

Correlação entre velocidade da percepção visual e mini-exame do estado mental

Correlation between speed of visual perception and mini mental state examination

Alberto Pereira Firmino Filho¹, João Vitor Coelho Pacheco¹, Karen da Silva Cardoso², Alex Lima Silva², Marcelo Xavier de Oliveira^{1,*}

1) Universidade Federal do Acre, Rio Branco, AC, Brasil; 2) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Resumo

Introdução: O *Critical Flicker Fusion* é um método não invasivo que pode ser utilizado para rastreio de distúrbio cognitivo (DC), contribuindo para o diagnóstico mais objetivo das demências. **Objetivos:** Comparar a velocidade de percepção visual e valores do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) de indivíduos com e sem DC. **Metodologia:** Estudo observacional analítico realizado de agosto de 2017 a julho de 2018. A amostra foi formada por pacientes atendidos num serviço de geriatria local. Procedeu-se aferição de CFF cujos resultados foram comparados com valores recentes de MEEM. Utilizou-se o qui-quadrado para comparar proporções e o t de Student para comparar médias. As correlações lineares foram avaliadas pelo r de Pearson ou rho de Spearman. Definiu-se significância estatística $p < 0,05$. **Resultados:** A amostra final foi composta por 63 indivíduos, cujos valores de CFF demonstraram estar correlacionados à idade ($p < 0,001$) e aos valores de MEEM ($p < 0,05$). Ainda, o CFF foi capaz de discriminar os pacientes por presença de DC, não sendo influenciado pela escolaridade. **Conclusão:** O CFF se mostrou capaz de diagnosticar a presença de DC, além de ser um teste mais objetivo que o MEEM. Contudo, novos estudos são necessários para definir seu ponto de corte ideal, bem como sua real acurácia.

Palavras-chave: Demência; MEEM; Diagnóstico.

Abstract

Introduction: *Critical Flicker Fusion* is a non-invasive method that can be used to screen for cognitive deficit (CD), contributing to the more objective diagnosis of dementias. **Objectives:** To compare the speed of visual perception and values of the Mini Mental State Examination (MMSE) of individuals with and without CD. **Methodology:** Analytical study carried out from August 2017 to July 2018. The sample consisted of patients from a local geriatric service. CFF measurement was performed, and the results were compared with recent MMSE values. Chi-square was used to compare proportions and Student's t to compare means. Linear correlations were assessed using Pearson's r or Spearman's rho. Statistical significance was set at $p < 0,05$. **Results:** The final sample consisted of 63 individuals, whose CFF values were correlated with age ($p < 0,001$) and MMSE values ($p < 0,05$). Still, the CFF was able to discriminate patients

* **M.X. Oliveira** - mar_celoxoliveira@yahoo.com.br; **A.P. Firmino Filho** - firminofilho.ap@outlook.com; **J.V.C. Pacheco** - pachecojvc@gmail.com; **K.S. Cardoso** - cardosokaren.ck@gmail.com; **A.L. Silva** - asilva.bp@gmail.com

for the presence of CD, not being influenced by education level. Conclusion: The CFF proved to be capable of diagnosing the presence of CD, in addition to being a more objective test than the MMSE. However, further studies are needed to define its ideal cutoff point, as well as its real accuracy.

Keywords: *Dementia; MMSE; Diagnosis.*

1 Introdução

1.1 Definição e etiologia das demências

Demência é uma síndrome clínica causada pela neurodegeneração, sendo caracterizada pelo inexorável progresso da deterioração na habilidade cognitiva e independência (Prince, *et al.*, 2013). A Demência na Doença de Alzheimer (DDA) é a forma mais comum de demência contribuindo com 60-70% dos casos. É descrita como uma entidade irreversível, caracterizada pela perda progressiva da memória e da função cognitiva que se correlaciona ao achado anatomopatológico de placas neuríticas e depósitos intracelulares proteicos anômalos (Nelson, Alafuzoff, Bigio, Bouras, & Cairns, 2012; Goyanna, Freitas, Brito, Netto, & Gomes, 2017).

Outras entidades que podem ser incluídas são a demência vascular, demência com Corpos de Lewy e a demência frontotemporal. A Demência Vascular (DV) é a segunda causa de demência irreversível em ordem de ocorrência respondendo por 20% dos casos. É caracterizada por um declínio neurológico decorrente de lesões isquêmicas atróficas focais e, geralmente, é distinguida da DDA através da escala de Hakiński (Santos, Rodrigues, Zogheib, Malachias, & Rezende, 2017).

A Demência por Corpos de Lewy (DCL), muitas vezes, é descrita como um espectro de outras demências, mas apresenta características anatomopatológicas próprias como o depósito proteico no tecido nervoso de α -sinucleína e ubiquitina que compõem os corpúsculos de Lewy. Possui diagnóstico clínico difícil, todavia um quadro clássico geralmente cursa com alucinações visuais, rigidez motora e parkinsonismo, além de delírios e distúrbios do sono (Vaz, Lança, Scharlar, Ganança, & Gazzola, 2010; Karantzoulis & Galvin, 2011).

Já a Demência Frontotemporal (DFT) apresenta surgimento mais precoce, cursando com alterações na personalidade, no comportamento e na linguagem além da atrofia cortical dos lobos frontais e temporais vista aos exames de imagem ou em achados *post-mortem* (Karantzoulis & Galvin, 2011; Moreira, Duarte, Moreira, & Santos, 2017).

Muitas vezes, essas condições são clinicamente indistinguíveis podendo, ainda, haver coexistência de mais de uma forma, sendo então nomeadas como demência mista (WHO, 2012).

1.2. Epidemiologia e rastreamento

The World Alzheimer Report estima que, em 2010, o número de pessoas com demência no mundo era de 35,6 milhões, com uma expectativa de crescimento para 65,7 milhões até 2030 e para 115,4 milhões até 2050. Calcula-se ainda que o crescimento do número de casos de demência ao longo das próximas décadas será maior nos países de baixa e média renda, entre os quais o Brasil se inclui (Coutinho & Laskis, 2012).

No Brasil, a prevalência da doença se apresenta de forma diversa, o que pode ser reflexo da heterogeneidade do perfil etário nacional, bem como diferenças nos métodos e nos processos de coleta de dados nos estudos brasileiros ou diferenças nas técnicas de diagnóstico (Burlá, Camarano, Kanso, Fernandes, & Nunes, 2013).

O mesmo se aplica à mortalidade que também tem se apresentado de forma bastante heterogênea e em franca evolução nos últimos anos. De fato, durante o período de 2000 a 2009, a taxa de mortalidade da Doença de Alzheimer no Brasil cresceu de 19,9 para 52,8 nos homens e de 21,4 para 67,9 nas mulheres, sendo que essa variação foi mais importante nas regiões menos desenvolvidas, sobretudo nos estados da região Norte (Teixeira, Souza Junior, Higa, & Theme Filha, 2015).

Quanto ao rastreamento, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para DDA do Ministério da Saúde ainda orienta que o diagnóstico definitivo só é alcançado com o estudo anatomopatológico do tecido nervoso. Todavia, as nítidas limitações decorrentes dos riscos de uma biópsia e da inutilidade para o manejo clínico de um diagnóstico por necropsia justificam o uso de exames complementares, dentre eles o rastreamento cognitivo através de testes como o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Brasil, 2006).

Tudo isso faz com que o diagnóstico em si permaneça ainda subjetivo. Apesar do incentivo à investigação complementar como exames de imagens e biomarcadores, a suspeição se baseia em variáveis clínicas fundamentadas, principalmente, no histórico relatado pelo próprio paciente ou pelo seu cuidador (Mckhann, *et al.*, 2011).

Lembra-se, ainda, que para corroborar o diagnóstico seja importante buscar não apenas as alterações usuais na demência, como distúrbios de memória, mas lembrar também que existem outras manifestações como o comprometimento visual. As alterações corticais podem acarretar comprometimento visual, que é atribuído à disfunção executiva por vezes motivada pela interrupção dos sistemas e não a uma genuína deficiência visual (Thanvi, Munshi, Vijaykumar, & Lo, 2003; Melo, Barbosa, & Caramelli, 2007).

1.3. Neurofisiologia da visão

A visão se baseia na conversão do estímulo luminoso em impulsos elétricos enviados ao córtex cerebral. Essa transformação de um tipo de energia em outra é denominada transdução e as células dotadas da capacidade de transduzir estímulos externos em impulsos nervosos são chamadas receptoras. Os humanos, assim como os demais vertebrados, possuem seus receptores visuais agrupados em um único local, a retina, que se apresenta como um conjunto de células nervosas organizadas em estratos (Rodrigues, 2010).

No intuito de simplificar o seu entendimento, os estratos da retina podem ser resumidos em apenas 4: a camada pigmentar, mais externa; as células fotossensíveis, que realizam a transdução do estímulo luminoso; as células bipolares, que une a camada fotossensível aos neurônios ganglionares e, finalmente, as células ganglionares, cujos axônios formam o nervo óptico (Machado & Haertel, 2006).

A camada fotossensível é o local onde o processo se inicia. Ela é formada, basicamente, por dois tipos de células, os cones e os bastonetes, que se diferenciam no formato, na quantidade, no grau de sensibilidades à luz e no local de maior ocorrência na retina. Contudo, possuem funcionamentos análogos que podem ser compreendidos da seguinte forma: nessas células existe uma molécula fotossensível formada pela ligação de uma proteína (opsina) a um derivado da vitamina A (retinal). Com a exposição à luz, essa molécula é clivada em seus subprodutos, iniciando uma cascata de reações metabólicas e deflagrando uma alteração no potencial elétrico da célula. O potencial de ação gerado pela alteração elétrica dos cones e

bastonetes é transmitido para as células bipolares e destas para as células ganglionares e nervo óptico (Afifi & Bergman, 2008).

Os nervos ópticos convergem para formar o quiasma óptico, onde ocorre uma decussação parcial de suas fibras. Através dessa decussação, as fibras provenientes da porção nasal da retina cruzam para o lado oposto, enquanto aquelas provenientes da porção temporal mantêm seu curso inalterado. Os tractos ópticos que se originam a partir do quiasma óptico são formados por quatro tipos de fibras, divididas em função do seu destino: fibras retino-hipotalâmicas, retino-tectais, retino-pré-tectais e as mais importantes, retino-geniculadas. As três primeiras vias estão relacionadas à regulação dos ritmos biológicos ou de reflexos oculares, mas são as fibras retino-geniculares que, em última instância, correlacionam-se à visão de fato. As fibras retino-geniculares fazem sinapses com os neurônios dos corpos geniculados laterais, cujos axônios constituem a radiação óptica (tracto geniculo-calcarino) que terminam na área visual (área 17), de Brodmann, situada nos sulcos do lábio calcarino no lobo occipital (Rodrigues, 2010; Machado & Haertel, 2006; Afifi & Bergman, 2008).

1.4. Velocidade de percepção visual como indicador da capacidade cognitiva

O estímulo luminoso influencia diretamente a atividade cortical. Apesar de ser um estímulo à ativação neuronal de diferentes partes do sistema visual, a resolução temporal da velocidade de percepção desse mesmo estímulo parece ser determinada, principalmente, pelo córtex occipital e pode ser assumida como uma medida da capacidade de processamento de informação do Sistema Nervoso Central (SNC) (Curran & Wattis, 2011).

Em função disto, Curran, Wattis, Shillingford e Hindmarch (1990) estudaram a aplicabilidade da determinação da velocidade da percepção visual - chamada por eles de *Critical Flicker Fusion* (CFF) - como ferramenta capaz de diferenciar o declínio cognitivo fisiológico do envelhecimento daquele encontrado nas demências primárias do tipo Alzheimer. Com sua casuística, foram capazes de diferenciar o grupo controle, composto por idosos hígidos, do grupo teste, formado por 26 portadores de demência, demonstrando o potencial diagnóstico da velocidade de percepção visual.

Desde então, é crescente a busca por métodos diagnósticos pouco invasivos e financeiramente viáveis que possam contribuir na avaliação clínica de pacientes idosos. Neste cenário, despontam as medidas de processamento do sistema nervoso como uma variável crucial na análise de múltiplos domínios cognitivos. O MEEM se mantém como o teste de rastreio para Distúrbio Cognitivo (DC) mais utilizado no mundo. Todavia, sua heterogeneidade metodológica e os diferentes pontos de corte descritos na literatura que resultam em diferentes prevalências de DC a depender do escore selecionado como referência, alerta para o uso criterioso do MEEM e a necessidade de utilizar outras modalidades de rastreio que sejam complementares a ele (Melo & Barbosa, 2015).

Comumente testada em coortes internacionais e extremamente subutilizada em território nacional no contexto das demências, a velocidade de processamento visual é uma dessas modalidades que pode, ainda, ser aferida de forma relativamente simples (Mewborn, Renzi, Hammond, & Miller, 2015).

Em função do exposto, este estudo buscou analisar, comparativamente, a velocidade de percepção visual de pacientes idosos com e sem DC, a fim de conhecer sua correlação com a capacidade cognitiva, tendo como referência valores recentes de MEEM.

2. Metodologia

2.1. População do estudo, desenho do estudo e técnicas de amostragem

A presente pesquisa tem caráter quantitativo, e foi realizada através de estudo do tipo observacional analítico, durante o período de agosto de 2017 a julho de 2018. A amostra foi composta por pacientes acompanhados pelo Hospital do Idoso de Rio Branco – AC, de ambos os sexos. Os participantes foram selecionados por amostragem não-probabilística e intencional, sendo incluídos todos os pacientes atendidos no ambulatório de geriatria do hospital do idoso de março a maio de 2018 que concordaram em participar da pesquisa.

2.2. Coleta de dados e local de pesquisa

A coleta dos dados sociodemográficos e a aplicação dos testes ocorreram no ambulatório de geriatria geral do Hospital do Idoso de Rio Branco, utilizando salas reservadas e permitindo a presença de um acompanhante.

Todos os indivíduos incluídos possuíam valores recentes de MEEM, cujo resultado foi utilizado na estratificação da amostra por grupos. O escore apresentado por Kochhann, Varela, Lisboa e Chaves (2010) foi aplicado como referência para finalidades descritivas.

Somente os idosos considerados portadores de DC através do MEEM foram incluídos no grupo teste. Os idosos que não eram considerados portadores de DC, por sua vez, foram alocados no grupo controle. A análise cruzada entre os resultados dos grupos teste e controle buscou investigar se a presença de DC influencia a velocidade de percepção visual.

2.3. Variáveis sociodemográficas

As informações sociodemográficas foram compostas por sexo, idade, escolaridade e hábitos de vida, tais como tabagismo, etilismo, prática de atividade física e padrão de sono. Do ponto de vista clínico, os participantes foram questionados quanto à presença de comorbidades, uso crônico de medicamentos e história familiar de déficit cognitivo. Finalmente, foram aplicados os testes de MEEM e mensurada a velocidade de percepção visual pelo método que se segue.

2.4. Determinação do CFF

O método de escolha para aferição da velocidade da percepção visual foi uma adaptação do equipamento utilizado por Curran *et al.* (1990). Esse circuito é capaz de gerar uma oscilação de tal maneira que um diodo emissor de luz (LED) alterne entre apagado e aceso (pisque) e ainda possibilita ajustar a frequência dessa oscilação, aumentando ou diminuindo a velocidade em que o LED pisca. Assim, é possível verificar a frequência máxima que os voluntários conseguem distinguir os dois estados do LED, apagado e aceso; determinando então o CFF. Para qualquer frequência acima do CFF, o voluntário não seria capaz de distinguir a oscilação, enxergando o LED sempre aceso.

Para isso, foi utilizado o Circuito Integrado 555 no modo estável, criando uma onda quadrada com PW (*Pulse Width* – Largura do Pulso) e SW (*SpaceWidth* – Espaço da Largura). O tempo que o dispositivo fica aceso e apagado dependeria dos resistores e capacitores presentes no circuito. Os valores dos componentes foram calculados para que o SW fosse o

mais próximo possível de PW, garantindo que o tempo em que o LED ficasse aceso fosse semelhante ao tempo apagado.

Para controlar a frequência de oscilação dos pulsos, foi inserido um potenciômetro de 20k, permitindo a manipulação da frequência, a partir da movimentação do seu eixo fazendo com que ela oscile entre 15Hz e 50Hz.

A determinação da frequência em que o circuito opera em determinado instante de tempo é obtida através de um pequeno circuito inversor conectado à saída do LED e implementado com base em diodos que possibilita o acoplamento de um cabo P2/RCA nos terminais do projeto.

Esse cabo, após acoplado ao circuito, é conectado à entrada de microfone de um *notebook*, fornecendo os dados de operação do projeto a um programa/aplicativo de osciloscópio, entre eles: a frequência de oscilação num determinado instante de tempo. Isto possibilita que seja determinada a frequência exata em que o voluntário passa a enxergar o LED sempre aceso.

Para facilitar o transporte e manuseio, o circuito foi protegido por uma pequena caixa de papelão com acesso para controle do potenciômetro e uma abertura cilíndrica monocular, distante 30cm do LED, para visualização do estímulo luminoso pelos voluntários.

Aos participantes, era solicitado que aproximassem um dos olhos da abertura do tubo. Inicialmente, a lâmpada cintilava numa frequência baixa (15Hz). Lentamente, a velocidade de cintilação da lâmpada se acelerava de forma constante, sendo solicitado que o participante afirmasse quando a enxergasse como uma luz contínua e não mais oscilante. Quando isso ocorria, o entrevistador pedia para que o participante olhasse fixamente para o centro e confirmasse se a luz de fato era contínua. Quando o paciente estava sem dúvidas na sua resposta, a frequência de oscilação da lâmpada era anotada e o teste repetido, sem pausas. A média das duas respostas iniciais compunha a fase ascendente do teste.

Finalizada a fase ascendente, a frequência de oscilação da lâmpada era elevada para 50 Hz e ao participante era solicitado que informasse quando a luz voltasse a cintilar e não mais parecesse um estímulo contínuo. Quando isso ocorria, o entrevistador pedia para que o participante olhasse fixamente para o centro e confirmasse se a luz de fato oscilava. Quando o paciente estava sem dúvidas na sua resposta, a frequência da lâmpada era anotada e o teste repetido, sem pausas. A média das duas respostas finais compunha a fase descendente do teste e a média aritmética dos valores de ambas as fases compunha o *Critical Flicker-Fusion Threshold* (CFFT) neste desenho. A mediana também foi utilizada nas análises estatísticas. Ao excluir os valores extremos, poderia corrigir um ou outro resultado discrepante obtido pela falta de compreensão por parte dos pacientes.

2.5. Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o *Pacote Estatístico para Ciências Sociais*, versão 20.0 (SPSS Inc, Chicago Illinois, Estados Unidos da América). Utilizou-se o teste t de Student para variáveis independentes para comparar médias entre grupos. Os resultados foram relatados como médias \pm desvios-padrão. Para medir a correlação linear entre duas variáveis, bem como a direção desta correlação, utilizou-se o r de Pearson ou o rho de Spearman. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar as frequências ou proporções entre grupos. Em todos os testes de hipótese adotou-se o nível de significância de 5%.

2.6. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas do Acre, sob protocolo número 67786117.4.0000.5009. Os participantes foram devidamente informados dos riscos e benefícios em participar do estudo através da leitura e posterior assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3. Resultados

A amostra foi inicialmente formada por 63 indivíduos distribuídos nos grupos caso (n=43) e controle (n=20). O sexo feminino foi o mais prevalente, representando 69,8% da amostra e a média de idade foi igual a 76,6 anos (DP±9,7).

Os grupos caso e controle não demonstraram diferir quanto ao sexo, uso de psicofármacos, história familiar de DC, hábitos tabágicos, consumo de álcool ou prática regular de atividade física e, por isso, foram assumidos como estatisticamente semelhantes (tabela 1).

Tabela 1. Análise da proporção das prevalências de condições clínicas e sociodemográficas entre os grupos caso e controle

| | Caso | | Controle | | p |
|---------------------------------|------|------|----------|------|-----|
| | n | % | n | % | |
| Sexo | | | | | |
| Masculino | 12 | 27,9 | 7 | 35,0 | 0,5 |
| Feminino | 31 | 72,1 | 13 | 65,0 | |
| Uso de Psicofármaco | | | | | |
| Sim | 12 | 28,6 | 5 | 25,0 | 0,7 |
| Não | 30 | 71,4 | 15 | 75,0 | |
| Parente com DC | | | | | |
| Sim | 5 | 11,6 | 4 | 20,0 | 0,3 |
| Não | 38 | 88,4 | 16 | 80,0 | |
| História de tabagismo | | | | | |
| Sim | 32 | 74,4 | 16 | 80,0 | 0,6 |
| Não | 11 | 25,6 | 4 | 20,0 | |
| História de álcool | | | | | |
| Sim | 18 | 41,9 | 9 | 45,0 | 0,8 |
| Não | 25 | 58,1 | 11 | 55,0 | |
| Atividade física regular | | | | | |
| Sim | 9 | 20,9 | 4 | 20 | 0,9 |
| Não | 34 | 79,1 | 16 | 80,0 | |

A prevalência de DC variou de 15,4% a 90,2% em função da variabilidade de pontos de corte nos escore do MEEM, como disposto na tabela 2. Essa discrepância se deve, majoritariamente, à necessidade dos autores em adequar as respostas desse exame às peculiaridades da escolarização em cada região. Até mesmo o processo de formação escolar é compreendido de forma heterogênea com cada trabalho apresentando conceitos distintos do que seria um paciente de baixa escolarização ou altamente escolarizado. Além disso, são produções científicas provenientes de regiões geograficamente diferentes, cada qual

desenhada num contexto epidemiológico próprio, o que contribui para resultados de difícil extrapolação e baixa reprodutibilidade.

Tabela 2. Prevalência de DC avaliado pelo MEEM após estratificação por diferentes pontos de corte

| | Sem DC | | Com DC | | Incerteza | |
|---------------------------------------|--------|------|--------|------|-----------|-----|
| | n | % | n | % | n | % |
| *NIMHECAPS, 1980 | 6 | 9,8 | 55 | 90,2 | - | - |
| Tavares, 1889 | 5 | 7,7 | 47 | 72,3 | 13 | 20 |
| Bertolucci <i>et al.</i>, 1994 | 37 | 58,7 | 26 | 41,3 | - | - |
| Almeida, 1998 | 23 | 35,4 | 42 | 64,6 | - | - |
| Caramelli & Nitrini, 2000 | 19 | 30,2 | 44 | 69,8 | - | - |
| Lourenço & Veras, 2006 | 19 | 30,2 | 44 | 69,8 | - | - |
| Oliveira <i>et al.</i>, 2007 | 55 | 84,6 | 10 | 15,4 | - | - |
| Caramelli <i>et al.</i>, 2007 | 14 | 21,9 | 50 | 78,1 | - | - |
| Kocchan <i>et al.</i>, 2010 | 20 | 31,3 | 44 | 68,7 | - | - |
| BVS[†], 2018 | 25 | 3,7 | 32 | 50,8 | 6 | 9,5 |

*National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program Surveys

[†]Biblioteca Virtual em Saúde

Quanto ao CFFT, a velocidade média foi de 29,3 Hz no grupo caso e 31,5 Hz no grupo controle. Ademais, todos os componentes do teste, tanto isoladamente quanto em conjunto, apresentaram diferença estatisticamente significativa, possibilitando afirmar que a velocidade de percepção visual é capaz de discriminar os grupos por presença de DC (tabela 3).

Tabela 3. Diferença média dos valores de CFF em Hertz por domínio por grupo

| CFF | (I) | (J) | Diferença Média (I - J) | DP± | p |
|-------------------------|------------|----------------|-------------------------|------|---|
| Fase ascendente | Grupo caso | Grupo controle | -2,41 | 1,0 | * |
| Fase descendente | Grupo caso | Grupo controle | -2,10 | 1,0 | * |
| CFFT | Grupo caso | Grupo controle | -2,25 | 0,92 | * |
| Mediana | Grupo caso | Grupo controle | -2,22 | 0,98 | * |

* $p < 0,05$

Esses resultados demonstraram estar correlacionados com a idade ($r = -0,568$ $p < 0,001$). Desse modo, a idade pode ser vista como um modulador dos testes, fazendo com que sejam menores os resultados tão mais idosos sejam os indivíduos testados. Para equilibrar a variação etária e tornar semelhante o seu impacto entre os grupos, os pacientes foram subdivididos em estratos por idade. Ainda assim, os resultados de CFF se mantiveram correlacionados aos valores absolutos de MEEM. A força dessa correlação, bem como o nível de significância estatística está disposta na tabela 4.

O CFFT, bem como a mediana das fases, foram os mais correlatos com os valores absolutos do MEEM na amostra geral e, portanto, são provavelmente os domínios mais acurados do exame.

Oito pacientes não foram capazes de compreender e executar os comandos solicitados pelo entrevistador durante a avaliação do CFF. Todos eram portadores de demência com valor médio de MEEM de 13 pontos (DP±5,91), variando de 7 a 23 pontos. Por não possuírem valores resposta para o teste, a capacidade de percepção visual desses pacientes foi considerada nula, sendo esse o resultado com maior especificidade para DC.

Tabela 4. Correlação entre domínios do teste de percepção visual *versus* valores do MEEM por idade

| Idade | MEEM | | | Σ | | |
|------------------|------|-------|-----|----------|-------|------|
| | n | rho | p | n | rho | p |
| 50 — 60 | 1 | | | 1 | | |
| Fase ascendente | | - | - | | - | - |
| Fase descendente | | - | - | | - | - |
| CFFT | | - | - | | - | - |
| Mediana | | - | - | | - | - |
| 60 — 70 | 12 | | | 13 | | |
| Fase ascendente | | 0,453 | 0,1 | | 0,503 | 0,07 |
| Fase descendente | | 0,736 | * | | 0,511 | 0,07 |
| CFFT | | 0,759 | * | | 0,705 | * |
| Mediana | | 0,686 | * | | 0,645 | * |
| 70 — 80 | 18 | | | 31 | | |
| Fase ascendente | | 0,542 | * | | 0,690 | ** |
| Fase descendente | | 0,656 | * | | 0,603 | ** |
| CFFT | | 0,665 | * | | 0,618 | ** |
| Mediana | | 0,695 | * | | 0,690 | ** |
| ≥ 80 | 24 | | | 55 | | |
| Fase ascendente | | 0,102 | 0,6 | | 0,397 | * |
| Fase descendente | | 0,054 | 0,8 | | 0,366 | * |
| CFFT | | 0,018 | 0,9 | | 0,424 | * |
| Mediana | | 0,007 | 0,9 | | 0,421 | * |

OBS: Só foram considerados para análise aqueles que possuíam valores respostas de CFF \neq 0* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$

Para estudar melhor o impacto da escolaridade sobre o MEEM e o CFF, os participantes foram mais uma vez estratificados por idade (Tabela 5). Percebe-se que a escolaridade apresenta correlação importante com valores de MEEM para quase todos os estratos de idade, inclusive para os muito idosos, diferentemente do CFF que se mantém menos influenciado pela escolaridade.

Tabela 5. Correlação entre CFFT e MEEM *versus* escolaridade por idade

| Idade | Escolaridade | | | Σ | | |
|----------|--------------|-------|-----|----------|-------|------|
| | n | rho | p | n | rho | p |
| 50 — 60 | 1 | | | 1 | | |
| CFFT | | - | - | | - | - |
| MEEM | | - | - | | - | - |
| 60 — 70 | 12 | | | 13 | | |
| CFFT | | 0,427 | 0,1 | | 0,449 | 0,1 |
| MEEM | | 0,767 | * | | 0,799 | * |
| 70 — 80 | 18 | | | 31 | | |
| CFFT | | 0,075 | 0,7 | | 0,306 | 0,09 |
| MEEM | | 0,548 | * | | 0,619 | ** |
| ≥ 80 | 23 | | | 54 | | |
| CFFT | | 0,168 | 0,4 | | 0,318 | * |
| MEEM | | 0,464 | * | | 0,584 | ** |

OBS: Só foram considerados para análise aqueles que possuíam valores respostas de CFF \neq 0* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$

O sexo também se mostrou correlato com a velocidade de percepção visual. Os homens apresentaram respostas em média 2,4 pontos a mais de CFFT que a média das mulheres ($p=0,007$). Entretanto, a correção dos valores por sexo não produz impacto significativo na comparação com os valores de MEEM.

A prática regular de atividade física também está associada a velocidades superiores de percepção visual, apesar de não apresentar relevância estatística. De modo semelhante, o MEEM também sofre impacto de hábitos deletérios como tabagismo e alcoolismo.

Por fim, utilizando o MEEM como referência, podemos estudar a acurácia do CFF em diagnosticar os indivíduos com e sem DC. A curva ROC, da imagem 1, foi desenhada incluindo todos os participantes da pesquisa, inclusive o grupo dos muitos idosos, no qual não foi vista relação significativa entre os testes. Nela, um CFFT de 32,6 Hz possui sensibilidade de 88,6% e especificidade de 55%, com área sob a curva de 0,597 e valor de $p=0,003$.

Excluindo-se os pacientes do último estrato etário (imagem 2), o mesmo ponto de corte já apresenta sensibilidade de 84,2% e especificidade de 83,3%, com área sob a curva de 0,769 e valor de $p<0,001$.

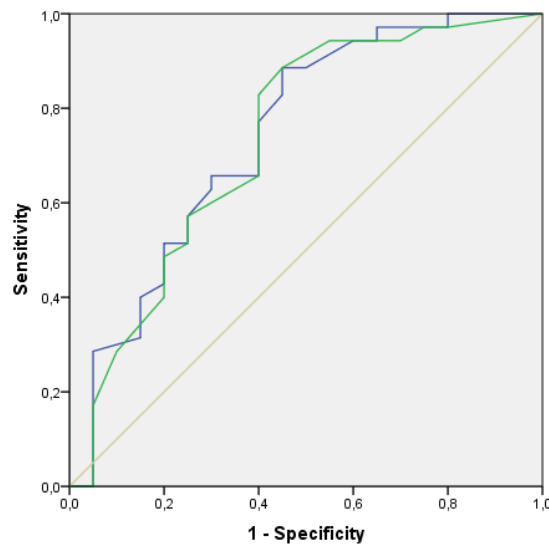


Imagem 1. Curva ROC global

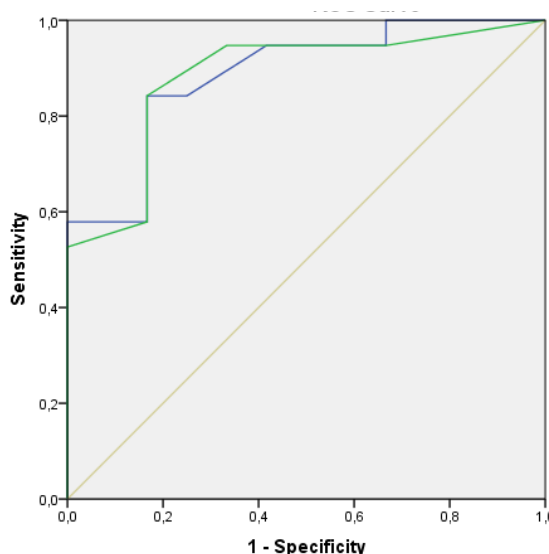


Imagem 2. Curva ROC após exclusão indivíduos com > 80 anos de idade

4. Discussão

Apesar das dificuldades metodológicas em determinar com exatidão o impacto do estilo de vida na incidência de DC, o uso de substâncias como tabaco e álcool sempre esteve correlacionado às condições mórbidas, incluindo as demências (Mangialasche, Kivipelto, Solomon, & Fratiglioni, 2012). A alta prevalência desse hábito entre os idosos e sua influência negativa sobre os valores de CFFT e MEEM reitera essa afirmativa.

No que se refere ao sexo, há maior prevalência feminina numa razão aproximada de 2:1. Essa superioridade pode ser explicada pela maior expectativa de vida das mulheres e sua maior afinidade com o sistema de saúde, o que as torna maioria nessa amostra. De fato, Chan *et al.* (2013), em uma metanálise chinesa com 340.247 participantes, reportaram distribuição sexual similar entre os pacientes com doença de Alzheimer, mas cuidadosamente lembrou que 75% da população com mais de 85 anos naquele país é composto por indivíduos do sexo feminino, o que pode supervalorizar o impacto que o gênero exerce sobre a incidência das demências em geral.

Apesar desse viés de seleção encontrado em grupos de idosos, não se pode negar a suscetibilidade feminina a certos tipos de demência. Enquanto a DV e as formas atípicas da DDA de surgimento pré-senis não parecem fazer distinção de gênero, os quadros de evolução típica da DDA, forma mais comum das demências, afetam as mulheres em frequência superior quando comparadas aos homens (Rizzi, Rosset, & Roriz-Cruz, 2014). Esse fato pode ser responsável pelos valores ligeiramente inferiores de CFFT reportado pelas mulheres nesse estudo e alerta para a necessidade de um rastreio mais cauteloso nesse grupo.

Quanto ao sono, o mais comumente relatado na literatura é um resultado diferente do encontrado neste estudo, com redução da qualidade e duração do sono nos pacientes portadores de demência, alteração no padrão circadiano e horários anômalos de sono ao decorrer do dia. É importante lembrar que tais alterações são classicamente atribuídas a alguns tipos de demência, notadamente a DCL e, ainda, a DDA. Aqui não foi possível discriminar a etiologia dos déficits cognitivos, uma vez que o teste utilizado para rastreio de DC, o MEEM, não possui tamanha especificidade. É provável que essa suposta heterogeneidade de condições incluídas no grupo caso responda pelos achados contraditórios ou ainda sugiram que a alteração no padrão de sono é um sintoma menor, encontrado em casos específicos de demência (Lucchesi, Pradella-Hallinan, Lucchesi, & Moraes, 2005; Parmera & Nitrini, 2015).

Nesse estudo, o grupo caso é o que possui a menor prevalência relativa de história familiar positiva para demência. Este fato também contrasta com a literatura, tendo em vista a influência genética sobre o desenvolvimento dessa entidade, em especial, nos casos de surgimento pré-senis ou, ainda, pela presença do alelo E4 do gene da apolipoproteína E, que é de alta frequência nos casos de DDA (Parmera & Nitrini, 2015; Barros, Lucatelli, Maluf, & Andrade, 2009).

A prática de exercício físico regular, por sua vez, esteve mais prevalente entre os pacientes saudáveis. Independente da relação de causa e efeito nessa amostra, a prática de exercício físico regular é vastamente considerada componente indispensável ao envelhecimento saudável e equilibrado. Tanto é que muitos estudos lhe apresentam como fator protetor ao declínio cognitivo. Em revisão sistemática, Coelho, Santos, Gobbi e Stella (2009) puderam ainda acrescentar que essa prática é capaz de melhorar, ao menos temporariamente, as funções cognitivas como atenção, capacidades executivas e linguagem mesmo naqueles já diagnosticados com demência.

A presença de DC variou de 15,4% a 90,2%, refletindo a heterogeneidade diagnóstica dos estudos que utilizam o MEEM. Esse problema já foi estudado por Melo e Barbosa (2015). Numa revisão sistemática, puderam atestar a ausência de padronização na tabulação dos valores do MEEM, com cada estudo apresentando novos escores para adequá-lo às características regionais e à escolaridade que tanto influenciam no teste. Concluíram com um alerta para o uso criterioso deste e de seus pontos de corte na prática clínica, recomendando a realização de mais pesquisas sobre esse exame.

É inegável a relevância do MEEM como aferidor barato e não invasivo da capacidade cognitiva. Tanto que sua primeira descrição é apontada como um dos artigos mais citados das ciências da saúde (Nilsson, 2007). Todavia, inegável também é a variabilidade na sua recategorização, os inúmeros pontos de corte validados e a influência sofrida pela escolaridade e regionalidade, possibilitando que um mesmo indivíduo diagnosticado com DC num determinado estudo seja considerado não num outro pelo simples fato de cada centro poder optar pelo escore a ser utilizado.

Por tudo isso, é crescente a busca por métodos complementares de rastreamento igualmente baratos e não invasivos capazes de homogeneizar o diagnóstico de DC. O CFF é uma dessas modalidades que demonstrou estar correlacionado com os valores absolutos de MEEM.

Semelhante ao que foi reportado por Curran *et al.* (1990), o valor médio de CFFT no grupo teste foi igual a 29,2 Hz e no grupo controle igual a 31,4 Hz. Ainda de acordo com prévios estudos, o CFF também se mostrou inversamente relacionado à idade. Apesar desta correlação não ser vista nas primeiras descrições de Curran *et al.* (1990), eles assumem ser fato bem estabelecido, adicionando que os resultados mais baixos do grupo caso sugerem que a demência é uma exacerbação do processo normal de envelhecimento. Essa é a razão pela qual os indivíduos jovens e saudáveis apresentam valores mais altos de CFFT, variando entre 34,7 Hz e 38,7 Hz, bem acima dos resultados encontrados em coortes de indivíduos mais velhos (Curran *et al.*, 1990; Wooten, Renzi, Moore, & Hammond Jr, 2010; Eisen-Enosh, Farah, Burgansky-Eliash, Polat, & Mandel, 2017).

Quanto à escolaridade, o CFFT se mostrou tecnicamente não correlacionado ao nível de formação educacional. Entretanto, a correlação entre escolarização e MEEM se mostrou moderada a forte, demonstrando que o CFF é menos influenciado por fatores sociais externos e, portanto, mais objetivo que o próprio MEEM.

É importante relatar que o CFFT pode ser confrontado a partir de qualquer escore de MEEM utilizado para classificar os pacientes com DC. Contudo, correlaciona-se melhor aos escores de maior sensibilidade.

Finalmente, o estudo da curva ROC reforça os testes de correlação prévios, com o CFF apresentando maior acurácia diagnóstica nos pacientes abaixo de 80 anos. Apesar da sensibilidade se manter constante, independentemente da presença dos indivíduos mais velhos, a especificidade do teste é drasticamente reduzida na população muito idosa. Assim, a presença de uma velocidade de percepção acima 32,6 Hz é capaz de afastar a presença de DC. Contudo, resultados inferiores reportados por indivíduos acima de 80 anos podem não estar relacionados a resultados insatisfatórios de MEEM.

Algumas condições podem responder por esses achados. Primeiramente, a diminuição da capacidade visual dos indivíduos muito idosos poderia ser responsável pela diminuição da capacidade avaliativa do CFF. Ainda, a baixa acurácia do próprio MEEM inviabiliza a quantificação dos “verdadeiros falso-resultados”, limitando o estudo. Ambas as condições são passíveis de correção em estudos futuros, através de testes de acuidade visual e uso de exames complementares ao MEEM na definição de DC e formação dos grupos.

5. Conclusão

O CFFT é uma medida que fortemente correlaciona-se com os valores-resposta de MEEM, bem como ao envelhecimento natural ou patológico do sistema nervoso central. Demonstra, ainda, não sofrer tanta variação regional e de escolaridade como o MEEM, com os valores dos testes aplicados num centro distante da Amazônia Ocidental se assemelhando aos descritos por outros pesquisadores em países diversos. Entretanto, as análises desta amostra não permitem a definição de um valor de CFFT a partir do qual poderia se atestar a presença de DC, apesar de fortemente indicar o potencial diagnóstico encerrado nessa modalidade.

Financiamento

Este projeto foi financiado pelo Programa de Bolsas de Iniciação Científica, da Universidade Federal do Acre.

Referências

- Afifi, A. K., Bergman, R. A. (2008). *Neuroanatomia funcional - texto e atlas* (2ª ed.). Roca.
- Barros, A. C., Lucatelli, J. F., Maluf, S. W., Andrade, F. M. (2009). Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio. *Rev Psiq Clin*, 36, 16-24.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. (2006). *Envelhecimento e saúde da pessoa idosa*. 192. Brasília, DF.
- Burlá, C., Camarano, A. A., Kanso, S., Fernandes, D., Nunes, R. (2013). Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18, 2949-56.
- Chan, K. Y., Wang, W., Wu, J. J., Liu, L., Theodoratou, E., Car, J., et al. (2013). Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*, 381, 2016-23.
- Coelho, F. G., Santos, R. F., Gobbi, S., Stella, F. (2009). Atividade física e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: Uma revisão sistemática. *Rev Bras Psiq*, 31, 163-70.
- Coutinho, E. S., Laska, J. (2012). Saúde mental do idoso no Brasil: a relevância da pesquisa epidemiológica. *Cad. Saúde Pública*, 28, 412-3.
- Curran, S., Wattis, J. P. (2011). *Practical management of dementia: a multi-professional approach* (2ª ed.). CRC Press.
- Curran, S., Wattis, J. P., Shillingford, C., Hindmarch, I. (1990). Critical flicker fusion in primary degenerative dementia of the Alzheimer's type (PDDAT): clinical implications (II). *Current Psychology: Research & Reviews*, 9, 397-406.
- Eisen-Enosh, A., Farah, N., Burgansky-Eliash, Z., Polat, U., Mandel, Y. (2017). Evaluation of critical flicker-fusion frequency measurement methods for the investigation of visual temporal resolution. *Scientific Reports*, 7, 1-9.
- Goyanna, N. F., Freitas, C. A., Brito, M. C., Netto, J. J., Gomes, D. F. (2017). Idosos com doença de Alzheimer: como vivem e percebem a atenção na estratégia saúde da família. *J. res.: fundam. Care*, 9, 379-86.

- Karantzoulis, S., Galvin, J. E. (2011). Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. *Expert Rev. Neurother.*, 11, 1579-91.
- Kochhann, R., Varela, J. S., Lisboa, C. S., Chaves, M. L. (2010). The Mini Mental State Examination: review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol.*, 4, 35-41.
- Lucchesi, L. M., Pradella-Hallinan, M., Lucchesi, M., Moraes, W. A. (2005). O sono em transtornos psiquiátricos. *Rev Bras Psiquiatr*, 27, 27-32.
- Machado, A. B., & Haertel, L. M. (2006). *Neuroanatomia funcional* (3ª ed.). São Paulo: Atheneu.
- Mangialasche, F., Kivipelto, M., Solomon, A., Fratiglioni, L. (2012). Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. *Alzheimer's Research & Therapy*, 4, 6.
- Mckhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 263-9.
- Melo, D. M., Barbosa, A. J. (2015). O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20, 3865-76.
- Melo, L. M., Barbosa, E. R., Caramelli, P. (2007). Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento. *Rev. Psiq. Clín.*, 34, 176-83.
- Mewborn, C., Renzi, L. M., Hammond, B. R., Miller, L. S. (2015). Critical Flicker Fusion Predicts Executive Function in Younger and Older Adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30, 605-10.
- Moreira, S., Duarte, S., Moreira, I., Santos, E. (2017). Variante comportamental da demência frontotemporal: relato de caso. *Rev Port Med Geral Fam.*, 33, 155-61.
- Nelson, P. T., Alafuzoff, I., Bigio, E. H., Bouras, C., Cairns, N. J. (2012). Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature. *J Neuropathol Exp Neurol*, 71, 362-81.
- Nilsson, F. M. (2007). Mini Mental State Examination (MMSE) - probably one of the most cited papers in health science. *Acta Psychiatr Scand*, 116, 156-7.
- Parmera, J. B., Nitrini, R. (2015). Demências: da investigação ao diagnóstico. *Rev Med*, 94, 179-84.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9, 63-75.
- Rizzi, L., Rosset, I., Roriz-Cruz, M. (2014). Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *BioMed Research International*, 1-8.
- Rodrigues, F. V. (2010). Fisiologia sensorial. *Revista da Biologia*, 5, 25-33.
- Santos, J. I., Rodrigues, C. J., Zogheib, J. B., Malachias, M. V., Rezende, B. A. (2017). Avaliação de parâmetros hemodinâmicos e vasculares na doença de Alzheimer, demência vascular e alterações cognitivas leves: um estudo piloto. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, 20, 71-80.
- Teixeira, J. B., Souza Junior, P. R., Higa, J., Theme Filha, M. M. (2015). Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. *Cad. Saúde Pública.*, 31, 1-12.
- Thanvi, B. R., Munshi, S. K., Vijaykumar, N., Lo, T. C. (2003). Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad Med J.*, 79, 561-5.
- Vaz, D. P., Lança, S. M., Scharlar, R. C., Ganância, M. M., Gazzola, J. M. (2010). Doença de Corpúsculos de Lewy: um relato de caso. *Rev. Equilíbrio Corporal e Saúde*, 2, 60-75.

- Wooten, B. R., Renzi, L. M., Moore, R., Hammond Jr, B. R. (2010). A practical method of measuring the human temporal contrast sensitivity function. *Biomedical Optics Express*, 1.
- World Health Organization (WHO). Department of Mental Health and Substance Abuse. (2012). Dementia: a public health priority. 102. Geneva.