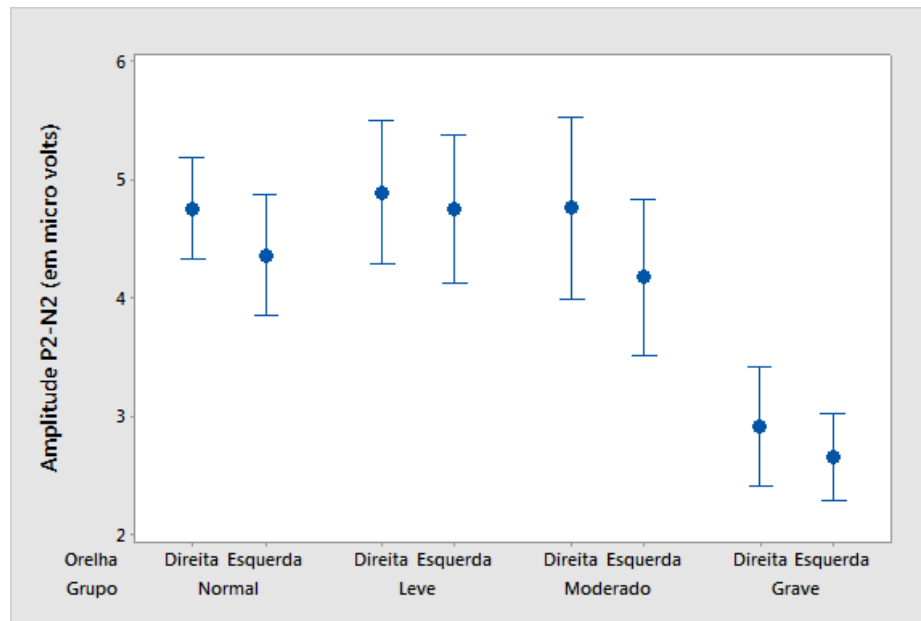


Figura 17- Média (erro padrão) da amplitude P2-N2 (em microvolts) com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 22 e da Figura 17 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da amplitude P2-N2 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,912). Comparando os grupos entre si, independentemente de cada orelha, e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,035). A Tabela 23 mostra que a média da amplitude P2-N2, para o grupo Grave, é menor do que para os outros três grupos (valores-p < 0,001) e que a média da amplitude P2-N2 não difere entre os grupos Normal, Leve e Moderado.
- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,123), ou seja, a média da amplitude P2-N2 não difere entre as orelhas.

Tabela 23- Valores-p das comparações múltiplas pelo método de Bonferroni para as diferenças entre as médias da amplitude P2-N2 com estímulo *tone burst* entre os quatro grupos, dois a dois

Diferença de Médias	Valor-p
Leve x Normal	> 0,999
Moderado x Normal	> 0,999
Grave x Normal	< 0,001
Moderado x Leve	> 0,999
Grave x Leve	< 0,001
Grave x Moderado	< 0,001

A tabela 24 apresenta as medidas descritivas para a amplitude P3, em microvolts, de acordo com os grupos estudados e lado da orelha. A Figura 18 apresenta o gráfico da média (erro padrão) da amplitude P3 (microvolts) por grupo e orelha.

Tabela 24- Medidas descritivas da amplitude P3 (em microvolts) com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Grupo	Orelha	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Normal	Direita	16	6,03	2,358	5,50	2,76	10,56
	Esquerda	16	6,68	2,843	6,80	1,72	13,49
Leve	Direita	18	8,86	6,470	7,40	1,14	23,93
	Esquerda	18	8,24	4,890	6,06	3,38	19,72
Moderado	Direita	11	8,67	3,520	9,23	2,83	13,10
	Esquerda	11	10,40	3,450	9,36	6,14	16,56
Grave	Direita	14	8,75	3,100	7,62	4,26	14,61
	Esquerda	14	7,72	2,810	7,34	3,26	13,70

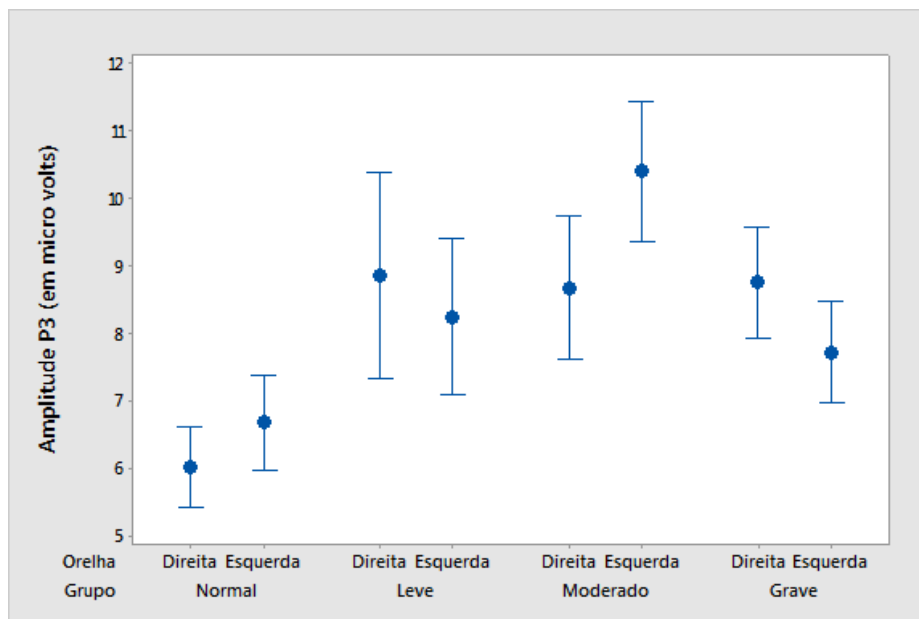


Figura 18- Média (erro padrão) da amplitude P3 (em microvolts) com estímulo *tone burst* por grupo e orelha

Os resultados da análise inferencial da Tabela 24 e da Figura 18 mostram que, quando passamos da orelha direita para a orelha esquerda, o comportamento médio da amplitude P3 é o mesmo para todos os grupos, caracterizando a ausência de efeito de interação entre grupo e orelha (valor-p = 0,263). Comparados os grupos entre si, independentemente de cada orelha, e as duas orelhas, independentemente de cada grupo, observou-se que:

- Não há evidência de efeito de grupo (valor-p = 0,126), ou seja, a média da amplitude P3 não difere entre os grupos;
- Não há evidência de efeito de orelha (valor-p = 0,719), ou seja, a média da amplitude P3 não difere entre as duas orelhas.

6. DISCUSSÃO

O foco desta dissertação foi caracterizar os potenciais evocados auditivos de longa latência em indivíduos portadores de AOS de grau leve, moderado e grave, correlacionando os achados eletrofisiológicos com a severidade do distúrbio do sono, além de comparar com os resultados obtidos no grupo sem AOS. Para isso, foram analisados os valores da latência dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 e os valores da amplitude P1-N1, P2-N2 e P3, tanto com estímulo de fala (/ba/ e /da/), como de *tone burst* (1kHz e 2kHz). Na literatura, algumas pesquisas já estudaram o PEALL em indivíduos com AOS, porém, todas elas utilizaram apenas o estímulo *tone burst*.

Pelo fato do estímulo fala ser mais complexo que o estímulo *tone burst*, esperava-se que este estímulo detectasse maiores alterações em latência e amplitude, conforme se aumenta a severidade da apneia. Porém, como será discutido no subtítulo 6.2, os resultados entre os dois estímulos foram muito parecidos.

Este estudo caracterizou-se por uma análise transversal, ou seja, os dados foram coletados em um único encontro com os voluntários, sem acompanhamento posterior. Neste encontro, os exames foram de características observacionais.

6.1. Caracterização da Amostra

A AOS é uma doença com uma incidência maior para o sexo masculino, como observado na literatura especializada (Young et al.1993; Bixler et al. 2001; Duran et al. 2001). Desta maneira, dos 59 voluntários selecionados para esta pesquisa, 51 (86%) eram do sexo masculino. O fator sexo pode ter influência na severidade da doença, visto que conforme a evolução do grau da AOS, o número de voluntários do sexo feminino foi diminuindo. No grupo com AOS leve, 22% eram mulheres; no grupo com AOS moderada, 9%; e no grupo com AOS grave, nenhum dos voluntários eram do sexo feminino.

Além do fator sexo, outra característica dos indivíduos que pode influenciar na severidade da AOS é a idade. Em linhas gerais, pode-se falar

que o avançar da idade contribui para o desenvolvimento da doença. Nos grupos desta pesquisa, a média de idade é maior conforme aumenta a severidade a AOS. O fator idade é uma das variáveis pertencente à patogênese da AOS porque, com o envelhecimento, as estruturas anatômicas se modificam, podendo promover a deterioração de muitos reflexos, afetando também o funcionamento do maior músculo dilatador (genioglosso) das VAS (Malhotra et al., 2006).

No presente estudo, o grupo de indivíduos sem AOS possuiu média de idade de 31,96 anos; o grupo com AOS leve, 33,55 anos; o grupo com AOS moderada, 36,91 anos; e o grupo com AOS Grave, 41,96 anos. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade somente entre os grupos AOS Grave x indivíduos sem AOS e AOS Grave x AOS leve.

Com a finalidade de se excluir os indivíduos que tivessem perda auditiva de grau moderadamente severo a profundo, pois o grau da perda pode influenciar na captação desses potenciais auditivos (Martin; Tremblay; Stapells, 2007), foi realizada audiometria convencional em todos os voluntários. Os grupos sem AOS, com AOS leve e AOS moderado apresentaram limiares auditivos dentro dos critérios de normalidade (Lloyd, 1976).

Em relação ao grupo AOS grave, apenas um voluntário apresentou perda auditiva leve, com média dos limiares auditivos nas frequências de 500 Hz, 1kHz e 2KHz 25 dBNA. Neste mesmo grupo, cinco voluntários apresentaram perda isolada. Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Ballacchino et al. (2015) que, buscando uma associação de desordens auditivas em sujeitos com alto risco de ter AOS, encontraram nestes sujeitos limiares auditivos rebaixados, assim como a presente pesquisa, que só encontrou limiares maiores que 25dB no grupo com AOS grave.

Ainda no grupo AOS grave, cinco voluntários apresentaram limiar maior que 25 dBNA na frequência 8Hz. Dentre estes cinco, dois apresentaram limiar maior que 25 dBNA também na frequência 4Hz. Em outro estudo, Vorvula et al. (2016) encontraram diferença estatisticamente significativa nas frequências 4kHz e 8kHz no grupo com AOS com IAH maior que 30 eventos por hora de sono (classificação equivalente com o grupo AOS grave), quando comparado

com o grupo com AOS menor que 15 eventos por hora de sono (equivalente ao grupo com AOS leve).

A suspeita que pacientes com AOS possam apresentar alteração na integridade do sistema auditivo não é exclusiva desta pesquisa. Matsumura et al.(2016) avaliaram 38 pacientes diagnosticados com AOS por meio da PSG. Os resultados da avaliação comportamental (audiometria e timpanometria) não apresentaram piora conforme a severidade da doença, no entanto nos resultados da avaliação eletrofisiológica, concluíram que a presença de AOS está associada à alteração na condução nervosa do estímulo acústico na via auditiva em tronco encefálico.

6.2. PEALL

O potencial evocado auditivo se refere a uma série de mudanças elétricas que acontecem no sistema nervoso periférico até o SNC. Portanto, esse potencial evocado fornece medidas objetivas sobre a integridade do sistema auditivo. O PEALL, especificamente, traz informações sobre o funcionamento do sistema auditivo até o córtex auditivo. Um dos seus componentes é o P3, que para a formação de sua resposta, se faz necessário a focalização da atenção em um estímulo raro durante o exame (estímulo raro: /da/ e /2kHz/ e frequente: /ba/ e /1kHz/).A atenção também influencia a resposta do complexo N1-P2, deste modo, se o indivíduo não estiver atento durante a avaliação ao estímulo apresentado, pode apresentar resposta atenuada e latência atrasada. (Schochat e Rabelo, 2009).

Em todos os componentes do PEALL, as variáveis latência e amplitude foram analisadas e, posteriormente, os valores de suas respostas foram aplicados em teste estatísticos com a finalidade de encontrar diferenças entres os grupos (sem AOS, com AOS leve, com AOS moderada e com AOS grave). Estas são variáveis importantes, pois a latência informa o tempo, em milissegundos, do processamento acústico e a amplitude sugere a extensão de neurônios ativos nos processos cognitivos (Romero et al., 2015).

6.2.1. PEALL com estímulo fala

O PEALL é um exame que não é invasivo ao paciente e pode ser moldado de acordo com a população que se irá avaliar, variando-se o tipo de estímulo a fim de se obter o melhor resultado. Por exemplo, no estudo com autistas que apresentam uma grande dificuldade na linguagem, o uso de estímulo fala torna-se o mais interessante. Há uma gama de métodos que podem ser utilizados, com diferentes tipos de estímulos: tons, sílabas, vocábulos, omissão de estímulos frequentes (Schochat e Rabelo, 2009). Porém, é sempre necessário obedecer a certos critérios, como a posição dos eletrodos, quantidades de estímulos apresentados e a porcentagem de estímulos raros (que não pode ser maior que 20%). O estímulo raro é o fator responsável pela formação do componente P3, desde que o voluntário seja orientado em prestar atenção ao estímulo alvo (McPherson, 1996).

Até o presente momento, a população com AOS nunca foi avaliada com estímulo fala. Esperava-se que nesta avaliação, os grupos com AOS apresentassem resultados mais alterados, pois o estímulo fala é mais complexo que o estímulo *tone burst*. No entanto, os resultados obtidos não corroboraram essa hipótese.

Ao se analisar as amplitudes dos componentes P1-N1, P2-N2 e P3, só foi observado diferença estatisticamente significativa na amplitude P3 (valor- $p=0,016$), com efeito de orelha. Isto significa que as médias das orelhas direita e esquerda eram diferentes, sendo que neste caso, as médias das amplitudes da orelha esquerda eram maiores que as da direita. Este resultado está de acordo como o esperado, pois sabe-se que o funcionamento entre os hemisférios não é igual e, segundo Kimura (1967), os estímulos auditivos verbais são processados no hemisfério esquerdo. Portanto, é natural que um estímulo relacionado à linguagem, como o de fala, tenha uma melhor resposta na captação ipsilateral da orelha esquerda.

Não houve diferença estatisticamente significativa do componente P3 entre os grupos, porém, é notável que média da amplitude do grupo com AOS grave foi a menor em comparação aos demais grupos (Tabela 12).

Uma das possíveis justificativas para não ter sido obtida diferença estatisticamente significativa entre os grupos com AOS e o grupo sem AOS seja decorrente do N amostral desta pesquisa. Visto que os critérios de exclusão adotados foram extensos, houve dificuldade em conseguir voluntários que não apresentassem nenhuma doença (hipertensão e diabetes) e que tivesse AOS. É de conhecimento a existência de outras comorbidades em indivíduos com AOS.

No que diz respeito à variável latência dos componentes dos PEALL obtidos com estímulo fala, houve diferença estatisticamente significativa para os componentes N2 (Tabela 8) e P3 (Tabela 9).

Na latência do componente N2, foi verificado melhor resultado no grupo com AOS grave, ou seja, o valor absoluto da latência era a menor quando comparadas com os demais grupos. Esse fato fez com que houvesse evidência do efeito grupo (valor-p= 0,010), ao se analisar o grupo com AOS grave com os demais grupos. Os outros grupos (AOS moderada, AOS leve e sem AOS), não apresentaram diferenças estatisticamente significantes quando analisados entre si.

Dentre as possíveis hipóteses para este resultado obtido na presente pesquisa tem-se:

- Devido ao fato dos voluntários, inclusive para o grupo com AOS grave, terem sido recém diagnosticados, uma hipótese seria que os sintomas da doença ainda não foram completamente desenvolvidos. Portanto, para se comprovar esta hipótese, teria que se realizar um estudo longitudinal;
- Como o componente N2, ainda que seja considerado exógeno, sofre influência da atenção do voluntário no momento da execução do exame (McPherson, 1996), é possível que o grupo com AOS grave estivesse mais atento que os demais grupos no momento do exame.

Para o componente P3, as médias das latências do grupo com AOS grave foram as maiores, porém não o suficiente para evidenciar efeito entre os grupos (Tabela 9).

Ainda em relação ao componente P3 com estímulo fala, houve diferença estatisticamente significativa apenas entre as orelhas (com valor-p= 0,016), e

não entre os grupos. A média da latência foi maior para orelha direita. Os dois hemisférios processam de forma diferente a fala, sendo o hemisfério direito considerado responsável pelo processamento indireto da linguagem, relacionado ao entendimento das metáforas e do processamento semântico. Por sua vez o hemisfério esquerdo é considerado o principal responsável pela linguagem, pois além de processar semanticamente, também tem a capacidade de processar outras informações da fala, como o nível lexical. (Fiori, 2008). Por esta característica, esperava-se que o hemisfério esquerdo, ao ser analisado com o estímulo fala, tivesse um melhor desempenho (ou seja, maior velocidade de processamento da informação acústica e, conseqüentemente, menor latência). Portanto, os resultados obtidos nessa pesquisa estão de acordo com essa ideia.

A comparação destes achados com estudos da literatura especializada ficou prejudicada, pois, até o presente momento, não existem pesquisas que buscaram caracterizar as respostas do PEALL nesta população com o estímulo fala.

6.2.2. PEALL com estímulo *tone burst*

A primeira pesquisa do PEALL em indivíduos com AOS foi realizada em 1989, por Walsleben et al. A presença de disfunções cognitivas tais como déficits de atenção, memória, controle cognitivo e coordenação motora (Verstraeten et al., 2004), fragmentação do sono, hipoxemia (Berry et al., 2012), atenção prejudicada e déficit cognitivos (Savani e Guillemainault, 2010), insônia (Patil et al., 2007), déficit cognitivo na memória e concentração (Walsleben et al., 1989) presentes nos pacientes com AOS, fez com que alguns pesquisadores investigassem o processamento cognitivo da informação acústica por meio dos PEALL com estímulo *tone burst* nesta população.

Para melhor descrever as pesquisas que estudaram o PEALL numa população com AOS, foi elaborado um quadro (Quadro 1) que descreve sucintamente os estímulos utilizados nos diversos estudos, especificando a frequência do estímulo *tone burst*.

Quadro 1- Estudos nacionais e internacionais que utilizaram o PEAL em pacientes com AOS

Título	Autor, ano	Característica do estímulo do P3
Auditory event-related potentials and brain dysfunction in sleep apnea	Walsleben et al. (1989)	<p>Eletrodo Ref. Fz, Cz, Pz; 2 TIPOS: Easy e difficult. - <i>EASY tone burst</i>:</p> <p>Raro: 3 kHz, 60 dB nHL Frequente: 250Hz, 40 dB nHL</p> <p>- <i>DIFFICULT tone burst</i></p> <p>Raro: 1,5 kHz, 60 dB nHL Frequente: 1 kHz, 60 dB nHL</p>
Auditory event-related potentials in obstructive sleep apnea: effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure	Rumbach et al. (1991)	<p>Fz, Cz and Pz; filtro passagem alta de 0,05 Hz e baixa 100Hz;</p> <p>Estímulo apresentado bilateralmente</p> <p>Raro: 1,5kHz (20%) Frequente: 1kHz (não descrito a intensidade)</p>
Obstructive Sleep Apnea and Abnormal P3 Latency Topography	Sangal e Sangal (1997)	<p>Raro: 2kHz (20%) Frequente: 1kHz Apresentado binauralmente na Intensidade 99dBSLP</p>
P3 abnormalities in patients with severe sleep apnea syndrome	Inoue et al.(2001)	<p>Eletrodo Ref. Fz, Cz,</p> <p>Raro: 2Kz Frequente: 1kHz (não descrito a intensidade)</p>
Obstructive Sleep Apnea and P3 Evoked Auditory Potential	Martins et al.(2011)	<p>Eletrodos ref. Fz, Cz Raro: 2kHz (20%) Frequente: 1kHz Estímulo apresentado binauralmente na Intensidade 70dBSLP I</p>

Auditory Evoked Potentials remain abnormal after CPAP treatment in patients with severe obstructive sleep apnoea	Vakulin et al.(2012)	Eletrodo Ref. Fz, Cz, Pz ; Raro: 2kHz Frequente: 1kHz Estímulo apresentado na intensidade 70dB;
Association between waking electroencephalography and cognitive event-related potentials in patients with obstructive sleep apnea	Baril et al.(2013)	Raro: tons desviante (750 ou 1.250 Hz) Frequente: 1kHz (não descrito a intensidade)
Latency auditory P3 response is related with cognitive deficit in Obstructive Sleep Apnea Syndrome	Akcali et al. (2015)	Raro: 2kHz (20%) Frequente: 1kHz Estímulo apresentados binauralmente à 80dB SPL
Effect of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) on auditory P3 in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)	El-Gharib e Sharsher, (2016)	Raro: 2kHz Frequente: 1kHz Estímulos apresentados binauralmente na intensidade: 80 dBnHL.

Ao analisar as amplitudes P1-N1, P2-N2 e P3 com estímulo *tone burst*, foi observado diferença estatisticamente significativa (valor-p=0,035) na amplitude P2-N2, sendo que o grupo com AOS grave apresentou menor média do que os outros três grupos. Este resultado demonstrou que o desempenho do grupo com AOS grave foi pior do que os demais grupos, podendo estar relacionado com a maior severidade da doença e de seus sintomas. Estes resultados corroboram os obtidos nos estudos de Walsleben et al.(1989); Rumbach et al. (1991), Vakulin et al. (2012). No entanto, discordam dos achados obtidos por Akcali et al. (2015), que evidenciaram menor amplitude apenas no componente P3.

No que diz respeito à latência dos componentes dos PEALL com estímulo *tone burst*, também houve diferença estatisticamente significativa para as latências P2 e N2.

Para o componente P2, observou-se diferença estatisticamente significativa (valor-p = 0,010) entre as médias das latências das orelhas direita e esquerda, sendo a da orelha esquerda maior que a da direita. Na comparação entre os grupos, evidenciou-se latência maior no grupo com AOS moderada (média da latência do P2 = 180ms) quando comparada com a latência obtida no grupo com AOS grave (média da latência de P2 = 155ms). Sendo assim, apenas entre estes dois grupos houve diferença estatisticamente significativa (valor-p = 0,029).

Na literatura compilada, até o presente momento não foram encontrados estudos que comparem os resultados obtidos nos PEALL com a severidade da AOS, e sim estudos que avaliam grupos com e sem AOS. Nestes estudos o componente P2 apresentou a latência atrasada no grupo com AOS, quando comparado com indivíduos sem AOS.

No estudo de Rumbach et al. (1991), ao analisarem o grupo com AOS antes do tratamento com CPAP, observaram que o P2 apresentou a maior latência, com diferença estatisticamente significativa quando comparada com o grupo saudável. Por sua vez, no grupo com AOS após o tratamento (uso do CPAP por seis semanas), o componente P2 ficou inalterado. Os achados obtidos por Vakulin et al. (2012) também evidenciaram maior latência de P2 em indivíduos com AOS. Por sua vez, no estudo de Ackali et al. (2015) o componente P2 não apresentou diferença significativa entre os grupos sem AOS e com AOS.

No que diz respeito ao componente N2, foi verificado que o grupo com AOS grave obteve as melhores latências, ou seja, o valor absoluto (em ms) era menor em comparação com os demais grupos, com diferença estatisticamente significativa (p -valor < 0,001) como pode ser observado na Tabela 18. Nos outros três grupos (AOS moderada, AOS leve e sem AOS) não houve diferença estatisticamente significativa.

Tal resultado não era esperado, tendo em vista que a literatura especializada demonstra um aumento da latência do componente N2 nos pacientes com AOS (Walsleben et al., 1989; Rumbach et al., 1991; Vakulin et al., 2012). No estudo de Rumbach et al. (1991) foi observado um aumento da latência no grupo com AOS e, após o tratamento com CPAP, uma melhora

significativa latência do N2, mas esta ainda permaneceu prolongada quando comparado com grupo sem AOS. Já nos estudos de Walsleben et al. (1989) e Vakulin et al. (2012) esta diferença não mudou após o tratamento com CPAP, evidenciando-se ainda um prolongamento da latência e com diferença estatisticamente significativa, quando comparada com indivíduos sem AOS. A latência do componente N2, no estudo de Akcali et al. (2015), não mostrou-se diferente entre os grupos (indivíduos com AOS x indivíduos sem AOS).

Não houve diferença estatisticamente significativa na latência do componente P3, mas ao analisar a média de todos os grupos, nota-se que o grupo com AOS grave apresentou a maior latência em comparação com os demais grupos (Tabela 20). Esta evidência também foi identificada em outros estudos (El-Gharib; Sharsher, 2016). Além destes, há estudos que não só evidenciaram um atraso na latência do P3 em indivíduos com AOS, como também observaram diferença estatisticamente significativa quando comparados com o grupo controle (indivíduos sem AOS) (Walsleben et al., 1989; Rumbach et al., 1991; Inoue et al. 2001; Vakulin et al. 2011; Akcali et al. 2015).

Era esperado que o componente N2 e P3 apresentassem a latência e amplitude alteradas conforme a severidade da doença, visto que o N2 reflete a velocidade do processamento cognitivo ao discriminar o estímulo (Ritter et al., 1983) e o P3 fornece um índice mais preciso do tempo do processamento mental (Kutas et al., 1977).

Considerações Finais

O exame do PEALL é um procedimento objetivo que avalia o sistema nervoso auditivo, desde a parte mais periférica até a central, possibilitando identificar a presença e a gravidade de lesões silenciosas ou subclínicas por meio da captação das atividades bioelétricas subcorticais e corticais. Sendo assim, pode ser considerado um marcador eletrofisiológico da disfunção cerebral (Rumbach et al., 1991).

No presente estudo, para este procedimento foram realizadas 16 análises estatísticas:

- Para o estímulo fala (08 análises): 05 para latência dos componentes P1, N1, P1, N2 e P3 e 03 para amplitude P1-N1, P2-N2 e P3.
- Para o estímulo *tone-burst* (08 análises): 05 para latência dos componentes P1, N1, P1, N2 e P3 e 03 para amplitude P1-N1, P2-N2 e P3.

Foi verificado que nos grupos sem AOS, com AOS leve e com AOS moderada, os resultados obtidos foram semelhantes (a única exceção dentre as 16 análises foi no componente P2—latência e amplitude - com estímulo *tone burst*). Em todos os outros componentes, mesmo observando-se médias das latências ou amplitudes diferentes entre estes grupos, estas diferenças não foram suficientes para serem classificadas como estatisticamente significantes.

Isto não invalida a tese deste estudo, pois o grupo com AOS grave apresentou, de uma forma geral, resultados piores no PEALL. O grupo AOS grave foi o único que apresentou indivíduos com ausência do componente N2 (fala), do componente P1 (*tone burst*) e também diferença estatisticamente significativa para amplitude P2-N2, que encontrou-se menor em relação aos outros grupos, com o estímulo *tone burst*, sugerindo um menor número de neurônios responsivos nestes indivíduos.

A hipótese deste estudo era de que os resultados dos exames deveriam piorar conforme aumenta a severidade da doença. Não foi evidenciado diferença estatisticamente significativa no componente P3, com atraso na latência do grupo AOS grave, quando comparada com os demais grupos. Entretanto foi evidenciado um aumento progressivo da latência conforme a severidade para o estímulo fala e diferença estatisticamente significativa na

amplitude P2-N2 para o estímulo *tone burst* no grupo com AOS grave ao compara-lo com os demais grupos. Essa observação demonstra que, conforme a severidade da doença aumenta, ocorre uma diminuição da velocidade de processamento da informação acústica, sugerindo a presença de déficit atencional em indivíduos com AOS.

Cabe ressaltar que os indivíduos que compuseram a amostra desta pesquisa são relativamente novos (faixa etária média foi de 36 anos), apresentando, portanto, bastante capacidade adaptativa, fazendo com que possam se utilizar de outros mecanismos para compensar o déficit de atenção que é um dos sintomas presentes em indivíduos com AOS. Além disso, o PEALL avaliado envolveu uma tarefa fácil para o sistema nervoso auditivo adulto. Caso fosse realizado o PEALL com tarefas mais difíceis, como por exemplo, características acústicas mais próximas, talvez seria possível evidenciar maiores diferenças entre os grupos com AOS e sem AOS, ou mesmo uma diferença maior entre os grupos com AOS de acordo com a severidade da doença.

Outra possível explicação que talvez justifique porque não foram encontradas maiores diferenças entre o grupo com AOS e grupo sem AOS, já relatada anteriormente, diz respeito ao tamanho da amostra. Os critérios pré-estabelecidos no início da pesquisa (critérios de exclusão) foram extensos, o que inviabilizou a participação de um número maior de voluntários.

Este é um estudo inédito, pois foi um dos primeiros a analisar o PEALL com estímulo de fala. Não foram observadas grandes diferenças nesta população entre os dois estímulos, mas o que podemos concluir por meio dos resultados obtidos, em especial, pela diferença entre as respostas obtidas na orelha esquerda e orelha direita, é que para o estímulo fala foi evidenciado (no componente P3) latência prolongada na orelha direita (p -valor=0,016) e maior amplitude na orelha esquerda (p -valor= 0,016), sugerindo que devemos levar em consideração a diferença hemisférica ao ser utilizada a fala como estímulo acústico.

7. CONCLUSÃO

Frente aos resultados obtidos no presente estudo pode-se concluir que indivíduos com AOS apresentam um aumento progressivo da latência do componente P3 dos PEALL conforme aumento da severidade da doença para o estímulo fala, bem como uma diminuição da amplitude P2-N2 com estímulo *tone-burst* no grupo com AOS grave quando comparada com os demais grupos, sugerindo interferência do grau de severidade da doença nos PEALL.

De uma maneira geral, indivíduos com AOS grave apresentaram latências prolongadas e amplitudes reduzidas no PEALL quando comparados com indivíduos sem AOS, sendo o único grupo a apresentar ausência de resposta nos PEALL tanto para o estímulo fala como para o estímulo *tone burst*, sugerindo um prejuízo na velocidade do processamento da informação acústica.

8. ANEXOS

ANEXO I



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE LONGA LATÊNCIA NA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO
Pesquisador Responsável: Carla Gentile Matas **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Raquel Meirelles Pedreño **CAAE:** 30343314.8.0000.0068
Co-autores: Erika Matsumura, Geraldo Lorenzi Filho
Finalidade Acadêmica: Mestrado
Orientador: Carla Gentile Matas
Instituição: HCFMUSP
Departamento: FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11617

Número do Parecer: 623.077

Data da Relatoria: 23/04/2014

Apresentação do Projeto: Projeto de realização do exame eletrofisiológico da audição, P300, em pacientes com apneia obstrutiva do sono grave.

Objetivo da Pesquisa: O objetivo analisar os potenciais evocados auditivos de longa latência em indivíduos portadores de Apnéia Obstrutiva do Sono de grau leve, moderado e grave, correlacionando os resultados deste exame com a severidade do distúrbio do sono.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: A pesquisa não expõe sujeitos a risco, pois trata-se de realização de exame não invasivo. Pode eventualmente trazer benefícios, se identificarem-se alterações nos pacientes avaliados, no processamento da informação auditiva, estes poderão ser orientados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Pesquisa é bem elaborada e exequível preenche os critérios éticos adequadamente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O TCLE está bem redigido e explica ao sujeito da pesquisa todos os passos a serem realizados de forma clara e compreensível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Projeto adequado sem necessidade de modificações.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não



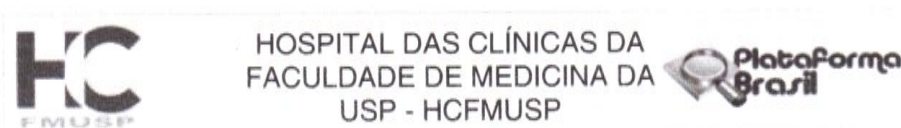
Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 25 de Abril de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO II



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência em indivíduos com Apneia Obstrutiva do Sono

Pesquisador: CARLA GENTILE MATAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30343314.8.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.664.746

Apresentação do Projeto:

Os autores encaminham solicitação de mudança de título do trabalho, após sugestão de banca de exame de qualificação de mestrado.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é a avaliação dos potenciais evocados auditivos em pacientes com apneia obstrutiva do sono.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já descritos em parecer anterior

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É encaminhada a esta comissão um relatório parcial com a apresentação de resultados preliminares.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores encaminham novo termo de consentimento, com a mudança do título do projeto para o novo título.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A mudança de título, assim como o relatório parcial são aprovados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 1.664.746

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_745517 E1.pdf	21/07/2016 12:12:36		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_AOS_modificado.doc	21/07/2016 12:08:34	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Outros	RELATORIO_PARCIAL.doc	20/07/2016 15:54:23	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Outros	MUDANCA_DE_TITULO.pdf	22/06/2016 16:38:48	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Outros	ATA_DE_APROVACAO.pdf	22/06/2016 16:34:55	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Outros	Cappesq em PDF.pdf	11/04/2014 16:54:21		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta de anuância assinada.pdf	04/04/2014 14:20:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto para plataforma brasil.doc	04/04/2014 14:17:22		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto com assinatura_03_04_14 (1).jpg	04/04/2014 14:07:59		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 05 de Agosto de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira César

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO III

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO: Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência na Apnéia Obstrutiva do Sono

PESQUISADOR: Carla Gentile Matas

CARGO/FUNÇÃO: Docente FMUSP INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 04927-7

UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Potenciais Evocados Auditivos do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da USP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo que tem como objetivo analisar os potenciais evocados auditivos de longa latência em indivíduos portadores de Apnéia Obstrutiva do Sono de grau leve, moderado e grave, correlacionando os resultados deste exame com a severidade do distúrbio do sono.

Após realizado o registro dos seus dados de identificação, a sua audição será avaliada e, caso não haja queixa e nem problemas auditivos, faremos a investigação do potencial evocado auditivo de longa latência, que vai analisar como o som é transmitido até uma determinada região do seu cérebro.

Para isso serão colocados fios na região do couro cabeludo para captar as ondas cerebrais relacionadas à audição, e serão apresentados dois tipos de sons diferentes por meio de fones de ouvido – um frequente e outro mais raro.

Você será orientado a prestar atenção nos sons raros que aparecerão, às vezes, dentro de uma série de sons frequentes, sendo que deverá contar, em voz alta, o número de vezes que o som raro aparece. Não há relatos de desconforto e de risco esperados.

Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício, verificando se pacientes com Apnéia Obstrutiva do Sono tem mais dificuldade para realizar a tarefa solicitada, ou seja, para processar a informação auditiva.

Em qualquer etapa do estudo, você poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a fonoaudióloga Raquel Meirelles Pedreño, que está sob orientação da Professora Dra. Carla Gentile Matas, que pode ser encontrada no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional na Faculdade de Medicina, da USP, localizada na Rua Cipotânea, 51, Telefone(s) 3091-8411. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a sua liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a sua identificação. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não haverá despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. As despesas com transporte serão de sua responsabilidade.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMU

Os dados e resultados coletados serão utilizados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência na Apnéia Obstrutiva do Sono".

Eu discuti com o Dra. Carla Gentile Matas sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

ANEXO IV



Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional
Curso de Fonoaudiologia – Audiologia Clínica

ANAMNESE ADULTO

Nome: _____ DN: _____ Sexo _____ RG _____
Profissão _____ Enc() Externo _____ () LIF _____ Escolaridade _____
End.: _____ Cidade _____ CEP _____
Fone: _____ Comunidade USP SIM () NÃO () Nº USP/Unidade _____
Nº CDP _____ Data do Exame: _____ Estagiária _____

QUEIXA E HISTÓRIA DA QUEIXA – (motivo pelo qual médico pediu o exame)

ANTECEDENTES PESSOAIS

() Acidentes () Diabetes () Meningite
() Alergia? A que? () Hipertensão () Pneumonia
() Bronquite () Infecção de garganta () Problema renal
() Câncer () Malária () Sarampo
() Catapora () Resfriados frequentes () HIV
() Caxumba () Sífilis () Outra. Qual?
Teve alguma complicação? Sim () Não () Em qual?
Precisou ficar hospitalizado? Sim () Não () Motivo: _____

MEDICAMENTOS

Usa ou usou medicamento durante período prolongado? Sim () Não () Quais?
Especificar a causa, o tipo e o tempo de tratamento realizado _____

ESTADO DE SAÚDE ATUAL

Está fazendo algum tratamento ou acompanhamento com algum especialista? _____
Qual? (causa/tipo/tempo) _____

AUDIÇÃO : ASSINALE AS OCORRÊNCIAS

() Coceira () Infecção () Tontura Frequência _____ Início _____
() Dor de ouvido () Otite () Zumbido. Tipo _____ Frequência _____ Início _____
() Eczema () Supuração
Está em Tratamento? Sim () Não ()
Já realizou alguma cirurgia de ouvido, nariz e/ou garganta? Sim () Não () Especifique:
Alguém na família tem problema de audição? Sim () Não () É congênita ou adquirida?
Observações: _____

ASSINALE OS COMPORTAMENTOS MAIS COMUNS

() Desorganizado () Fala baixo () Perturbação em ambiente ruidoso
() Desastrado () Fala alto () Reclama do barulho
() Desatento () Ouve mal () Dificuldade para ouvir ao telefone
() Distraído () Aumenta o volume da TV () Dificuldade para entender conversa no ruído
() Esquecido () Pedir para repetir o que foi falado () Dificuldade para entender conversa no silêncio
() Outros. Especifique _____

OCUPAÇÃO

Exposição ao ruído Sim () Não () Por quanto tempo? _____ Quantas horas ao dia?
Usa protetor auricular? Sim () Não () Qual? _____

APARELHO DE AMPLIFICAÇÃO SONORA

Fabricante: _____ Modelo: _____ há quanto tempo? _____
Adaptação: () Binaural () Monoaural. Qual orelha? _____ Quem indicou? _____

9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Akcali A, Sahin E, Ergenoglu T, Neyal M. Latency of auditory P300 response is related with cognitive deficits in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms*. 2015; 13: 49-56.

Ballacchino A, Salvago P, Cannizzaro E, Costanzo R, Di Marzo M, Ferrara S, et al. Association between sleep-disordered breathing and hearing disorders: Clinical Observation in Sicilian patients. *Acta Medica Mediterranea*. 2015; 31(5): 607-614.

Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Alvar GN et al. Automobile Accidents in Patients with Sleep Apnea Syndrome An Epidemiological and Mechanistic Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 18–22.

Baril AA, Gagno K, Gagnon J-F, Gosselin N. Association between waking electroencephalography and cognitive event-related potentials in patients with obstructive sleep. *Sleep. Medicine*. 2013; 14: 685-7.

Beebe D W, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res*. 2002; 11: 1-16

Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8(5): 597-619.

Bradley, TD, Floras JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009; 373: 82-93.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Have TT, Rein J, Vila Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 608–13

Casale M, Vesperini E, Potena M, Pappacena M, Bressi F, Baptista PJ, Salvanelte F. Is Obstructive sleep apnea syndrome a risk factor for auditory pathway. *Sleep Breath.* 2012; 16 (2): 413-17.

Colrain IM, Campbell KB. The use of evoked potentials in sleep research. *Sleep Medicine Review.* 2007; 11: 277-93.

Décary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: A proposed neuropsychological test battery. *Journal of Sleep Research & Sleep Medicine.* 2000; 23(3): 369- 81.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiological Reviews.* 2010; 90(2):797-98.

Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztuita A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in population-based sample of subjects aged 30 to 70yr. *American jour.of respiratory and clinical medicine.* 2001; 167: 685-9.

Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5 (2): 44-53.

Ehlers MR, Herrero CL, Kastrup A, Huldebrandt. The P3 in middle Cerebral artery strokes or hemorrhage: Outcome predictions and source localization. *Clinical Neurophysiology.* 2015; 126: 1532-8.

El-Gharib AM, Sharsher RS. Effect of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) on auditory P300 in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Egyptian Society of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences* (2016) Article in press.

Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009; 5 (3): 263-76.

Fanfulla F, Grassi M, Taurino AE, Lupo NDA, Trentin R. The relationship of daytime hypoxemia and nocturnal hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2008; 31(2): 249-55.

Farre R, Montserrat JM, Navajas D. Morbidity due to obstructive sleep apnea: insights from animal models. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14 (6): 530-6.

Finn L, Young T, Patil, FrybackDG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 1998; 21: 701-6.

Fiori N. *As neurociências cognitivas/ tradução de Fuhrmann SMS*. Petrópolis, RJ: Vozes, 2008, cap 6,7,8 9, p. 137-202.

Gosselin N. Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: An event-related potentials study. *Clinical Neurophysiology*. 2006; 117: 2228-35.

Guilleminault C, Huang YS, Kirisoglu C, Chan A. Is obstructive sleep apnea syndrome a neurological disorder? A continuous positive airway pressure follow-up study. *Ann Neurol*. 2005; 58: 880-7.

Hari R, Aittoniemi K, Järvinen ML, Katila T, Varpula T. Auditory Evoked Transient and Sustained Magnetic Fields of the Human Brain. *Exp. Brain Res*. 1980; 40: 237- 40.

Harsh, J. et al. ERP and behavioral changes during the wake/sleep transition. *Psychophysiology*. 1994; 31: 244-252.

Inoue Y, Namba K, Kojima K, Mitani H, Arai H. P3 abnormalities in patients with severe sleep apnea syndrome. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2001, 55: 247- 8.

Jasper HH. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol*. 1958; 10: 37-75

Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch. Otolaryngol*. 1970; 92(4): 311-24.

Jordan MS, MacEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathologic mechanisms. *Sleep Medicine Reviews*. 2003; 5: 377- 89.

Kairaitis K, Byth K, Parikh R, Stavrinou R, Wheatley JR, Amis TC. Tracheal traction effects on upper airway patency in rabbits: the role of tissue pressure. *Sleep*. 2007; 30: 179- 86.

Kimura D. Functional Asymmetry of the brain in dichotic listening. Based on an invited talk given at the annual meeting of the Academy of Aphasia, Chicago, October, 1966.

Kutas M, McCarthy, Donchin E. Augmenting mental chronometry of stimulus evaluation time. *Science*. 1977; 197: 792-5.

Kutner MH, Nachtsheim CJ, Neter J, Li W. *Applied Linear statistical Models*. McGraw –2004)

Kraus N, McGee T. Potenciais auditivos evocados de longa latência (MLR). In: Katz T. *Tratado de Audiologia Clínica*. 4ª Ed. São Paulo: Manole; 1999. p.403-20.

Lee HJ, Kim L, Suh K Y. Cognitive deterioration and changes of P3 during total sleep deprivation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003; 57: 490-6.

Lee HJ, Kim L, Kim YK, Suh KY, Han S, Park MK et al. Auditory event-related potentials and psychological changes during sleep deprivation. *Neuropsychobiology*. 2004; 50: 1-5.

Liegeois-Chauvel C, Musolino A, Badier JM, Marquis P, Chauvel P. Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.1994; 92(3): 204-14.

Lis S, Krieger S, Henning D, Röder C, Kirsch P, Seeger W, et al. Executive functions and cognitive subprocesses in patients with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2008; 17: 271-80.

Lloyd LL, Kaplan H. Audiometric interpretation: A manual of basic audiometry. Baltimore: University Park Press; 1978

Lyberg T, Krogstad O, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleepapnoea syndromel. Skeletal morphology. *The Journal of Laryngology and Otology*.1989; 103: 287-92.

Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med*.2006; 119(1):72.e9-72.14.

Matsumura E, Matas CG, Magliaro FC, Pedreño RM, Lorenzi-Filho G, Sanches SGG, Carvalho RMM. Evaluation of peripheral auditory pathways and brainstem in obstructive sleep apnea.*Braz. J. Otorhinolaryngol*.2016.

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term Cardiovascular outcomes men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with or without treatment with continous posit airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365: 1046- 53.

Martin BA, Tremblay KL, Stapells DR. Principles and applications of cortical auditory evoked potentials. In Burkard RF, Don M, Eggemont JJ. Auditory evoked potentials: basic principles and clinical application. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2017. p.82-507

Martins CH, Castro JND, Costa FOA, Souza NOM. Síndrome da apneia obstrutiva do sono e o potencial auditivo P3. Braz.j. otorhinolaryngol. 2011; 77(6): 700-5.

Musiek FE, Lee W W Potenciais Auditivos de Média e Longa Latência. In: Musiek FE; Rintelmann WF. Perspectivas Atuais em Avaliação Auditiva.Trd. Gil D. 1ª ed. Bras. São Paulo: Manole, 2001. cap. 8, p. 239-267.

Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. Ann Intern Med. 1995;122 (3): 174-8.

McPherson DL. Late potentials of the auditory system (evoked potentials). San Diego: Singular Press; 1996.

Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). J Clin Invest.1992; 89:1571- 9.

Morris ABA, So Y, Lee KA, Lash AA, Becker. The P3 event-related potential. The effects of sleep deprivation. J Occup Med. 1992; 34: 1143-52.

Nigro CA, Rhodius EE. Variation in the duration of arousal in obstructive sleep apnea.Med Sci Monit 2005;11:188-92.

Nobre, J.S., Singer, J.M. (2007). Residual analysis for linear mixed models.*Biometrical Journal*, **49**, 863 – 875.

Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. Chest. 2007;132 (1):325-37.

Phillips CL, O'driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep*. 2013; 5: 43-52.

Picton, T. W. et al. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1974; 36: 179-90.

Picton T. W. Endogenous Auditory Evoked Potentials: Attention Must Be Paid. In: Picton T. W. *Human Auditory Evoked Potentials*. San Diego: 2011, cap.12, p. 399- 448.

Pinheiro JC, Bates DM. *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. Springer. 2002

Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med*. 2006; 7: 498-507.

Ritter W, Simson R, Vaughan HGJ. Event –Related Potential correlates of information processing in physical and semantic discrimination tasks. *The society for psychophysiological research*. 1983; 2: 168- 79.

Romero ACL, Regacone SF, Lima DDBD, Menezes PDL, Frizzo ACF. Potenciais relacionados a eventos em pesquisa clínica: diretrizes para eliciar, gravar e quantificar o MMN, P300 e N4. 2015.

Rumbach L, Kriege RJ, Kurtz D. Auditory event-related potentials in obstructive sleep apnea: effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991; 80: 454-7.

Sangal RB, Sangal JM. Abnormal visual P300 latency in obstructive sleep Apnea Does not change Acutely upon treatment with CPAP. *Sleep*. 1997; 20 (9): 702-4.

Santos TMM, Russo ICP. Logoaudiometria , In: Santos TMM, Russo ICP. *A prática da audiologia clínica*. 3ª Ed. São Paulo, Cortez; 1991.p.73-88.

Savani AM, Guilleminault C. Neurologic Basis of sleep breathing disorders. *Sleep Med Clin.* 2010; 5: 37-44.

Schochat E. Resposta de longa latência. In: Carvallo RMM. *Fonoaudiologia informação para informação.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003, cap.2. p.71-85.

Schochat E, Rabelo CM. Avaliação Eletrofisiológica da Audição – Potenciais Evocados Auditivos de Média e Longa Latência. In: Fernandes FDM, Mendes BCA, Navas ALPGP. (org). *Tratado de Fonoaudiologia*, 2ª ed. São Paulo: Roca; 2009. Cap.11.

Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *AmJ. Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1673-89.

Silva LMP, Aureliano FTS, Motta AR. Atuação fonoaudiológica na síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono: relato de caso. *Rev CEFAC.* 2007;9 (4):490-6.

Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148 (2): 462-6.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science.* 1965; 150:1187-8.

Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010; 11 (5): 441-6.

Vakulin A, Catcheside PG, Baulk SD, Antic NA, Van den Heuvel CJ, Banks S, et al. Auditory evoked potentials remain abnormal after CPAP treatment in

patients with severe obstructive sleep apnoea. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123: 310-7.

Verstraeten E, Cluydts R. Executive control of attention in sleep apnea patients: theoretical concepts and methodological consideration. *Sleep Medicine.* 2004; 8: 257-67.

Vorlova T, Dlouhá O, Kemlink D, Sonka K. Obstructive sleep apnea induces hearing function impairment. *Sleep Medicine.* 2015; 16 (1) 34-5.

Ziliotto KN, Santos MF, Monteiro VG, Pradella-hallinan M, Moreira GA; et al. Auditory processing assessment in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006; 72(3):321-7.

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217–39.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *New England Journal of Medicine.* 1993;328(17):1230-35.

Walsleben JA, Squires NK, Rothenberger VL. Auditory event-related potentials and brain dysfunction in sleep apnea. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989; 74: 297-311.

Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Forgel RB, Katz ES, Schory K, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170 (11); 1225-32.