

## Avaliação auditiva central com BERA e P300 na Doença de Parkinson

## Auditory central avaluation in Parkinson Disease with BERA and P300

José C.A. Pineroli<sup>1</sup>, Danielle S. de Campos<sup>2</sup>, Gislaine R. Wiemes<sup>3</sup>, Murilo S. Meneses<sup>4</sup>, Marcos Mocellin<sup>5</sup>

Palavras-chave: doença de Parkinson, potencial evocado P300, potenciais evocados acústicos do tronco cerebral.  
Key words: Parkinson disease, event-related potentials, P300, evoked potential, auditory, brain stem.

### Resumo / Summary

**Introdução:** A Doença de Parkinson (DP) é um dos distúrbios do movimento mais encontrados na população idosa. Cursa com perda progressiva e irreversível de células da substância negra (*locus niger*) do mesencéfalo, o que resultará numa diminuição da produção de dopamina, levando à sintomatologia da DP. **Objetivo:** Averiguar a relevância de testes eletrofisiológicos, capazes de monitorar a integridade funcional das vias cerebrais, no diagnóstico e/ou prognóstico de pacientes com DP, uma vez que tais testes não-invasivos são de fácil aplicabilidade, rápidos e facilmente compreendidos por quem participa de sua aplicação. **Forma de estudo:** Prospectivo clínico randomizado. **Material e Método:** Grupo de 32 pacientes com diagnóstico prévio de DP, submetidos aos testes de potencial evocado BERA e P300. Pacientes de ambos os sexos, entre 44 e 85 anos, com tempo de doença variando de 8 meses a 21 anos de evolução. **Resultados:** os valores do BERA e do P300 encontrados em pacientes com DP não se mostraram diferentes dos limites de normalidade para a idade. **Conclusão:** Observou-se integridade das vias auditivas em pacientes portadores de DP. Uma vez que a latência do P300 aumenta de forma linear com a idade, a partir dos 45 anos, aceitando-se um aumento de 1 a 1,5ms por ano<sup>1</sup>; observou-se integridade nas vias cerebrais que refletem a habilidade de performance cognitiva em pacientes portadores de DP sem comprometimento demencial exuberante.

**Introduction:** The Parkinson Disease (PD) is one of the disturbance of movement, that attain elderly people. It promotes the progressive and irreversible loss of cells of black substance (*locus niger*) from the mesencephalon, as a result it will have a reduction of dopamine production leading the syntomatology of PD. **Aim:** Analyzing the electrophysiologic tests, able to control the functional integrity of the cerebral ways, in the diagnosis and/or prognosis of patients with PD, once these not-invasive tests of easy management, fast and simple understanding, whom have participation in the management. **Study form:** Random clinical prospective. **Material and method:** group of 32 patients with previous diagnosis of PD, undertaken to the evoked potential Bera and P300. Male and female patients, among 44 and 85 years old, time of disease variation from 8 to 21 years old of evolution. **Results:** The Bera and P 300 values found in the patients with PD will not indicate different limits of normality to the age. **Conclusion:** it was noticed integrity of auditive ways in patients with PD. Once the latency of P300 rises in a linear form with the age after 45 years, accepting a rise of 1-1,5ms a year<sup>1</sup>; it was observed integrity in the cerebral ways to reflect the ability of cognitive performance in patients with PD without important dementing compromise.

<sup>1</sup> Médico do Serviço de Otorrinolaringologia responsável pelo Setor de Eletrofisiologia Auditiva da Universidade Federal do Paraná –UFPR.

<sup>2</sup> Acadêmica do 12º período do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná-UFPR, bolsista do CNPq.

<sup>3</sup> Fonoaudióloga do Setor de Audiologia e Eletrofisiologia Auditiva do Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Paraná-UFPR.

<sup>4</sup> Neurocirurgião, Professor e Chefe da Disciplina de Neuroanatomia da Universidade Federal do Paraná –UFPR.

<sup>5</sup> Professor Titular e Chefe da Disciplina de Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Paraná -UFPR.

Trabalho realizado no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas HC-UFPR

Endereço para correspondência: José Carlos A. Pineroli – Av. Getúlio Vargas, 2151

80250-180 – Curitiba – Paraná – TeleFax: (0xx41) 242.3174

E-mail: jcpineroli@uol.com.br daniscam@bol.com.br

Artigo recebido em 13 de fevereiro de 2002. Artigo aceito em 20 de junho de 2002.

---

## INTRODUÇÃO

---

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença comum, com prevalência de 1 a 2 por 1.000 na população geral e 1 em 100 entre pessoas acima dos 65 anos<sup>2</sup>. Sua evolução consiste de perda de células da substância negra do mesencéfalo, de forma irreversível e incapacitante, com comprometimento de funções cognitivas e intelectuais. Uma vez que se apresenta como um distúrbio crônico progressivo, o diagnóstico precoce, com rápida instituição de medicação neuroprotetora, poderia melhorar o prognóstico desse pacientes<sup>3</sup>. Desta forma, procurou-se pesquisar o valor dos testes eletrofisiológicos no diagnóstico da DP. Esses testes, apesar de não indicarem a base patológica de lesões cerebrais, são capazes de monitorar a integridade funcional das vias cerebrais<sup>4</sup>. Dois desses testes foram utilizados: o potencial evocado auditivo do tronco cerebral, também chamado de BERA (*brain stem auditory evoked potential*), e o potencial evocado auditivo de longa latência ou cognitivo, conhecido como P300.

---

## MATERIAL E MÉTODO

---

Participaram voluntariamente do estudo 32 pacientes do Ambulatório de Neurologia do Hospital de Clínicas HC-UFPR, com diagnóstico de DP. O diagnóstico foi firmado por um neurologista, na presença de, no mínimo, dois dos quatro sinais e sintomas cardinais da doença – tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e alterações posturais<sup>5</sup>. Foram selecionados pacientes com DP sem comprometimento demencial exuberante. Os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Informado e foram encaminhados ao Departamento de Otorrinolaringologia do HC-UFPR para a realização dos testes de potencial evocado BERA e P300. Após a anamnese, procedeu-se a inspeção do meato acústico externo e a avaliação audiológica tonal/vocal. Para a realização do presente estudo, utilizaram-se dados secundários de um projeto de pesquisa intitulado *Avaliação Auditiva Central com BERA e P300 em pacientes com DP* (CNPq), previamente aprovado pelo Comissão de Ética Médica do HC-UFPR.

O BERA foi realizado da seguinte maneira:

- dentro de uma cabine acústica;
- o estímulo utilizado foi o clique, cuja energia sonora está mais concentrada na faixa de 2k a 4k Hz;
- em relação ao posicionamento dos eletrodos, o ativo foi colocado sobre a frente, o de referência sobre a lóbulo da orelha e o de massa no lóbulo da orelha oposta. Anteriormente, foi feita a limpeza da pele com pasta Nuprep® e utilizada pasta condutiva TEM-20® entre a pele e os eletrodos, para melhor condutividade da corrente elétrica, empregando-se fixação com micropore;
- a apresentação dos estímulos foi ipsilateral, ou seja, o

estímulo sonoro foi apresentado junto ao lóbulo com o eletrodo de referência; por exemplo, ipsi direito: fone com o estímulo sonoro – ouvido direito (OD), eletrodo de referência – lóbulo direito, eletrodo de massa – lóbulo esquerdo;

- uma vez colocados os eletrodos, foram então posicionados os fones. Selecionou-se o estímulo e o número de vezes em que ele foi apresentado. O número de estímulos foi de 20 cliques por segundo. O exame foi iniciado com estimulação de 40 a 50 dB acima do limiar suposto, afim de que se pudesse determinar o perfil de resposta. Quando a curva não foi definida, aumentou-se a intensidade;
- obtida a resposta, a curva foi registrada na memória do equipamento e impressa. O nível de resposta foi pesquisado baixando-se a intensidade sonora de 10 a 20 dB, sucessivamente. Foi observado o incremento da latência dos diferentes complexos (I a V);
- nível mínimo de resposta se definiu quando já não se encontrou mais nenhuma resposta analisável da onda V frente aos estímulos sonoros menos intensos;
- foi feito o mascaramento do ouvido contralateral utilizando o *white noise* como ruído mascarante ao estímulo do clique;
- equipamento utilizado para o teste foi o Amplaid MK-12 Monitoring;
- foram reconhecidas três ondas constantes: I, III e V. O traçado sofreu modificações consideráveis em função da intensidade da estimulação. As diferentes ondas se tornaram cada vez menos identificáveis, ao se diminuir progressivamente a intensidade do estímulo, exceto a onda V, que se reconheceu até níveis próximos do limiar psicofisiológico;
- foram utilizados como referência para a latência absoluta das ondas os seguintes valores: I- 1,5 a 1,8ms; III- 3,5 a 3,8ms; V- 5,5 a 6,0ms. A latência relativa admitida entre as ondas I, III e V foi de 2 ms.

Para a avaliação do potencial evocado cognitivo P300 foram necessários: sala silenciosa e semi-escura; poltrona em posição reclinável, com suporte para a cabeça; eletrodos de clorito de prata, incluindo um terra – com impedância acústica inferior a 5 kohms em cada lado; eletroencefalograma amplificado a 10.000 vezes, com uma banda de 1 a 30 Hz e uma sensibilidade de aproximadamente 50 microvolts. Os artefatos foram rejeitados usando-se um circuito interno do próprio equipamento que exclui do processo de medição todas as gravações com potenciais que excedam a 45 microvolts.

Todos os pacientes foram instruídos quanto à percepção de 2 tons e orientados para responder apenas aos sons raros (2000 Hz – denominados por ER – estímulos

raros) enquanto uma série de sons freqüentes (750 Hz – designados por EF – estímulos freqüentes) foram apresentados, com o auxílio de fones de ouvido, a intervalos regulares de 800 milissegundos, na proporção de 4/1, ambos na intensidade de 70 dBNA (70 decibéis de nível auditivo). Cabe ressaltar que os estímulos foram apresentados de forma binaural. As respostas aos tons freqüentes e raros foram medidas separadamente.

Durante o exame foram apresentados aproximadamente 300 estímulos (80% de EF e 20% de ER) e através de uma determinada ordem para demonstrar a discriminação dos tons, como contar em voz audível, o paciente demonstrou sua atenção sonora ao ER. O procedimento teve a duração de 40 minutos em média, sendo quinze para a colocação dos eletrodos no paciente, digitação dos dados do paciente no computador e verificação da impedância adequada. Os outros vinte e cinco minutos foram empregados para a realização do teste propriamente dito.

Os eletrodos foram conectados nos seguintes locais: frente (terra), vértex (Cz) – ambos na linha média, e nos lóbulos das orelhas homo (A1) e contralateral (A2). Foi feita, anteriormente, a limpeza da pele com pasta Nuprep® e utilizada pasta condutiva TEM-20 entre a pele e os eletrodos, para melhor condutividade da corrente elétrica, utilizando-se fixação com micropore. Os eletrodos foram ligados ao pré-amplificador que foi fixado à vestimenta do paciente. Este foi instruído para permanecer alerta e relaxado para a realização do exame. Antes de iniciar o exame, os fones foram colocados (fone azul na orelha esquerda e fone vermelho na orelha direita), e o paciente foi questionado se a posição da poltrona e os fones estavam confortáveis.

Desencadeados os estímulos auditivos EF e ER, formas de ondas foram registradas<sup>6</sup>, onde os componentes foram subdivididos em:

- N1 (P100)- campo potencial de máxima negatividade, com pico ocorrendo entre 70 e 120 ms após o EF, aparecendo com a polaridade negativa.
- P2 (P200)- campo de potencial de máxima positividade, com pico ocorrendo entre 140 e 230 ms após o EF, aparecendo com a polaridade positiva.
- N2 (N200)- componente de potencial negativo, com pico ocorrendo cerca de 206 ms após o ER, aparecendo com a polaridade negativa.
- P3 (P300)- componente de potencial máximo positivo, com pico ocorrendo entre 256 e 500 ms após o ER e a P2, aparecendo com a polaridade positiva. Para a normalidade do exame, a latência da onda não deveria ultrapassar 400ms, acrescido da correção pela idade.

Foi mensurada a latência das ondas: N1, N2, P2 e P3 que compõem o exame P300, registrado na memória do aparelho AMPLAID MK-12 Monitoring e impresso para posterior avaliação. A onda para estudo foi a situada após N2 e a latência mensurada foi no pico do P3. A latência

medida foi derivada dos traços em Cz, A1 e A2, com o intuito de definir os componentes do P300. A pesquisa não levou em conta a medida da amplitude da onda do P300, pela sua importância diagnóstica ser incerta devido a grande oscilação desses valores<sup>7</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

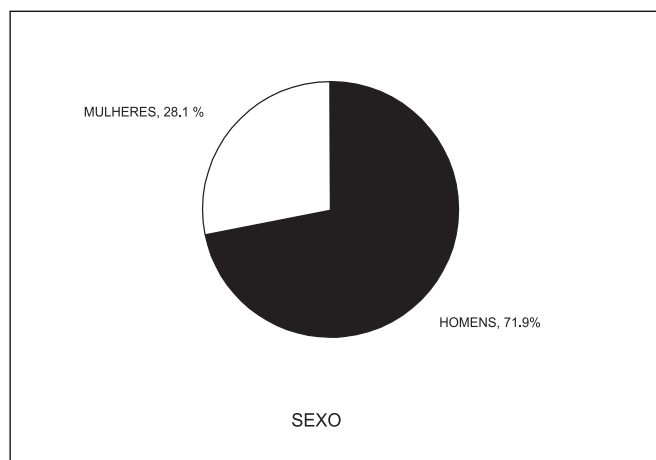
A população amostral foi composta de pessoas cujas idades variaram de 44 a 85 anos, tendo por média 64 anos (Tabela 1); enquadrando-se com a literatura que afirma uma maior prevalência de DP entre pessoas da terceira idade, com o início do quadro clínico ocorrendo geralmente entre 50 e 70 anos<sup>3</sup>. Dentre a amostra, 23 eram homens (71,8%) e 9 mulheres (28,1%) (Figura 1), apesar da doença apresentar distribuição equivalente entre os sexos<sup>2</sup>.

Em 23 pacientes o BERA apresentou valores médios de latência das ondas dentro dos limites de normalidade, ou seja, I- 1,5 a 1,8ms; III- 3,5 a 3,8ms; V- 5,5 a 6,0ms<sup>8</sup>. A latência relativa preconizada entre as ondas I, III e V é de 2 ms, na amostra, contudo, a média encontrada do intervalo I-III foi de 2,06ms e 2,04ms na orelha direita e na esquerda, respectivamente (Tabela 2). Porém, um valor até 2,20ms pode ser aceito como normal, considerando a idade dos pacientes. Uma vez que houve ampla interferência no registro dos valores do BERA em 9 dos 32 pacientes, tais valores não foram considerados na análise.

Quanto ao P300, todos os pacientes tiveram as ondas P3 registradas em ambos os lados. Os valores variaram de

**Tabela 1.** Distribuição da amostra segundo a idade (anos)

IDADE	No. pacientes	Média	Minima	Máxima	Desvio padrão
	32	64.6	44	85	10.7



**Figura 1.** Distribuição da amostra segundo sexo

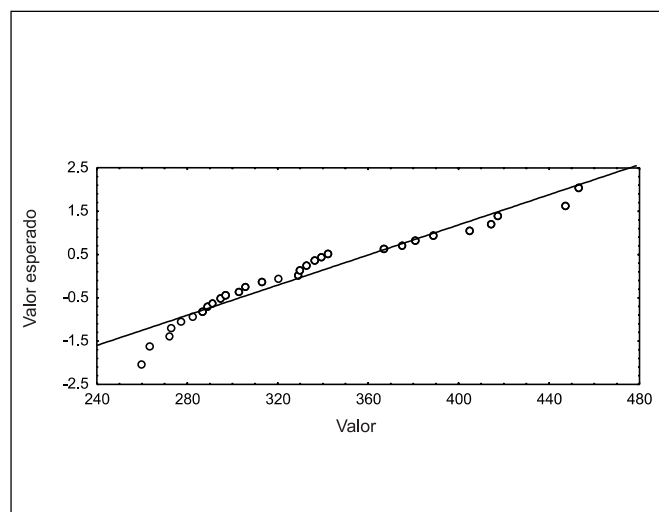
**Tabela 2.** Média de valores do BERA

	Média(ms)	Desvio padrão	Mínimo(ms)	Máximo(ms)	N= casos	Casos perdidos
I_OD	1.81	.25	1.42	2.35	23	9
I_OE	1.72	.21	1.42	2.30	23	9
III_OD	3.88	.22	3.58	4.27	23	9
III_OE	3.77	.25	3.31	4.32	23	9
V_OD	5.81	.25	5.46	6.48	23	9
V_OE	5.73	.19	5.42	6.24	23	9
I-III_OD	2.06	.19	1.48	2.35	23	9
I-III_OE	2.04	.11	1.82	2.24	23	9
III-V_OD	1.93	.19	1.48	2.30	23	9
III-V_OE	1.96	.16	1.64	2.25	23	9
I-V_OD	4.00	.26	3.26	4.32	23	9
I-V_OE	3.97	.30	2.79	4.32	23	9

260 a 453 ms na orelha direita e 261 a 447 ms na orelha esquerda. As médias das ondas P3 foram de 332ms e 335ms na orelha direita e esquerda, respectivamente (Tabela 3, Figuras 2 e 3). Aceitando-se como normal, o acréscimo de 1 a 1,5 ms por ano após os 45 anos nos valores de latência da onda P3<sup>1</sup>; os valores da amostra encontraram-se dentro do esperado para a idade, com exceção de um único valor que superou em 2ms o esperado. Observou-se durante a realização dos testes de P300 uma certa dificuldade em se traçar um registro das ondas adequado (grande rejeição).

**Tabela 3.** Valores médios da onda P3 do P300

	Média (ms)	Desvio padrão	Máximo (ms)	Mínimo (ms)	Número de casos
P3 – OD	332	53	453	260	32
P3 – OE	335	44	447	261	32

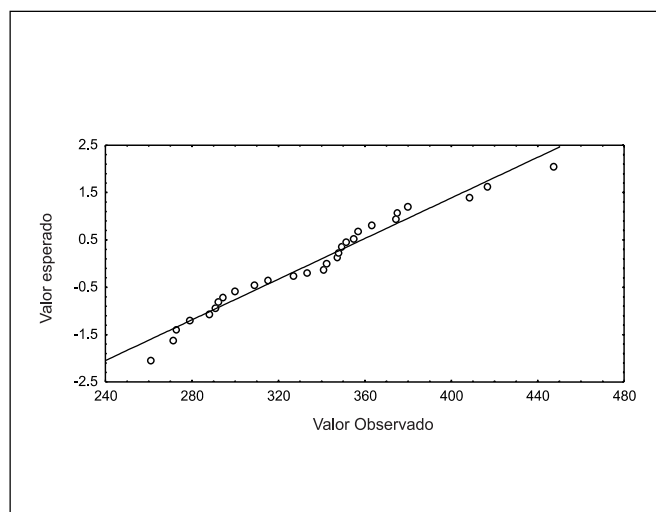


**Figura 2.** Valores médios da onda P3-OD (ms) do P300

O objetivo deste trabalho foi o de demonstrar a viabilidade de empregar testes eletrofisiológicos na avaliação das vias cerebrais no que diz respeito às funções cognitivas. Nosso próximo estudo será realizado com avaliação neurocognitiva clínica dos pacientes, para comparação destes exames com os resultados dos testes eletrofisiológicos.

## CONCLUSÃO

Os exames do BERA não apresentaram alterações evidentes entre pacientes com DP quando comparados com os valores de referência propostos pela literatura, para indivíduos sem doença. Infere-se, daí, que a perda neuronal progressiva na substância negra do mesencéfalo provocada pela DP não altera a sensibilidade auditiva nem compromete a integridade da via auditiva mensurada pelo BERA (dos nervos auditivos, passando pelos núcleos cocleares, complexo olivar superior, lemnisco lateral, até o colículo inferior). Quanto aos resultados obtidos do P300, visto estarem dentro dos limites de normalidade quando



**Figura 3.** Valores médios da onda P3-OE (ms) do P300

confrontados com dados da literatura, infere-se que a DP não provocaria perda da performance cognitiva em todos os casos. Salientamos a necessidade de um grupo controle avaliado com a mesma técnica e pelos mesmos profissionais, como também uma avaliação neurocognitiva dos pacientes com DP, para conclusões mais acuradas sobre o valor dos testes eletrofisiológicos na DP.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Picton TW, Stuss DT, Champagne SC, Nelson RF. The effects of age on human event-related potentials. *Psychophysiology* 1984;21(3):312-325.
2. Harrison TR. *Medicina Interna*. 14ª Edição. Editora Mc Graw Hill; 1998. Capítulo 361, p.2424-5.
3. Meneses MS, Arruda WO, Hunhevicz SC, Ramina R, Pedrozo AA, Tsubouchi MH. Comparison of MRI-guided and ventriculography-based stereotactic surgery for Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro Psiquiatria* 1997;55(3B):547-552.
4. Wood CC, Allison T, Goff WR, Williamson PD, Spencer DD. On the neural origin of p300 in man. *Prog brain Res* 1980;54:51-6.
5. Ward CD, Gibb WR. Research criteria for Parkinson's disease. In: Streifer MB, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH (eds). *Advances in Neurology*. New York: Raven Press; 1990. p. 245-249.
6. Fukuda Y. P300 – Um potencial cerebral relacionado a eventos. *Revista Brasileira de Atualização em ORL* 1994;1(3):196-8.
7. Pfefferbaum A, Ford JM, Wenegrat BG, Roth WT, Kopell BS. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. I. Normal aging. *Eletroenceph Clin Neurophysiol* 1984;59:85-103.
8. Costa F<sup>AO</sup>, Celani AC. Audiometria de respostas elétricas do tronco cerebral. *A Folha Médica* 1993;107(1):43-48.
9. Antal A, Pfeiffer R, Bodis WI. Simultaneously evoked primary and cognitive visual evoked potentials distinguish younger and older patients with Parkinson's disease. *J neural Transm* 1996;103(8-9):10053-67.
10. Aotsuka A, Weate SJ, Drake ME, Paulson GW. Event related potentials in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996;36(4):215-20.
11. Bodis WI, Borod JC. Modality dependent changes in event-related potentials correlate with specific cognitive functions in nondemented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Dis Dement Sect* 1995;9(2-3):197-209.
12. César CPHR & Munhoz MSL. Avaliação dos potenciais de longa latência relacionados a eventos em indivíduos jovens e adultos saudáveis. *Acta Awho* 1997;16(3):114-122.
13. Chia LG, Cheng LJ, Chuo LJ, Cheng FC, Cu JS. Studies of dementia, depression, electrophysiology and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995;133(1-2):73-8.
14. Diniz J Jr. Contribuição ao estudo potencial evocado auditivo de longa latência em crianças. São Paulo, 1996. Tese de Mestrado – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.
15. Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. *Ann Neural* 1992;32:804-812.
16. Fahn S, Elton RL. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds). *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987. p. 153-164.
17. Goodin DS, Squires KC, Henderson BH & Starr A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1978;44:447-58.
18. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
19. Lagopoulos J, Clouston P, Barhamali H, Gordon E, Li WM, Lesley J, Morris JG. Late components of the vent-related potentials and their topography in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(2):262-7.
20. Lagopoulos J, Clouston P, Barhamali H, Gordon E, Lim CL, WM, Lesley J, Morris JG. Dysfunctions of automatic (P300a) and controlled (P 300b) processing in Parkinson's disease. *Neurol Res* 1998;20(1):5-10.
21. Marseillan RF, Oliveira JAA, Del Vecchio F. Audiometria de respostas elétricas do tronco cerebral humano. (BERA). *Res Bras Otorrinolaringol* 1977;43:229.
22. Martinez MP. Rating scales in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and Movement Disorders*. 2ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993. capítulo 17, p. 281-292.
23. Meneses MS, Teive HAG. *Doença de Parkinson*. 1ª ed. Guanabara Koogan; 1996. Capítulo 1, 3, 5-7, 16.
24. Ohlrich ES, Barnet AB. Auditory evoked responses during the first year of life. *Eletroenceph Clin Neurophysiol* 1972;32(2):161-9.
25. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996;39:29.
26. Polich J, Ladish C, Bloom FE. P.300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;77(3):179-89.
27. Sohn YH, Kim GW, Huh K, Kim JS. Dopaminergic influences on the P300 abnormality in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1998;158(1):83-7.
28. Stanzione P, Semprini R, Pierantozzi M, Santilli AM, Fada L, Traversa R, Peppe A, Bernardi G. Age and stage dependency of P300 latency alterations in non-demented Parkinson's disease patients without therapy. *Eletroenceph Clin Neurophysiol* 1998;108(1):80-91.
29. Verleger R, Neukäter W, Kömpf D, Vieregge P. The reasons for the delay of P3 latency in healthy elderly subjects. *Eletroenceph Clin Neurophysiol* 1991;79:488-502.
30. Yahr MD, Duvoisin RC, Barrett RE, Hoehn MN. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol* 1969;21:343-354.