

ÍNDICE:

Resumo	2
Abstract	3
Introdução	4
Objectivos	6
Metodologia	7
Critérios de exclusão	7
Avaliação olfactiva	8
Análise estatística	11
Resultados	12
Dados demográficos	12
Avaliação clínica não neurológica	13
Avaliação clínica neurológica	14
Avaliação Olfactiva	18
Discussão	20
Conclusão	27
Agradecimentos	28
Bibliografia	29

RESUMO

Introdução: Tem havido um reconhecimento crescente de que a Doença de Parkinson (DP) constitui não só um distúrbio motor, mas também uma doença sistémica com múltiplas manifestações não motoras. Uma das mais relevantes constitui o défice olfactivo que parece ocorrer precocemente e ao longo de toda a progressão da doença. A avaliação olfactiva afigura-se como um ferramenta particularmente útil no diagnóstico precoce e diferencial da DP.

Objectivo: Caracterizar a função olfactiva numa amostra de pacientes com DP e avaliar a relação da mesma com determinantes clínicos e epidemiológicos.

Design do estudo: Estudo prospectivo analítico observacional tipo caso-controlo.

Doentes e métodos: Foram avaliados clinicamente 45 indivíduos com DP e 30 indivíduos normais através da avaliação neurológica e do protocolo de olfacto (teste do limiar olfactivo e supraliminar).

Resultados: Os limiares olfactivos dos indivíduos com DP foram significativamente superiores aos dos controlos ($p < 0,05$). A capacidade de identificação olfactiva dos doentes parkinsónicos foi inferior à dos controlos ($p < 0,05$). As alterações observadas foram independentes da sintomatologia motora, não motora e do número de sintomas actuais.

Conclusões: A disfunção olfactiva constitui um fenómeno muito prevalente na DP. A sua avaliação revela-se especialmente pertinente não só no diagnóstico precoce, mas também na identificação e orientação de pacientes com maior compromisso da sua segurança e qualidade de vida.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Olfacto; Limiar olfactivo; Identificação olfactiva;

ABSTRACT

Introduction: It has become increasingly apparent that Parkinson's disease (PD) is no longer a purely motor disease, but rather a systemic disease with numerous non-motor symptoms. One of the most notable among such is the decrease in the sense of smell that appears to occur in the early stages of the disease and throughout its progression. The olfactory testing appears to have a wide application in the early recognition and differential diagnosis of PD.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the olfactory function in PD patients and to verify its relation with several clinical and epidemiologic items.

Study design: Prospective case-control study.

Patients and Methods: 45 PD patients and 30 healthy controls were tested for their neurologic performance and olfactory function, concerning both detection and identification tests.

Results: PD patients revealed a significantly higher threshold in the olfactory detection test ($p < 0,05$). The score in the identification test for PD patients was lower than for controls ($p < 0,05$). No association was found between the olfactory dysfunction and the number of present symptoms or the presence of motor or non-motor signs.

Conclusion: The prevalence of olfactory dysfunction in PD patients tends to be very high. It affects the detection and identification of odorants. Its evaluation is very important to early diagnose and closely follow PD patients, not only to improve their quality of life, but also to provide them a safer environment.

Keywords: Parkinson disease; Olfaction; olfactory threshold; Olfactory identification.

INTRODUÇÃO

A DP foi, durante muito tempo, conceptualizada como um distúrbio predominantemente motor que tem na bradicinesia, no tremor em repouso, na rigidez, e na mais tardia instabilidade postural os seus sintomas cardinais.

Contudo, desenvolveu-se um reconhecimento crescente que a DP tem uma fisiopatologia complexa que excede este conceito estritamente motor e que identifica os corpos de Lewy como marcador biológico (Del Tredici et al, 2002).

Braak et al, 2003. propuseram um sistema de estadiamento patológico da DP que determina um envolvimento precoce da região inferior do tronco cerebral, das porções central e periférica do sistema nervoso autónomo (SNA) e do bulbo olfactivo. Tal parece constituir, em parte, o substrato patológico de uma sintomatologia não motora que passa, fundamentalmente, por: disfunção do SNA, distúrbios de ansiedade, depressão, disfunção cognitiva, alterações do sono REM e hipósmia (Dickson et al, 2009).

A hipósmia em DP, desde o reconhecimento empírico por Ansari et al, 1975 e da confirmação por Doty et al, 1988, tem sido objecto de ampla investigação.

Alguns estudos (Doty et al, 1988; Goldstein et al, 2008; Double et al, 2003) apresentam uma disfunção olfactiva no contexto da DP com uma prevalência de 70 a 90%. Curiosamente, a maioria dos pacientes não apresenta queixas desta natureza.

Esta disfunção olfactiva, que compromete variavelmente o limiar, a discriminação e identificação olfactivas, é transversal a todo o espectro evolutivo da DP (Meshulam et al, 1998). Berendsee et al, 2001 e Ponsen et al, 2004 demonstraram que a disfunção olfactiva pode anteceder o desenvolvimento da clínica cardinal da DP e que os familiares em primeiro grau de pacientes com DP idiopática que apresentem

hipósmia essencial têm um risco de pelo menos 10% de vir a desenvolver a mesma patologia. O intervalo que medeia a detecção de alterações do olfacto e o surgimento da clínica motora varia de 1 a 7 anos (Haehner et al, 2007; Marras et al, 2005).

A disfunção olfactiva parece ocorrer independentemente da duração e estadio da doença e da terapêutica instituída (Doty et al, 1988; Doty et al, 1992).

Tabela I Lista de patologias com compromisso olfactivo

Patologias com disfunção olfactiva
Doença de Alzheimer
Demência vascular
Doença de corpos de Lewy
Esquizofrenia
Complexo demencial parkinsoniano de Guam
Doença de Huntington
Doença de Pick
Síndrome alcoólica de Korsakoff
Esclerose lateral amiotrófica

A tabela I lista um conjunto de afecções neurológicas que cursam com compromisso olfactivo (Doty et al, 1988). Pelo que se torna interessante constatar que, com excepção da Demência de corpos de Lewy, a disfunção olfactiva não é particularmente prevalente nas patologias que integram o diagnóstico diferencial da DP, tais como: o tremor essencial, a paralisia supra-nuclear progressiva (PSP), a degenerescência cortico-basal (DCB), o parkinsonismo vascular e o parkinsonismo induzido pela exposição à 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (Katzenschlager et al, 2004).

Em face do exposto, julgamos que a caracterização da função olfactiva na DP revela-se pertinente, não só pela imediata identificação de indivíduos com provável prejuízo da sua segurança e qualidade de vida, mas também pela sensibilização dos clínicos para uma ferramenta de diagnóstico diferencial que poderá integrar a

tipificação de um quadro de propensão para DP ao qual se poderá associar uma janela de oportunidade para a instituição de futuras terapêuticas neuroprotectoras.

OBJECTIVOS

Comparar a função olfactiva duma amostra de doentes parkinsónicos com um grupo de controlo.

Verificar se as alterações funcionais são globais, ou se comprometem selectivamente o limiar ou a identificação olfactivas.

Constatar se o prejuízo da capacidade de identificação ocorre em associação com uma determinada gama de odores.

Averiguar a relação entre os resultados da avaliação olfactiva e a percepção prévia dos pacientes.

Correlacionar os resultados da avaliação olfactiva com determinantes epidemiológicos (idade, género e hábitos tabágicos) e clínicos que caracterizem a natureza e severidade da sintomatologia parkinsónica (motora e não motora).

Observar se os défices olfactivos se manifestam uni ou bilateralmente e verificar se existe uma homologia com a lateralização das alterações motoras.

METODOLOGIA

Estudo prospectivo, caso-controlo de 45 casos e 30 controlos. Os casos são uma amostra não probabilística de doentes com DP que recorreram à consulta de Doenças do Movimento do serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Director: Professor Doutor Luís Cunha) entre os dias 20 de Setembro e 6 de Dezembro de 2011.

Os controlos, emparelhados com os casos segundo a idade e sexo, foram obtidos através do recurso à base de dados de avaliações olfactivas do serviço de Otorrinolaringologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Director: Professor Doutor António Diogo de Paiva).

A informação clínica foi recolhida por questionário e através da consulta dos processos clínicos individuais.

O presente estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, sendo o consentimento informado obtido de todos os doentes.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Todos os doentes foram submetidos a uma rinoscopia anterior tendo sido excluídos todos os que verificassem as condições previstas na tabela II.

Tabela II - Lista de critérios de exclusão

Critérios de exclusão	
Causas intra-nasais	Causas extra-nasais
Hipósmia congénita	Traumatismo crâneo-encefálico
Infecção nasal/seios peri-nasais	Asma
	Infecções virusais
	Demência/alteração psiquiátrica
	Imunodeficiência ou doença auto-imune

AVALIAÇÃO OLFACTIVA

O estudo olfactométrico consiste no teste do butanol e no teste supraliminar.

As provas são realizadas a uma temperatura de aproximadamente 20°C e humidade de 65%, sendo o material do estudo armazenado em local próprio, não exposto à luz ambiente.

TESTE DO BUTANOL (TESTE DE DETERMINAÇÃO DO LIMIAR OLFACTIVO)

- A partir de uma solução “mãe” de 1-butanol a 4% em frasco de 250mL com um volume de diluição de 60mL são realizadas 6 diluições seriadas (em 1/3) e numerados os frascos, sendo a solução “mãe” o nº1 e o mais diluído correspondendo ao nº7.
- Antes do registo da prova é demonstrado o odor a identificar, reforçando que não é necessário nomear o odor mas apenas detectar a sua presença.
- A realização da prova inicia-se gradualmente do valor mais concentrado para o menos concentrado, e depois seguindo a ordem inversa, com a solução a 1,5cm da narina testada, ocluindo o participante a contralateral (protocolo em escada).
- Quando o doente identifica um odor, é apresentada a concentração imediatamente abaixo e acima. O valor é registado quando o indivíduo identifica por 2 vezes determinada concentração, mas é incapaz de detectar a imediatamente abaixo.
- O teste é repetido duas vezes para cada narina, sendo o resultado do teste o valor de diluição máximo detectável.



Figura 1 e 2 - Material utilizado para a realização do teste do butanol

TESTE SUPRA LIMINAR (TESTE DE IDENTIFICAÇÃO OLFATIVA)

- Prepararam-se 8 recipientes opacos com oito compostos de odores distintos.
- Foram colocados 5g de composto em cada recipiente com 180 ml de volume. Os aromas são armazenados em ambiente seco e em vácuo, sendo a sua qualidade aferida antes do início de cada dia de testes.
- Os compostos utilizados foram: café, chocolate, canela, sabonete, talco, naftalina, mentol e amendoim.
- É fornecida uma lista onde constam o nome de 20 compostos (tabela III), incluindo os 8 do teste, que o doente pode consultar em qualquer momento;
- O doente pode repetir a inalação quantas vezes desejar, contudo uma resposta é sempre solicitada;
- O resultado do teste consiste no número total de respostas correctas.



Figura 3 e 4 - Material usado na realização do teste supra liminar

Tabela III - Lista de 20 odores para consulta durante a realização do teste supra liminar

Lista de odores	
Talco	Álcool
Tabaco	Canela
Morango	Éter
Baunilha	Mentol
Rosas	Eucalipto
Amendoim	Café
Pimenta	Naftalina
Limão	Coentros
Gasolina	Sabão
Lixívia	Chocolate

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo estatístico da amostra foi feito com recurso à versão 19 do software SPSS® para Windows®.

A análise descritiva passou pela representação gráfica de variáveis quantitativas e qualitativas e pela determinação de medidas de posição e de dispersão. Utilizaram-se os testes T de Student (T) e exacto de Fisher para comparar os grupos em função da idade e sexo, respectivamente.

Foram utilizados testes à nulidade dos coeficientes de correlação de Spearman e de Pearson, e os testes do qui-quadrado (χ^2) e de linear-by-linear association para analisar a associação entre duas variáveis. Para a comparação de variáveis ordinais entre dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

O nível de significância utilizado foi de 5%.

RESULTADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS

A Tabela IV resume os parâmetros demográficos do grupo de doentes com DP e do grupo de controlo.

Tabela IV - Parâmetros demográficos do grupo com DP e do grupo de controlo

Grupo com DP	Grupo de Controlo
N=45	N=30
Idade	
69,6±10,1 anos [44 a 91 anos]	66,0±9,0 anos [49 a 82 anos]
Histograma de idades	
Género	
Masculino: 53.3%	Masculino: 43.3%
Idade	
68,8±10,8 anos [44 a 91 anos]	64,2±8,29 anos [49 a 76 anos]
Feminino: 46.7%	Feminino: 56.7%
Idade	
70,4±9,5 anos [52 a 83 anos]	67,5±9,5 anos [49 a 82 anos]

As duas populações foram emparelhadas segundo a idade ($T = -1,544$ e $p = 0,127$) e sexo ($\chi^2 = 0,72$ e $p = 0,482$).

Para efeitos de análise estatística procedeu-se à distribuição dos doentes segundo 4 classes etárias (≤ 60 anos; 61-70 anos; 71-80 anos; ≥ 81 anos).

Verificou-se que 26,9% dos doentes habitavam em meio rural e que na sua maioria apresentavam menos de 60 anos.

AVALIAÇÃO CLÍNICA NÃO NEUROLÓGICA

TABAGISMO

Apenas um doente era fumador. Um quarto dos doentes eram ex-fumadores, todos do sexo masculino (46% do total desse género). Todos os ex-fumadores tinham entre os 61 e 70 anos, tendo deixado de fumar com uma mediana de 10 anos. A carga tabágica mediana dos ex-fumadores foi de 14 unidades/ maço/ ano (foram excluídos dois outliers moderados com 150 e 162 unidades/ maço/ ano).

A actividade tabágica passiva foi identificada noutros 6,7% de indivíduos, com um período mínimo de exposição de 35 anos.

ANOREXIA

Este sintoma foi reportado por 13,3% dos pacientes. A duração da anorexia oscilou entre 3 meses e 10 anos, constatando-se que metade dos indivíduos tinha este sintoma no máximo há 3 anos.

ALTERAÇÃO OLFACTIVA - ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

Na auto-avaliação pré-teste do grau de hipósmia, a categoria modal foi a "ausente" (Figura 5).

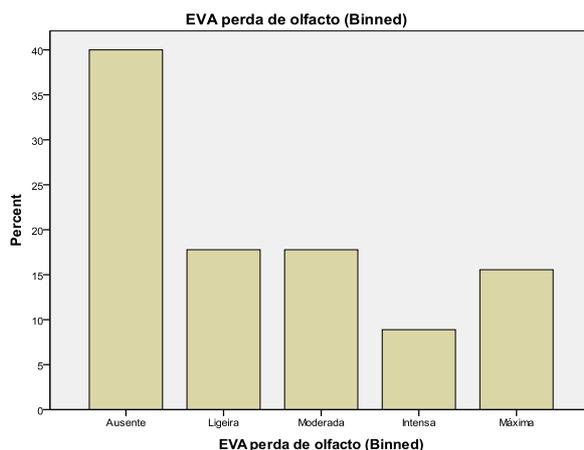


Figura 5 - Resultados da avaliação das alterações olfactivas em EVA

AVALIAÇÃO CLÍNICA NEUROLÓGICA

A tabela V resume as características da amostra quanto à idade de diagnóstico e duração da DP.

Tabela V - Idade de início e duração da DP

Idade de diagnóstico da DP	Duração da DP
Global	Global
62,8±5,4 anos [40-87 anos]	7,1±5,4 anos [0-22 anos]
Sexo masculino	Sexo masculino
62,3±10,3 anos [40-87 anos]	7,0±5,7 anos [0-22 anos]
Sexo feminino	Sexo feminino
63,2±11,9 anos [43-81 anos]	7,2±5,1 anos [0-17 anos]

Foram observados antecedentes familiares de DP em 13.3% dos doentes.

A idade média de diagnóstico do grupo com história familiar foi inferior à do grupo sem este antecedente (55,0±9,2 versus 64,0±10,8 anos, $p < 0,05$) (figura 6).

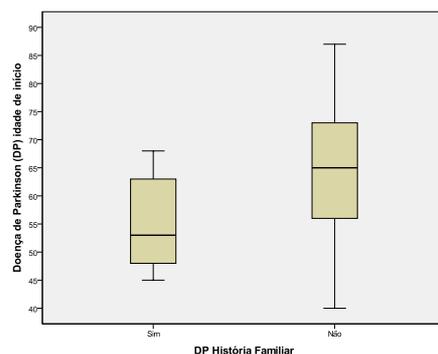


Figura 6 - Diferença na idade de diagnóstico da DP em função da história familiar ($p < 0,05$)

Todos os doentes diagnosticados depois dos 75 anos não apresentaram antecedentes familiares de DP.

A tabela VI resume a frequência dos sinais cardinais da DP na altura do diagnóstico.

Tabela VI - Frequência do sinais cardinais na clínica inaugural da DP

Clínica inicial da DP	
Tremor	75,5%
Bradicinesia	44,4%
Instabilidade postural	44,4%
Rigidez	40,0%

O tremor foi o sinal mais frequente. A tabela VII resume a sua lateralização.

Tabela VII - Caracterização do tremor inaugural

Tremor inaugural	
Presente	75,5%
Unilateral direito	33,3%
Unilateral esquerdo	28,9%
Bilateral	13,3%

Observou-se que os doentes diagnosticados com menos de 60 anos tiveram a maior frequência de tremores unilaterais e não apresentaram tremores bilaterais.. De igual modo, o grupo de doentes com história familiar só exibiu tremores na sua variante unilateral e numa frequência superior à observada nos doentes sem este antecedente (83,3% versus 59,0%, $p>0,05$) Ao diagnóstico, os doentes com história familiar apresentaram-se menos frequentemente com rigidez, bradicinesia ou instabilidade postural ($p>0,05$).

Tabela VIII - Diferenças na clínica inaugural da DP em função da história familiar (p>0,05)

Clínica inaugural da DP		
Sinais	Com antecedentes familiares	Sem antecedentes familiares
Tremor	83,3%	74,4%
Bradicinesia	33,3%	46,2%
Instabilidade postural	33,3%	46,2%
Rigidez	16,7%	43,6%

Os doentes sem tremor inaugural apresentaram bradicinesia, rigidez e instabilidade postural em 90,9%, 81,8%, e 45,5% dos casos, respectivamente.

No momento do diagnóstico 73.3% dos pacientes apresentaram, no máximo, 2 sintomas. A maioria dos doentes diagnosticados em idades mais jovens apresentaram apenas um sintoma.

Nenhum doente com antecedentes familiares de DP foi diagnosticado com os 4 sinais parkinsonícos.

À data da avaliação olfactiva, a clínica dos doentes era dominada pela sintomatologia clássica parkinsoníca em associação à também característica disartria hipofónica e hipocinética (figura 7).

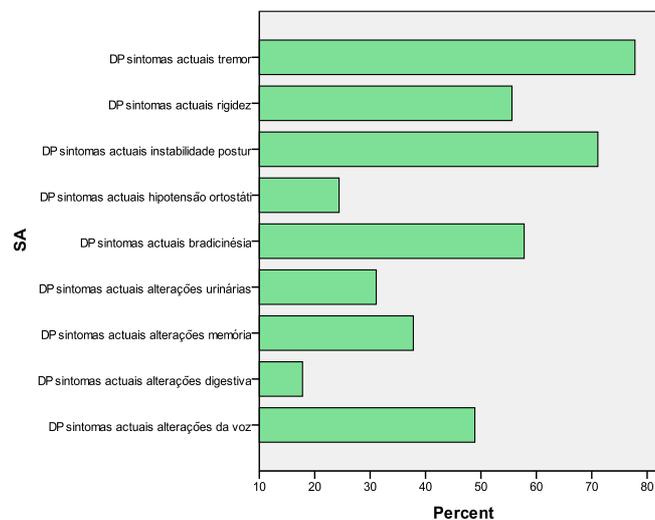


Figura 7 - Frequência dos sintomas actuais

O tremor, a rigidez, a instabilidade postural ou de marcha e as alterações de voz foram mais frequentes nas duas últimas faixas etárias ($p>0,05$).

As diferenças observadas na sintomatologia actual em função dos antecedentes familiares não foram significativas (figura 8).

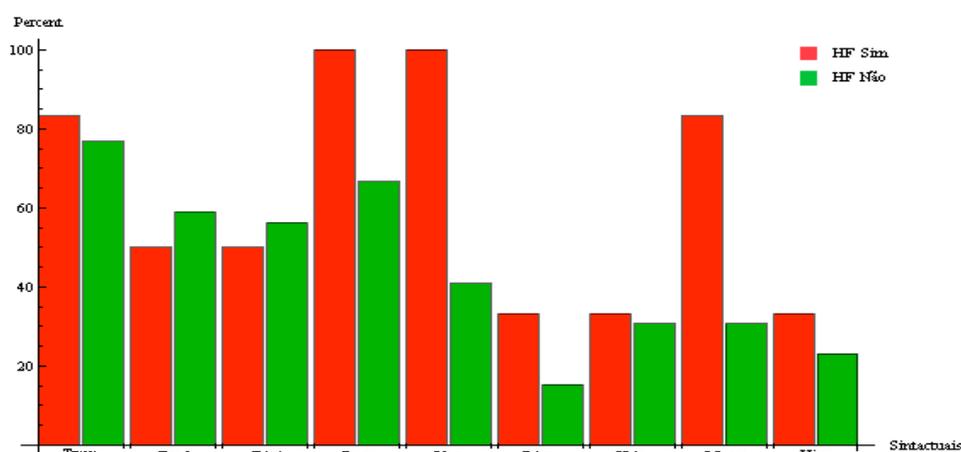


Figura 8 - Sintomatologia actual em função dos antecedentes familiares de DP ($p>0,05$)

Por oposição ao verificado para o quadro inaugural, à data da avaliação, o tremor mais frequente foi o bilateral (tabela IX).

Tabela IX - Caracterização do tremor actual

Tremor actual	
Presente	77,7%
Bilateral	42,2%
Unilateral direito	24,4%
Unilateral esquerdo	11,1%

A distribuição do número total de sintomas actuais encontra-se patente na figura 8.

Os doentes com antecedentes familiares apresentaram-se mais frequentemente com um número igual ou superior a quatro sintomas ($p>0,05$) (figura 9).

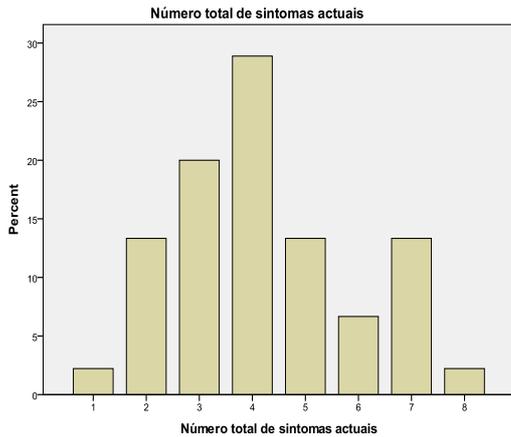


Figura 8 - Número total de sintomas actuais

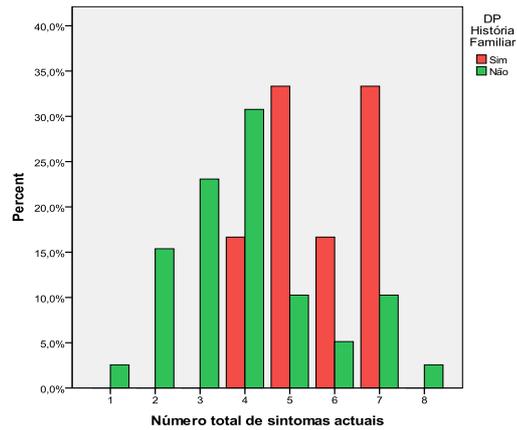


Figura 9 - Número total de sintomas actuais em função dos antecedentes familiares (p>0,05)

AVALIAÇÃO OLFACTIVA

TESTE DO BUTANOL

Os doentes apresentaram um limiar olfactivo inferior aos controlos ($p<0,05$) independentemente do sexo ($p<0,05$) ou idade ($p<0,05$).

Metade dos doentes tiveram um limiar olfactivo inferior a 2.

Os resultados das duas narinas associaram-se significativamente ($p<0,05$).

Os limiares olfactivos dos doentes foram independentes da idade, género, hábitos tabágicos, habitação em meio rural e sintomatologia actual.

Não foi observada uma associação entre a auto-avaliação pré-teste da

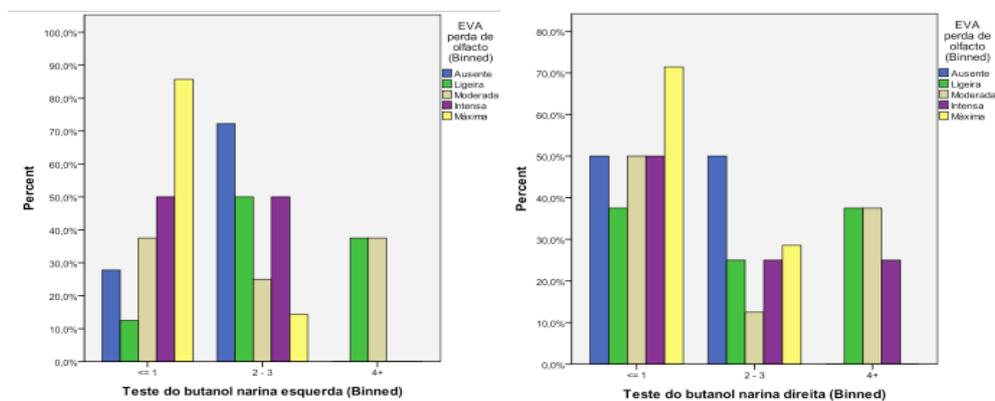


Figura 10 - Resultados do teste do butanol em função da auto-avaliação pré-teste da capacidade olfactiva

capacidade olfactiva e os resultados do teste. Os doentes que não reportaram défices não tiveram um desempenho concordante com a sua auto-avaliação (figura 10).

TESTE SUPRA LIMINAR

No teste supra liminar os doentes identificaram mais frequentemente o mentol. As maiores dificuldades foram observadas na identificação da canela.

A percepção supra liminar dos doentes foi significativamente inferior à dos controlos ($p < 0,05$). Só foram observados casos de anósmia nos doentes.

As diferenças foram independentes da idade ($p < 0,05$), com excepção da classe de doentes com mais de 70 anos.

Nos doentes foi observada uma associação significativa entre os resultados das duas narinas ($p < 0,05$).

Verificou-se que a capacidade de identificação dos doentes diminui com a idade ($p < 0,05$) (figura 11) .

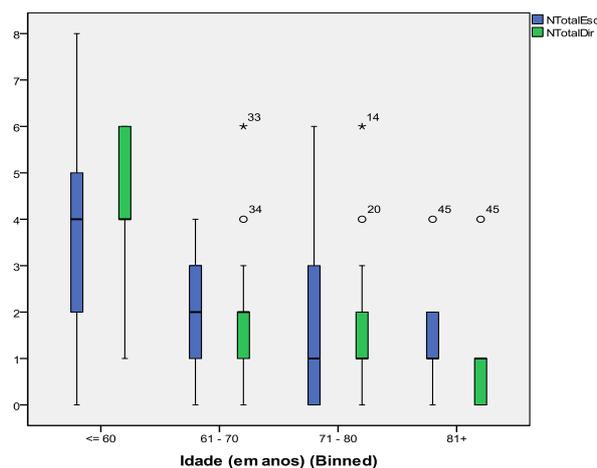


Figura 11 - Associação da idade com a percepção supra liminar ($p < 0,05$)

Os doentes que habitam em meio rural apresentaram resultados globalmente superiores (relação só significativa na narina direita, $p < 0,05$) (figura 12).

A auto-avaliação pré-teste da capacidade olfactiva dos doentes correlacionou-se significativamente com o desempenho no teste ($p < 0,05$).

A percepção supra liminar dos doentes foi independente do sexo, exposição tabágica e sintomatologia actual.

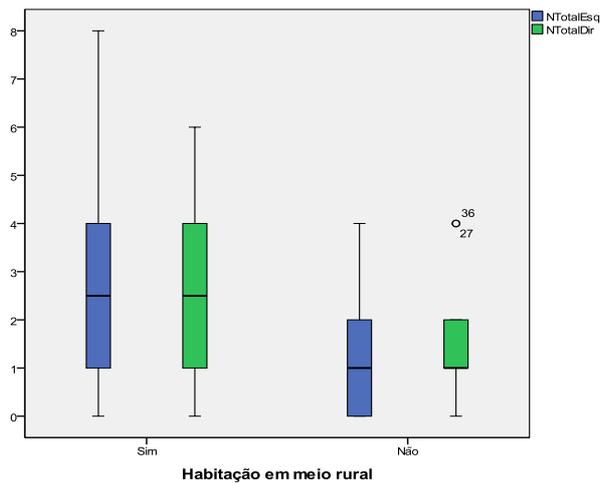


Figura 12 - Resultados do teste supra liminar em função da habitação em meio rural ($p < 0,05$)

DISCUSSÃO

Com o intuito de clarificar a natureza e a prevalência da disfunção olfactiva na DP, avaliámos 45 doentes que emparelhámos com 30 controlos em função da idade e do sexo.

A idade média dos doentes e a sua distribuição por sexos foram as esperadas para a patologia em causa.

A evidência científica sugere que a disfunção olfactiva da DP compromete as vertentes da função olfactiva (limiar, discriminação e identificação) em proporções distintas (Mesholam et al, 1998). Os testes do butanol e supra liminar avaliam o limiar olfactivo e a capacidade de identificação, respectivamente.

Um valor de teste do butanol inferior a 4 classifica esse doente em hipósxico/anósxico, segundo os dados normativos para a população portuguesa. A disfunção olfactiva (hipósxia+anósxia) foi significativamente maior nos doentes do que nos controlos (94,5% vs. 81,7%, $p<0,05$). Os resultados dos doentes encontram-se no limiar superior do encontrado na literatura (70-90%) (Doty et al, 1988).

A maioria dos doentes apresentaram anósxia no teste do butanol o que foi significativamente mais frequente do que nos controlos (85,6% vs 38,4%, $p<0,05$).

Os doentes deste estudo apresentaram uma idade média elevada (70 anos). Como os controlos foram emparelhados por idade, é natural que estes apresentem uma percentagem maior de défices de deteção olfactiva do que uma população mais jovem (Doty, 2005).

Num estudo anterior efectuado pelo nosso grupo foi demonstrado que existe uma diminuição da capacidade discriminativa na dependência do nervo olfactivo nos idosos, sem no entanto se observar alteração da capacidade de deteção (Sousa, 2011). Isso permite-nos concluir que a DP altera a capacidade de deteção independentemente da idade do doente. O aumento significativo de casos de anósxia implica que o estudo do olfacto seja essencial na avaliação da DP pelas consequências a nível de segurança e actividades da vida social que a ausência de olfacto implica.

No teste supra liminar um indivíduo que identifique menos de 6 odores é classificado como hipósxico/anósxico. Os doentes apresentaram um defeito global de identificação (hipósxia+anósxia) superior ao dos controlos (98,9% vs 70,0% ($p<0,05$).

A maioria dos doentes apresentaram anósxia no teste supra liminar ao contrário do que se observou nos controlos (92,25% vs 13,35%, $p<0,05$).

Uma vez que está demonstrada uma diminuição da percepção supra liminar com o envelhecimento (Doty, 1989), verificou-se que a DP, até determinada idade, acentua este fenómeno fisiológico.

Os doentes apresentaram uma maior incidência de defeitos de identificação do que de detecção. Tal relação é concordante com a verificada por Potagas et al, 1998 que identificou defeitos de identificação e de detecção em 90% e 75% dos doentes, respectivamente.

Os défices olfactivos encontrados são igualmente concordantes com o estadiamento neuropatológico da DP proposto por Braak et al, 2003. Além da neuropatologia parkinsónica clássica, este demonstrou a lesão da amígdala, bolbo olfactivo e núcleo olfactivo anterior por fenómenos de gliose e pelos corpos de Lewy. Estes agregados insolúveis de α -sinucleína parecem interferir no transporte axonal e na degeneração e morte neuronais, contudo, o mecanismo exacto através do qual esta e outras proteínas lesam o sistema olfactivo continua por esclarecer (Duda, 2004).

Não existe uma evidência imagiológica ou terapêutica que associe a disfunção olfactiva na DP à depleção dopaminérgica. A ausência da última sugere que, se dependentes da dopamina, as alterações são de tal modo precoces que já não beneficiam da terapêutica dopaminérgica no momento da sua introdução ou que, por outro lado, as alterações podem ser independentes da dopamina (Doty et al, 1992).

Huisman et al, 2004 demonstraram uma duplicação dos neurónios periglomerulares tirosina hidroxilase positivos ao nível do bolbo olfactivo de doentes parkinsónicos. Uma vez que a dopamina inibe a transmissão de impulsos entre os axónios dos neurónios olfactivos receptores e as dendrites das células mitraes do bolbo olfactivo, é possível que uma inibição tónica da transmissão olfactiva neuronal surja em relação com o aumento compensatório "extra-nigral" de receptores de

dopamina (Hsia et al, 1999). Contudo, não será descabido que tal agregado de alterações surja como resposta a um outro desencadeante major primário da disfunção olfactiva na DP.

À semelhança do verificado na literatura, os resultados da avaliação olfactiva dos doentes foram independentes do género (Doty et al, 1988).

Não se encontrou uma relação entre a idade e o limiar olfactivo quer nos doentes, quer nos controlos. Tal foi concordante com observado num estudo anterior pelo nosso grupo para uma população saudável (Sousa, 2011).

Nos doentes a percepção supra liminar diminuiu significativamente com a idade. Tal é concordante com o compromisso do córtex olfactivo na DP demonstrado por Silveira-Moriyama et al, 2009 e pelo estadiamento neuropatológico de Braak et al, 2003 que propôs um sinergismo entre a idade e a fisiopatologia da DP. Nos controlos foi demonstrada uma associação negativa entre estas duas variáveis que, contudo, não foi significativa. A reduzida dimensão deste grupo poderá justificar este resultado.

Foi demonstrado, com parca robustez estatística, que os doentes que habitam em meio rural apresentam uma melhor percepção supra liminar, não se tendo observado uma relação semelhante na capacidade de detecção. A par dos múltiplos factores confundentes na dependência de parâmetros ambientais, cremos que esta evidência decorre do enviesamento associado à idade, uma vez que o grupo que habitava em meio rural era, maioritariamente, constituído por indivíduos mais jovens.

O estudo de Priyadarshi et al, 2001 que demonstrou o aumento do risco de DP associado a factores ambientais como habitação em meio rural, consumo de água do poço (Wright et al, 2005 também o reconheceram) e exposição a agrotóxicos, poderia

justificar uma expectativa oposta, contudo estas exposições foram de difícil quantificação no nosso estudo.

Ao contrário do esperado, não houve uma associação entre a exposição tabágica e o desempenho dos doentes nos dois testes olfactivos. A carência dum grupo relevante de fumadores activos e o recurso, para efeito de comparação, a um grupo de doentes ex-fumadores, com um tempo mediano de cessação tabágica de 10 anos, poderá justificar os resultados obtidos.

Não foi encontrada uma associação entre a anorexia e os resultados dos testes. Tal poderá decorrer, por um lado, da reduzida expressão deste sintoma na nossa amostra, ou por outro, do desconhecimento do impacto efectivo do défice olfactivo na sensibilidade gustativa e da sua repercussão na ingestão alimentar (Shah et al, 2009).

Apesar da incidência da disfunção olfactiva na DP, Doty et al, 1988 verificaram que apenas 28% dos pacientes reportaram essa queixa. No nosso estudo, 40% dos DP negaram queixas apesar de apresentarem alterações. .

A auto-avaliação pré-teste da capacidade olfactiva dos doentes associou-se significativamente ($p < 0,05$) com resultados do teste supra liminar, tal não foi observado para o teste do butanol.

Assim, se por um lado, o défice de percepção supra liminar afigura-se como mais susceptível à detecção e percepção da gravidade individuais, por outro, a ausência da associação para teste do butanol implica que o olfacto de todos os doentes com DP seja avaliado independentemente das queixas, não só por implicações diagnósticas, mas pelo acautelamento de situações de risco na dependência deste defeito.

O atrás exposto não foi testado para os controlos por carência da auto avaliação pré-teste da capacidade olfactiva.

Não foi detectada uma homologia entre a lateralização dos défices olfactivos e do tremor. Tal facto é concordante com a manifestação bilateral de lesões olfactivas centrais (Doty et al, 1997).

Nos doentes não se observou uma correlação entre a sintomatologia não motora, com particular atenção à hipotensão ortostática, e a disfunção olfactiva. Pese embora a reduzida expressão da hipotensão ortostática na nossa amostra e as fragilidades inerentes à aquisição desta informação por inquérito, estes dados parecem estar concordantes com a baixa incidência da disfunção autonómica na fase motora da DP (Magerkurth et al, 2005), por oposição à elevada incidência da disfunção olfactiva em igual sede (Hawkes et al, 1997). Contudo, face ao conjunto de manifestações não motoras da DP que não foram pesquisadas e/ou indagadas, não podemos expandir com segurança este conceito de independência.

Não foi demonstrada uma associação entre o número de sintomas actuais e os resultados da avaliação olfactiva. Isso sugere que as alterações olfactivas possam ser de tal modo precoces que se tornem relativamente estáticas em quadro de DP de complexidade variável. A ausência desta associação poderá reforçar a utilidade desta ferramenta no diagnóstico de quadros de DP menos exuberantes.

A independência da disfunção olfactiva dos doentes relativamente à clínica parkinsónica no momento da avaliação deverá ser encarada com alguma reserva, pois esta informação foi obtida por inquérito e não pela desejável avaliação neurológica diferenciada.

Na crítica metodológica ao teste do butanol, é necessário sublinhar a subjectividade inerente à aquisição da resposta dos indivíduos, pese embora Hummel et al, 1997 tenham observado uma replicabilidade teste-reteste elevada para este teste ($r=0,73$).

Quanto ao teste supra liminar, alguns doentes reportaram fadiga na realização da avaliação, sobretudo no estudo da segunda narina. Contudo, face à associação significativa entre os resultados de ambas, esta não terá comprometido a fiabilidade dos resultados.

Na comparação dos resultados de cada uma das classes etárias dos dois grupos, demonstrou-se que os doentes mais jovens tiveram pior percepção supra liminar do que os controlos ($p < 0,05$). Tal não foi comprovado para doentes mais idosos, o que poderá encontrar justificação na equivalência funcional do envelhecimento e da fisiopatologia da DP na disfunção olfactiva a partir dos 70 anos. Este facto poderá representar uma limitação da aplicabilidade do teste para estas idades.

Sendo a avaliação olfactiva dependente da integridade cognitiva do doente e tendo a DP um reconhecido rebate neste domínio, outra crítica prende-se com a fragilidade do uso do teste de Folstein enquanto método de avaliação cognitiva pré-teste. O teste de Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Cognition (SCOPA-COG) (Marinus et al, 2003), comprovadamente mais sensível, seria um exemplo de uma alternativa mais útil, contudo tornando a avaliação mais morosa.

A nossa população apresentou uma reduzida expressão de variantes comprovadamente familiares de DP. Khan et al, 2004 identificaram um menor defeito olfactivo na DP parkina positiva relativamente à variante idiopática. Um possível viés do nosso estudo poderá ter ocorrido ao realizar uma análise não diferenciadora deste determinante etiológico.

Ao contrário do observado para a Demência de corpos de Lewy e em menor grau para atrofia multissistémica, as variantes parkinsónicas não dependentes da patologia dos corpos de Lewy (Parkinsonismo vascular e o induzido pelo MPTP), a

paralisia supranuclear progressiva (PSP) e a degenerescência corticobasal (DCB) não cursam com alterações demonstradas do olfacto (Wenning et al, 1995). Tal facto sublinha a pertinência da avaliação olfactiva no diagnóstico diferencial do síndrome parkinsonico que, inclusivamente, já foi reconhecida pela American Academy of Neurology ao estabelecê-la como um dos critérios de diferenciação da DP com a PSP e a DCB (Suchowersky et al, 2006).

A elevadíssima prevalência de disfunção olfactiva nos doentes parkinsonicos leva-nos a propor a avaliação olfactiva como sendo uma ferramenta muito útil na avaliação da DP, podendo eventualmente ser considerada como um dos seus critérios de diagnóstico.

A avaliação olfactiva também encontra pertinência no diagnóstico precoce da DP. Siderowf et al, 2006 descreveram as alterações olfactivas e outras não motoras precoces como parte integrante do "Parkinson's disease at risk syndrome" (PARS). Crê-se que a caracterização do PARS vá adoptar progressiva importância à medida que terapêuticas neuroprotectoras e modificadoras de doença forem desenvolvidas.

CONCLUSÃO

A Doença de Parkinson causa uma disfunção olfactiva muito prevalente quer a nível da capacidade de detecção, quer a nível da capacidade de identificação olfactiva independentemente da idade, sexo e hábitos olfactivos. A gravidade da disfunção olfactiva não se correlaciona com a sintomatologia neurológica.

A prevalência de casos de anósmia implica que o estudo do olfacto seja fundamental durante a avaliação da DP pelas suas graves consequências a nível de segurança e actividades da vida social.

Pela elevada prevalência de disfunção olfactiva na DP, um diagnóstico de DP num doente com função olfactiva normal deverá levantar reservas quanto ao seu grau de certeza.

Será de inegável interesse o estudo futuro da relevância da avaliação olfactiva como critério diagnóstico de Parkinson, no diagnóstico diferencial da DP, e ao longo da evolução da DP. Sendo a disfunção olfactiva um sinal precoce de DP, a sua avaliação poderá ser importante como rastreio de um quadro de susceptibilidade para a DP com implicações clínicas muito relevantes.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer e de prestar a devida homenagem a todos os doentes que, gentil e solidariamente, consentiram em participar neste estudo, pois reconheço os sacrifícios de tempo e de privacidade pessoal implicados.

Por todo o trabalho, dedicação e disponibilidade gostaria de agradecer ao Dr. João Carlos Ribeiro e ao Dr. João Lemos, pois foi um verdadeiro privilégio usufruir dos seus ensinamentos e experiência.

Agradeço à Prof. Dra. Maria Cristina Januário, não só por me ter acolhido na consulta de Doenças de Movimento da qual é responsável, mas também por toda a simpatia e disponibilidade com que o fez. De igual modo gostaria de agradecer à Dra. Cristina Machado que generosamente orientou muitos dos seus doentes para a participação neste estudo

Gostaria de tecer um especial agradecimento à Prof. Dra. Ana Cristina Rosa do departamento de Matemática da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra que, com sacrifício pessoal marcado, prestou-me um auxílio incomensurável na análise estatística deste trabalho.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer à minha colega Susana Lopes com a qual dividi a realização deste estudo e que foi um elemento fundamental na concepção, discussão e concretização de todo este trabalho.

BIBLIOGRAFIA

- Ansari, K. A. and A. Johnson (1975). "Olfactory function in patients with Parkinson's disease." *J Chronic Dis* 28(9): 493-497.
- Berendse, H. W., J. Booij, et al. (2001). "Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell." *Ann Neurol* 50(1): 34-41.
- Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." *Neurobiol Aging* 24(2): 197-211.
- Del Tredici, K., U. Rub, et al. (2002). "Where does parkinson disease pathology begin in the brain?" *J Neuropathol Exp Neurol* 61(5): 413-426.
- Dickson, D. W., H. Fujishiro, et al. (2009). "Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease." *Parkinsonism Relat Disord* 15 Suppl 3: S1-5.
- Doty RL, Bromley SM, Moberg PJ, Hummel T (1997) Laterality in human nasal chemoreception. In: Christman S (ed) *Cerebral asymmetries in sensory and perceptual processing*. North Holland, Amsterdam, pp 497–542

- Doty, R. L. (1989). "Influence of age and age-related diseases on olfactory function." *Ann N Y Acad Sci* 561: 76-86.
- Doty, R. L. (2005). "Clinical studies of olfaction." *Chem Senses* 30 Suppl 1: i207-209.
- Doty, R. L., D. A. Deems, et al. (1988). "Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration." *Neurology* 38(8): 1237-1244.
- Doty, R. L., M. B. Stern, et al. (1992). "Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(2): 138-142.
- Double, K. L., D. B. Rowe, et al. (2003). "Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test." *Arch Neurol* 60(4): 545-549.
- Duda, J. E. (2004). "Pathology and neurotransmitter abnormalities of dementia with Lewy bodies." *Dement Geriatr Cogn Disord* 17 Suppl 1: 3-14.
- Goldstein, D. S., C. Holmes, et al. (2008). "Biomarkers to detect central dopamine deficiency and distinguish Parkinson disease from multiple system atrophy." *Parkinsonism Relat Disord* 14(8): 600-607.
- Haehner, A., T. Hummel, et al. (2007). "Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease." *Mov Disord* 22(6): 839-842.
- Hawkes, C. H., B. C. Shephard, et al. (1997). "Olfactory dysfunction in Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62(5): 436-446.
- Hsia, A. Y., J. D. Vincent, et al. (1999). "Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb." *J Neurophysiol* 82(2): 1082-1085.

- Huisman, E., H. B. Uylings, et al. (2004). "A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease." *Mov Disord* 19(6): 687-692.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997) 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22:39–52
- Katzenschlager, R. and A. J. Lees (2004). "Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis." *Curr Opin Neurol* 17(4): 417-423.
- Khan, N. L., R. Katzenschlager, et al. (2004). "Olfaction differentiates parkin disease from early-onset parkinsonism and Parkinson disease." *Neurology* 62(7): 1224-1226.
- Magerkurth, C., R. Schnitzer, et al. (2005). "Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life." *Clin Auton Res* 15(2): 76-82.
- Marinus, J., M. Visser, et al. (2003). "Assessment of cognition in Parkinson's disease." *Neurology* 61(9): 1222-1228.
- Marras, C., S. Goldman, et al. (2005). "Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease." *Mov Disord* 20(6): 687-693.
- Mesholam, R. I., P. J. Moberg, et al. (1998). "Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases." *Arch Neurol* 55(1): 84-90.
- Ponsen, M. M., D. Stoffers, et al. (2004). "Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease." *Ann Neurol* 56(2): 173-181.

- Potagas, C., G. Dellatolas, et al. (1998). "Clinical assessment of olfactory dysfunction in Parkinson's disease." *Mov Disord* 13(3): 394-399.
- Priyadarshi, A., S. A. Khuder, et al. (2001). "Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis." *Environ Res* 86(2): 122-127.
- Shah, M., J. Deeb, et al. (2009). "Abnormality of taste and smell in Parkinson's disease." *Parkinsonism Relat Disord* 15(3): 232-237.
- Siderowf, A. and M. B. Stern (2006). "Preclinical diagnosis of Parkinson's disease: are we there yet?" *Curr Neurol Neurosci Rep* 6(4): 295-301.
- Silveira-Moriyama, L., J. L. Holton, et al. (2009). "Regional differences in the severity of Lewy body pathology across the olfactory cortex." *Neurosci Lett* 453(2): 77-80.
- Sousa, JP. (2011). Caracterização da presbiósmia na população portuguesa: estudo piloto. Clinica Universitária de ORL da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Universidade de Coimbra. Tese de Mestrado.
- Suchowersky, O., S. Reich, et al. (2006). "Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 66(7): 968-975.
- Wenning, G. K., B. Shephard, et al. (1995). "Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes." *Acta Neurol Scand* 91(4): 247-250.
- Wright, J. M. and J. Keller-Byrne (2005). "Environmental determinants of Parkinson's disease." *Arch Environ Occup Health* 60(1): 32-38.