

Índice

Lista de abreviaturas	2
Resumo	3
Abstract.....	5
Introdução	7
Objectivos do estudo	11
Protocolo metodológico.....	12
Estudo estatístico	17
Discussão	26
Conclusão	34
Agradecimentos	35
Referências bibliográficas	36

Lista de abreviaturas

DP: Doença de Parkinson

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

HY: Escala de Hohen and Yahr

TB: Teste do butanol / Teste de limiar de detecção olfactiva

TS: Teste supraliminar

CP: Coeficiente de correlação de Pearson

CS: Coeficiente de correlação de Spearmon

χ^2 : Valor do Teste do Qui²

L: Valor do Teste Linear-by-Linear Association

AIQ: Amplitude inter-quartis

RBD: Distúrbio comportamental do sono REM

Resumo

Introdução: Actualmente, a par do envelhecimento da população emergem patologias neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson. De modo a ampliar o conhecimento sobre esta doença têm surgido inúmeros estudos que procuram encontrar novas armas que intervenham no seu diagnóstico precoce, no tratamento e na sua evolução. É neste contexto que o estudo da disfunção olfactiva ganha um papel fundamental, na pesquisa das suas possíveis funções nos vários estadios da doença.

Objectivo: Estudo da função olfactiva na Doença de Parkinson, analisando a disfunção olfactiva segundo as escalas de gravidade UPDRS motora e Hohen e Yahr modificada, a duração da doença, o número de sintomas actuais e a história familiar.

Doentes e métodos: Estudo prospectivo transversal, tipo coorte, com 45 doentes de Parkinson, contemplando a realização de dois testes neurológicos prévios (Escala de Hohen e Yahr e UPDRS motora), seguidos da avaliação da função olfactiva.

Resultados: No teste do butanol, 94,5% dos doentes apresentaram disfunção olfactiva. Este teste não se relaciona com a gravidade da Doença de Parkinson. No teste supraliminar, 98,9% dos doentes evidenciaram um défice olfactivo. O seu valor total nos dois primeiros estadios da classificação Hohen e Yahr foi superior à dos restantes, o que sugere uma associação entre o estadio desta classificação e o número de respostas correctas. Os doentes com uma maior classificação UPDRS motora tiveram um limiar menor de percepção supraliminar. Globalmente, os doentes com mais de 5 sintomas ou sintomatologia não motora, apresentaram um menor número de respostas correctas no teste supraliminar. Foi observada uma associação entre o número total de respostas certas neste teste e a classificação Hohen e Yahr.

Conclusão: A disfunção olfactiva na Doença de Parkinson é generalizada, bilateral, com afectação tanto da detecção como da identificação de odores. O número total de respostas correctas no teste supraliminar relacionou-se com a classificação Hohen e Yahr, o que permite concluir que existe uma correlação entre o grau de défice olfactivo e a gravidade da doença.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, olfacto, hipósmia, Escala Hohen e Yahr, Escala UPDRS, Teste do butanol, Teste supraliminar.

Abstract

Introduction: Actually, the aging is related with the onset of neurodegenerative diseases, such as Parkinson disease. In order to increase knowledge about this disease, numerous studies had appeared, seeking to find new weapons to help in its early diagnosis and treatment and to interfere with its natural evolution. In this context, the study of olfactory dysfunction wins a special role in the research of its possible value in different stages of Parkinson disease.

Objective: The aim of this study was to evaluate the olfactory dysfunction in patients with different degrees of severity of Parkinson Disease. This evaluation was based on several items: the UPDRS scale, the modified Hohen and Yahr scale, the disease's duration, the number of present symptoms and the family history.

Patients and Methods: Prospective cross-sectional cohort study with 45 parkinson disease patients. Firstly, their neurologic performance was classified by using the modified Hohen and Yahr and the UPDRS scales. Later on, the olfactory dysfunction was graded by the butanol and the supraliminar tests.

Results: In the butanol test, olfactory dysfunction was present in 94,5% of parkinson disease patients. No association was found between the test's score and the parkinson disease severity. As for the supraliminar test, 98,9% of PD patients showed olfactory dysfunction. The score was based on the total number of correct answers. It was higher in the two first stages of the Hohen and Yahr scale, revealing an association between this scale's stage and the total number of correct answers. The same result was observed in the UPDRS scale. Patients presenting more than five symptoms or non-motor symptoms revealed lower scores in this test. There was found an association between the number of correct answers in the supraliminar test and the Hohen and Yahr scale.

Conclusion: The olfactory dysfunction in Parkinson disease is global and bilateral. It affects the detection and the identification of odorants. In short, the degree of olfactory dysfunction is related to the severity of Parkinson disease, evaluated by the Hohen and Yahr scale.

Key words: Parkinson disease, olfaction, hyposmia, Hohen and Yahr scale, UPDRS scale, butanol and supraliminar tests.

Introdução

Actualmente, o envelhecimento da população é, simultaneamente, um problema socio-económico e um verdadeiro desafio médico-científico.

É, então, no contexto do envelhecimento, que surgem as doenças neurodegenerativas, como a DP e a demência de Alzheimer. Torna-se, por isso, primordial encontrar armas que permitam diagnosticar precocemente, tratar ou prevenir o aparecimento das “doenças da idade”. Assente nesta premissa, diversos estudos têm procurado estabelecer uma correlação destas doenças com sinais/sintomas pré-clínicos, tais como a perda olfactiva.

O olfacto, um dos cinco órgãos dos sentidos, adquire um estatuto de relevo não só no que diz respeito à segurança do indivíduo (detecção de incêndios, fugas de gás, ambientes poluídos e comida estragada ou envenenada) mas também pelo seu envolvimento no processo alimentar e, conseqüentemente, no estado nutricional.^{1,2}

O sistema olfactivo é constituído por diversos elementos, encontrando-se mais periféricamente os receptores dos neurónios olfactivos, que funcionam como receptores de estímulos olfactivos (1º neurónio) e, simultaneamente, como emissores da mensagem olfactiva para o córtex (2º neurónio). O córtex olfactivo primário engloba o núcleo olfactivo anterior, o córtex piriforme (identificação, processamento, assimilação, aprendizagem e recordação de um odor), o núcleo anterior da amígdala (permite, *a priori*, associar um sentimento agradável ou desagradável a um estímulo olfactivo) e o complexo peri-amigdalóide. A via olfactiva é, então, uma via nervosa composta apenas por dois neurónios, cuja singularidade se evidencia ainda pela inexistência de sinapse nervosa a nível talâmico.²

A disfunção olfactiva pode ser classificada segundo o grau de perda olfactiva em anósmia (ausência completa de olfacto) e hipósmia (perda parcial de olfacto).²

Tabela I - Etiologia da disfunção olfactiva^{1,2}

Etiologia da disfunção olfactiva	
Factores fisiológicos	Etiologia da disfunção olfactiva
Idade (2% aos 65 anos; 75% aos 80 anos)	Demência vascular
Género (maior incidência no sexo feminino)	Demência de Alzheimer
	Doença de Huntington
	Doença de corpos de Lewy
	Exposição a tóxicos/ Infecções virusais
	Traumatismos crâneo-encefálicos

A disfunção olfactiva tem vindo a ser associada a diversas doenças neurodegenerativas com resultados nem sempre concordantes.²

A DP é uma doença neurodegenerativa, de início insidioso e de evolução progressiva, cuja fisiopatologia assenta primeiramente num défice de neurónios dopaminérgicos ao nível da substância nigra e pars compacta.³ Em termos epidemiológicos, afecta 1-3% da população, com maior preferência pelo sexo feminino, afectando sobretudo indivíduos com idade superior a 65 anos (90%).⁴

Apesar da controvérsia sobre a fisiopatologia parkinsoniana, há um consenso relativamente ao facto de que um dos primeiros locais a sofrer neurodegenerescência (acumulação de Corpos de Lewy e gliose) é o bulbo olfativo.⁵

Quanto ao diagnóstico da DP, este é essencialmente clínico, baseando-se na existência de 4 sinais clássicos: tremor, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural. Posteriormente, os sintomas clássicos agravam-se, surgindo adicionalmente alterações progressivas da função bulbar, como a hipofonia, disartria e disfagia, alterações autonómicas sob a forma de obstipação e retenção urinária e eventualmente disfunção cognitiva.^{6,7}

A DP pode ser classificada segundo a escala HY modificada e UPDRS motora.

Tabela II - Classificação de Hohen e Yahr modificada

Classificação de HY modificada	
Estadio 1	Doença unilateral
Estadio 1,5	Envolvimento unilateral e axial
Estadio 2	Doença bilateral sem défice de equilíbrio
Estadio 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no teste do empurrão
Estadio 3	Doença bilateral leve a moderada: alguma instabilidade postural; vida independente
Estadio 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda
Estadio 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda

Tabela III - Classificação UPDRS motora

Classificação UPDRS motora (0-4)	
1 - Discurso	8 - Rápidos movimentos alternados das mãos
2 - Expressão facial	9 - Agilidade das pernas
3 - Tremor em repouso	10 - Levantar da cadeira sem apoio
4 - Acção ou tremor postural das mãos	11 - Postura
5 - Rigidez	12 - Marcha
6 - Toque de dedos	13 - Estabilidade Postural
7 - Movimentos das mãos	14 - Bradicinesia corporal e Hipocinésia

Não foram encontrados estudos publicados na população portuguesa relativamente às características olfactivas de indivíduos com DP.

Torna-se, então, primordial caracterizar eventuais défices olfactivos nesta população, de modo que este sinal possa ser futuramente utilizado no diagnóstico, evolução e prognóstico dos doentes com DP na população portuguesa.

Objectivos do estudo

- Estabelecer a existência, natureza, frequência e severidade dos défices olfactivos numa amostra portuguesa de doentes parkinsónicos;
- Avaliar as características da disfunção olfactiva em diferentes estadios da DP;
- Determinar se a disfunção olfactiva e a sua gravidade estão correlacionadas com a gravidade de outros sintomas neurológicos e com a duração da doença;

Protocolo metodológico

Estudo prospectivo transversal, tipo coorte, com 45 indivíduos com DP e 30 controlos saudáveis, provenientes da consulta externa do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Director: Professor Doutor Luís Cunha), avaliados entre os dias 20 de Setembro e 6 de Dezembro de 2011. Os controlos foram emparelhados relativamente ao sexo, idade e hábitos tabágicos.

Tabela IV - 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

A informação clínica foi registada num formulário concebido para o efeito, sendo que outras informações, nomeadamente os resultados dos testes neurológicos (classificação UPDRS motora e Escala de HY modificada) foram recolhidos através da consulta dos processos clínicos individuais. Para avaliar a gravidade da DP foram utilizadas as duas escalas citadas, a duração da doença e o nº de sintomas actuais de DP, que incluem a sintomatologia motora (bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural/marcha) e não motora (hipotensão ortostática, disartria hifónica hipocinética alterações urinárias, digestivas e da memória).

Procedeu-se de seguida ao exame endoscópico/rinoscópico a todos os doentes.

O estudo olfactométrico consistiu no teste do butanol e no teste supraliminar, fornecidos pelo Serviço de Otorrinolaringologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Director: Professor Doutor Miguel Paiva). Ambas as provas foram realizadas a uma temperatura de aproximadamente 20°C e humidade de 65%, sendo que o material do estudo foi armazenado em local próprio, não exposto à luz ambiente.

Teste do Butanol

- A partir de uma solução “mãe” de 1-butanol a 4%, em frascos de 250 mL, com um volume de diluição de 60 mL foram realizadas 6 diluições seriadas (em 1/3) e numerados os frascos, sendo a solução padrão (mais concentrada) a nº 1 e a mais diluída a nº 7;
- 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 prova teve início do valor mais concentrado para o menos concentrado, de forma gradual, repetindo-se, de seguida, por ordem inversa (protocolo em escada). A solução foi colocada a 1,5 cm da narina testada, ocluindo o participante a contra-lateral;
- Quando o doente identificou um odor, foi apresentada a concentração imediatamente abaixo e acima. O valor foi registado quando o indivíduo identificou por 2 vezes determinada concentração, mas foi incapaz de detectar a imediatamente abaixo;
- O resultado do teste foi o valor de diluição máximo detectável;



Figuras 1 e 2 - Material usado para a realização do TB

Teste supraliminar

- Utilizaram-se 8 recipientes opacos com oito compostos de odores distintos (café, chocolate, canela, sabonete, talco, naftalina, mentol e amendoim);
- 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;
- Foi fornecida uma lista onde constam o nome de 20 compostos, incluindo os 8 do teste, que o doente pode consultar em qualquer momento;
- O doente pôde repetir a inalação quantas vezes desejou, contudo uma resposta foi sempre solicitada;
- O resultado do teste consistiu no número total de respostas correctas.

Tabela V - Lista de 20 odores para consultar durante a realização do TS

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



Figuras 3 e 4 – Material usado para a realização do TS

No sentido de proceder à análise estatística, a duração da DP foi agrupada em quatro grupos: ≤ 5 anos, 6 – 10 anos, 11 – 15 anos e ≥ 16 anos, bem como a Classificação UPDRS motora em dois grupos: menor que 30 e maior ou igual que 30.

O estudo estatístico da amostra foi elaborado recorrendo ao software SPSS versão 19. A análise descritiva baseou-se na representação gráfica de variáveis quantitativas e qualitativas, bem como no cálculo de medidas de tendência central e

dispersão. Foram ainda utilizados testes à nulidade dos coeficientes de correlação de Spearman (para variáveis qualitativas ordinais) e Pearson (para variáveis quantitativas), bem como os testes de Fisher, do qui-quadrado e o teste linear-by-linear association, que permitem analisar a associação entre duas variáveis. O nível de significância utilizado nos testes estatísticos foi o usual, 5%.

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

Estudo estatístico

A amostra foi constituída por 45 indivíduos com DP, de raça caucasiana, com uma idade média de $69,6 \pm 10,1$ anos [44 a 91 anos], sendo 53,3% dos doentes do sexo masculino e 46,7% do sexo feminino. Apenas 13,3% dos indivíduos referiram história familiar.

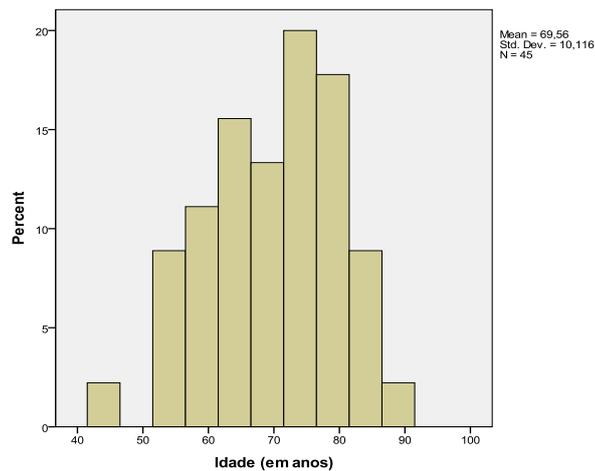


Figura 5 - Histograma com distribuição das idades

Relativamente à distribuição das idades segundo o género, constatou-se que a idade mediana no sexo masculino foi de 69 anos, com uma amplitude inter-quartis (AIQ) de 18 anos [44 a 91 anos]; enquanto que no sexo feminino, a idade mediana foi de 73 anos, com uma amplitude inter-quartis de 16 anos [52 a 83 anos].

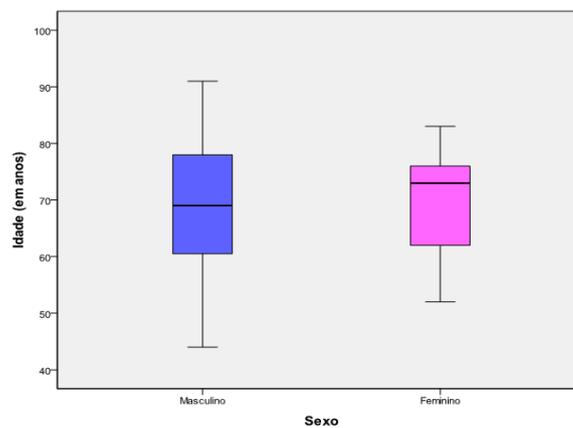


Figura 6 - Diagrama de extremos-e-quartis da distribuição das idades nos dois sexos

Tabela VI – Idade de início/duração da DP

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

A análise de correspondências múltiplas permite visualizar a associação entre a presença/ausência dos diversos sintomas motores, sendo que quanto maior a proximidade dos pontos no gráfico, maior será o seu grau de associação. Na representação gráfica bidimensional patente na figura 7, verificou-se uma relação de dependência entre os diversos sintomas motores, sendo esta relação mais relevante entre a bradicinesia e a rigidez, a qual foi confirmada pelo teste de Fisher ($p < 0,05$).

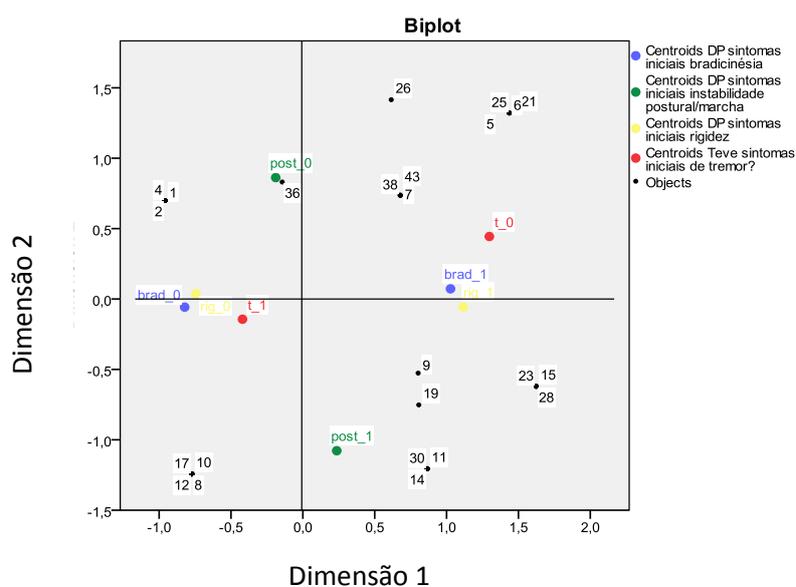


Figura 7 – Representação gráfica da relação entre os sintomas motores

Tabela VI: Tabelas justificativas do gráfico anterior

	Dimensão		Média	Dimensão	Alpha de Cronbach	Variância
	1	2				
Tremor	0,663	0,638	0,651	1	0,745	56,6%
Bradicinesia	0,836	0,009	0,422	2	- 0,001	24,9%
Rigidez	0,844	0,001	0,423	Média	0,516	40,8%
Instabilidade postural	0,057	0,528	0,292			
% de variância	60,02	29,4	44,70			

Constatou-se que os sintomas mais frequentemente observados na amostra foram os sintomas clássicos, que *per si*, fazem o diagnóstico e, adicionalmente, a disartria hipofónica hipocinética e as alterações da memória.

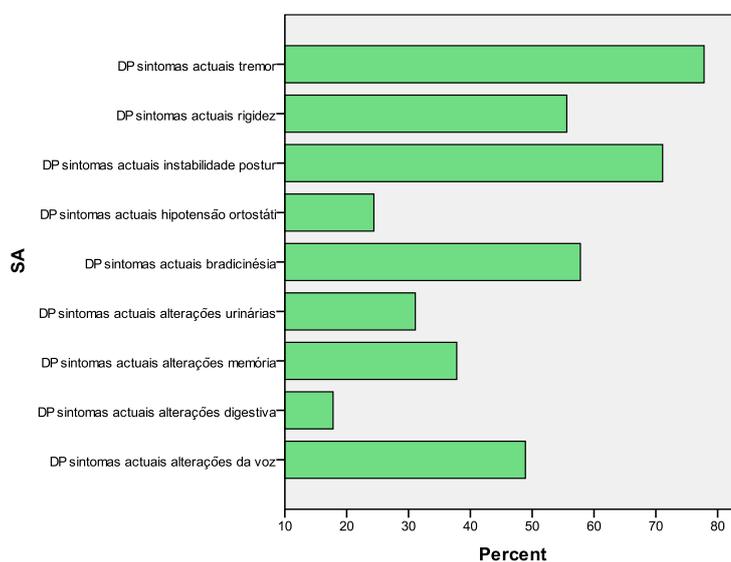


Figura 8 - Frequência relativa dos sintomas actuais

No que diz respeito à distribuição do número total de sintomas, em função da duração da doença, constatou-se que 1-2 sintomas apenas se verificaram nas categorias de menor duração de doença (< 10 anos).

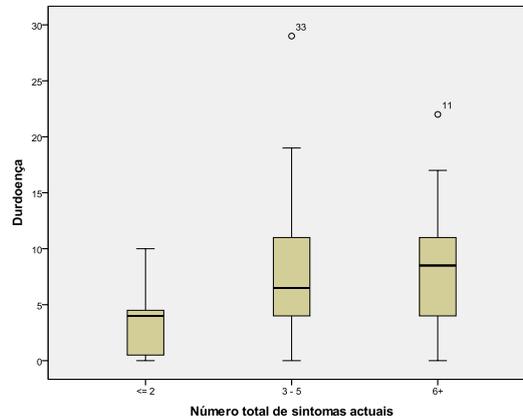


Figura 9 – Diagrama de extremos-e-quartis da duração da doença, segundo o número total de sintomas actuais

No que respeita à classificação HY, constatou-se que existe uma repartição equitativa dos doentes pelos vários estadios, sendo que os estadios mais graves foram, em geral, mais frequentes em mulheres.

Todos os indivíduos com mais de 16 anos de doença encontraram-se no estadio 3. Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a classificação HY e a duração da DP ($p < 0,05$).

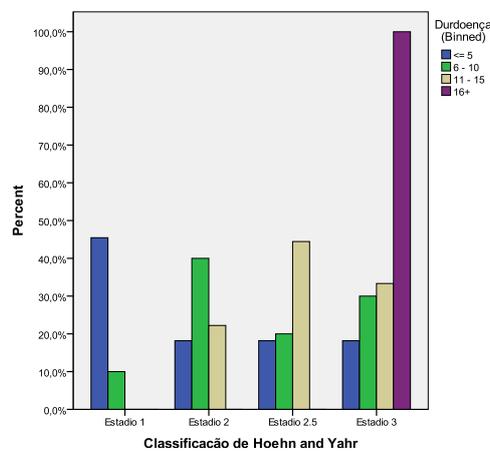


Figura 10 - Frequência relativa do número de pacientes nos estadios da classificação HY, segundo a duração de doença

Quanto à classificação UPDRS motora, foi possível averiguar o seu valor apenas em 22 doentes. Constatou-se que a mediana foi 24 e a AIQ 22 [7 a 51].

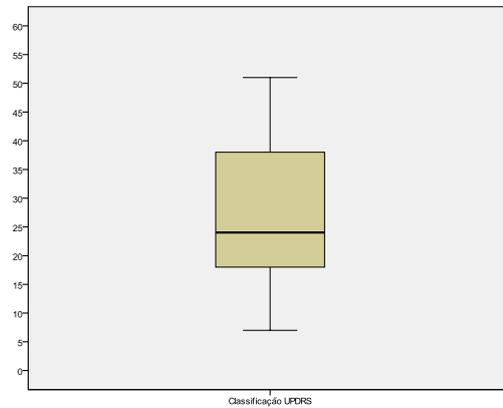


Figura 11 - Diagrama de extremos-e-quartis da classificação de UPDRS motora

Para os doentes observados, comprovou-se que a distribuição foi simétrica em torno do valor mediano 27 para o sexo masculino, com um intervalo de valores entre 7 e 51. No sexo feminino, a classificação de UPDRS motora apresentou uma distribuição assimétrica, enviesada à direita, sendo evidente uma grande concentração de observações entre 10 e 22. Possivelmente, trata-se de um resultado sem significado, dada a carência de doentes estadiados com esta classificação.

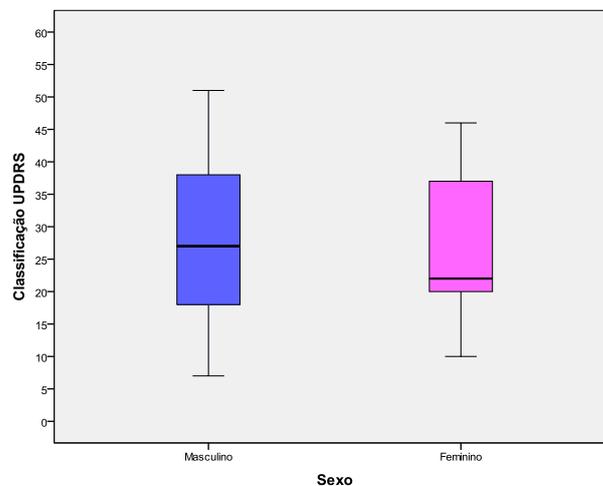


Figura 12 - Diagrama de extremos-e-quartis da classificação de UPDRS motora, segundo o género

Atestou-se que a Classificação UPDRS motora aumentou à medida que a duração da doença também aumentou.

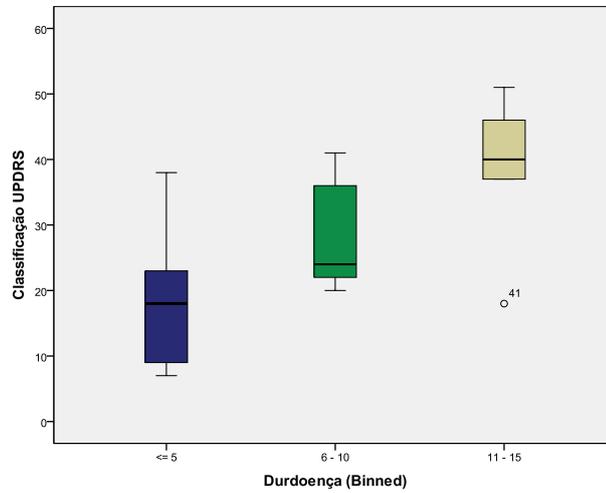


Figura 13 - Diagrama de extremos-e-quartis da classificação de UPDRS motora, segundo a duração da doença

Esta informação é ainda visível no gráfico de dispersão e confirmada pelo coeficiente de correlação de Pearson ($CP = 0,66$; $p < 0,05$).

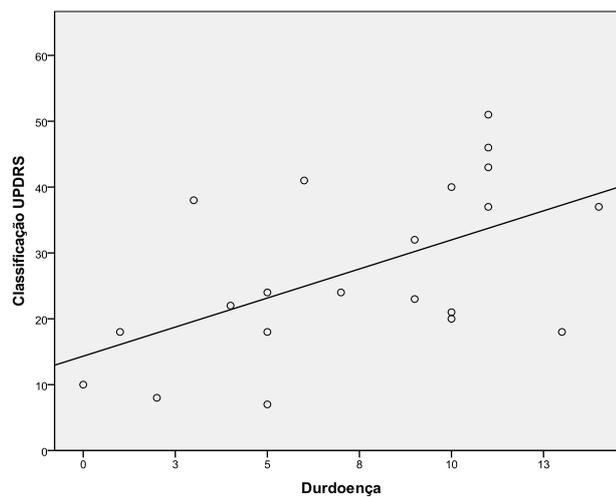


Figura 14 - Diagrama de dispersão entre a classificação UPDRS motora e a duração da doença

No que diz respeito à medicação administrada, verificou-se que dois doentes não tomam qualquer fármaco (doentes excluídos).

Constatou-se que 51,1% dos doentes toma uma associação de dois medicamentos, sendo que a mais frequente é a levodopa com o ropinirol. Destacou-se ainda que 13 pacientes tomam um só fármaco e que este é a levodopa. Verificou-se também que quanto maior a duração da DP, maior o nº de medicamentos administrados.

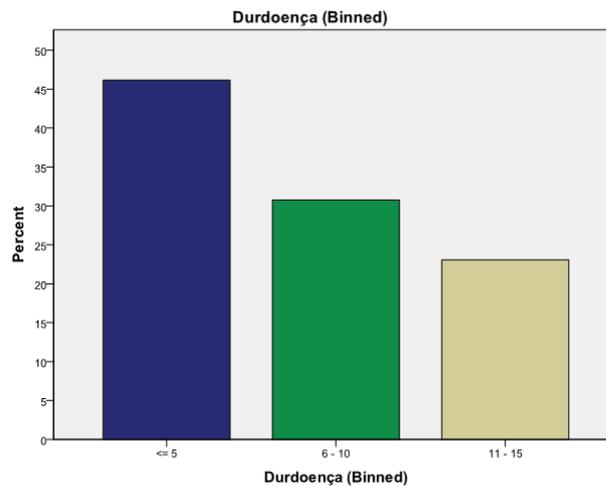


Figura 15 - Representação gráfica da frequência relativa de doentes a tomar apenas levodopa, segundo a duração da doença

A idade média de introdução da levodopa foi 62,8 anos \pm 11,3 anos, sendo que esta foi introduzida maioritariamente no momento do diagnóstico. Desta forma, verificou-se uma correlação linear positiva entre a idade de início da DP e a idade em que foi introduzida a levodopa ($p < 0,05$).

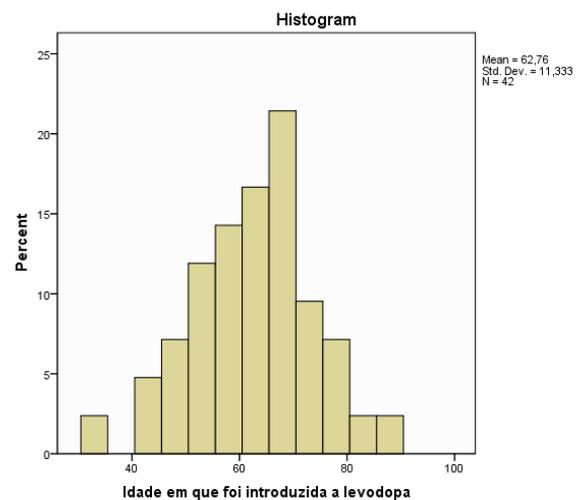


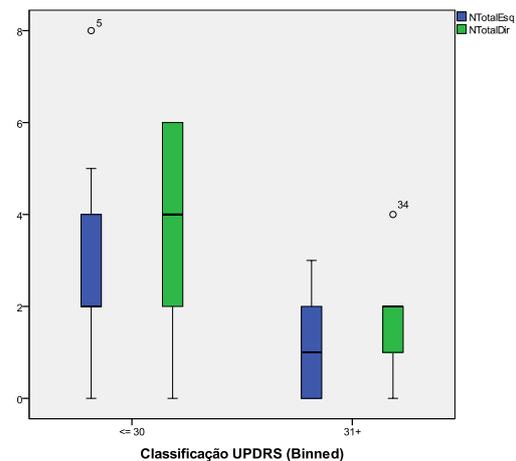
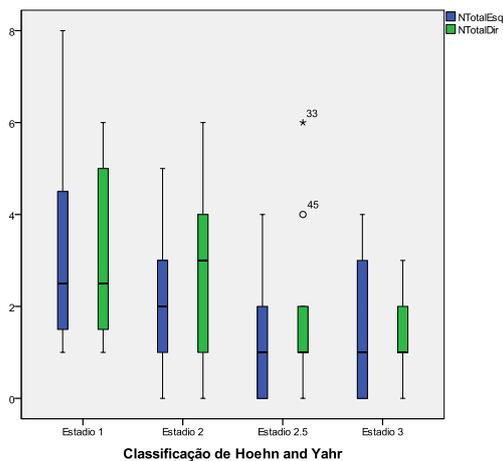
Figura 16 - Histograma da idade em que foi introduzida a levodopa

Tabela VIII – Incidência da disfunção olfactiva na DP

Teste do butanol	Teste supraliminar
Global	
94,5 %	98,9 %
Hipósmia	
8,9 %	6,7 %
Anósmia	
85,6 %	92,3 %

O limiar de detecção dos DP com maior gravidade de doença não é significativamente diferente em relação aos doentes menos graves, no que diz respeito à duração de doença e às escalas HY e UPDRS motor.

No que diz respeito ao TS, globalmente o número de respostas correctas nos dois primeiros estadios da classificação HY foi superior ao dos restantes ($p < 0,05$). A classe inferior a 30 da classificação UPDRS motora apresentou também um maior número de respostas correctas.



Figuras 17 e 18: Diagramas de extremos-e-quartis com o nº total de respostas certas no TS, segundo a escala HY e a UPDRS motora

Os doentes com mais de 5 sintomas ou sintomatologia não motora, apresentaram um menor número de respostas correctas no TS.

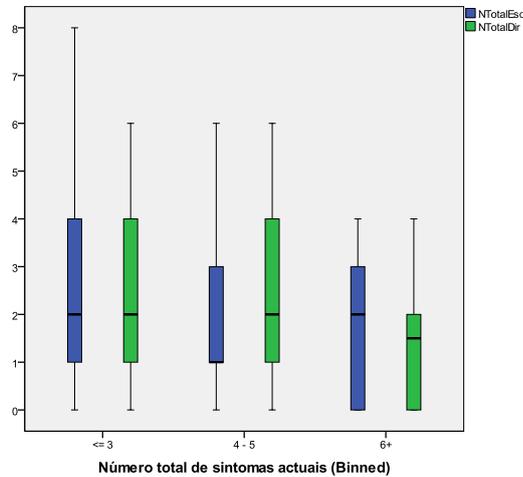


Figura 19 - Diagrama de extremos-e-quartis do número total de respostas certas no TS, segundo o número de sintomas actuais

Não se identificou uma relação entre o nº total de respostas certas e a duração da DP. Quanto mais cedo foi introduzida a levodopa, menor o nº total de respostas correctas no TS.

No que respeita aos resultados para cada odor no TS, apurou-se que a resposta incorrecta foi a modalidade modal em todos. Nos estadios mais graves da classificação de HY, os odores café, canela e mentol foram os piores classificados, contudo a distribuição das respostas ao TS segundo a duração de doença, a escala de HY e a escala UPDRS motora, não revelou um padrão global para uma gama específica de odores.

Discussão

Na literatura, a idade média de aparecimento da DP corresponde a 65 anos, sendo que a encontrada no presente estudo foi semelhante (62,8 +/- 5,4 anos).⁴

Globalmente a idade de diagnóstico da doença foi menor nos doentes com antecedentes familiares, havendo uma maior concentração de idades até aos 55 anos. Analogamente, o estudo realizado por Marder, K.S., et al.,⁸ encontrou uma associação entre as duas variáveis, quando a idade de aparecimento da DP foi até aos 40 anos.

Os doentes com menos de 11 anos de doença apresentaram mais sintomas clássicos, sendo que todos os doentes da amostra possuíam pelo menos um dos quatro. Evidências na literatura verificaram, contudo, que alguns sintomas não motores podem preceder o aparecimento dos sintomas clássicos em vários anos, nomeadamente a hipósmia, o distúrbio comportamental do sono REM, a depressão, a sonolência diurna, a hipotensão ortostática, a urgência miccional e a disfunção erétil.⁷

Destacou-se que no presente estudo 75,6% dos indivíduos tinham também algum dos sintomas não motores, nomeadamente as alterações da voz e da memória, que surgiram como os sintomas não motores mais frequentes. De acordo com Toru Baba, existem evidências patológicas e imagiológicas de que as alterações da memória estão correlacionadas com a disfunção olfactiva, uma vez que resultam simultaneamente da disfunção amígdalina e hipocampal, associadas a um hipometabolismo cerebral.⁹ Noutros estudos, as manifestações não motoras mais frequentes foram a disfunção autonómica, a hipotensão ortostática, os sintomas cardiovasculares e gastrointestinais, a ansiedade, a RBD, a depressão e a demência.¹⁰

No que respeita à classificação HY, observou-se uma repartição equitativa dos indivíduos da amostra pelos vários estadios, bem como uma relação positiva entre a

duração e o estadio da doença ($r = 0.469$). Esta constatação foi confirmada pelo teste do Qui², que revelou que as variáveis são estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

A classificação UPDRS motora foi possível objectivar em apenas 22 doentes, sendo por isso, neste estudo, um indicador menos fidedigno da gravidade da doença.

Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a duração da doença e a classificação UPDRS ($r = 0.662$, $p < 0,05$), a qual foi confirmada pelo teste do qui-quadrado.¹¹

Neste estudo, o défice olfactivo encontrado foi generalizado, tanto no que diz respeito à percepção, como à identificação dos odores.^{1,12} Contudo, vários estudos referem que a detecção e identificação/evocação da memória olfactiva remetem para diferentes domínios do sistema nervoso central, que são aparentemente afectados desproporcionalmente.⁵

Actualmente, diversas hipóteses têm sido colocadas no sentido de explicar a relação da hipósμία com a DP, nomeadamente, o aumento da actividade dopaminérgica nas células do bulbo olfactivo,¹³ levando à supressão da informação olfactiva, devido ao efeito inibitório da dopamina na transmissão da mensagem olfactiva entre as células bipolares e as células mitraes, mais concretamente, nos terminais apicais dendríticos das células bipolares, que são influenciados não só pelos terminais das células receptoras olfactivas, mas também por inter-neurónios, a maioria dos quais apresenta uma dependência GABA ou dopaminérgica.^{14,15} Este aumento da dopamina nas células do bulbo olfactivo pode ser explicada pela existência de novos neurónios, provenientes do telencéfalo rostral, contudo esta migração rostral de novos neurónios ainda foi pouco estudada.¹³

Por outro lado, outro estudo referiu que défices na identificação de odores e alterações da memória estão intimamente associados com alterações metabólicas específicas, nomeadamente ao nível da amígdala e do córtex piriforme.⁹

Outra linha de evidência apontou que a disfunção olfactiva na DP ocorre também associada à presença de corpos e neurites de Lewi, agregados proteicos, a nível do bulbo olfactivo e dos respectivos núcleos cerebrais, devido à acumulação de α -sinucleína insolúvel, o que leva à interrupção do transporte axonal e à sua degeneração.^{5,7,10,15} Contudo, o mecanismo pelo qual a patologia de Lewi no bulbo olfactivo e no núcleo olfactivo anterior leva à disfunção olfactiva ainda não foi esclarecido.

Vários autores colocaram ainda a hipótese da disfunção olfactiva resultar de um processo neuro-degenerativo, com envolvimento retrógrado do epitélio nasal e do bulbo olfactivo.^{16,17,18,19,20,21}

Os doentes apresentaram uma maior incidência de defeitos de identificação do que de detecção.²² Tal relação é concordante com outros estudos, nomeadamente o realizado por Potagas et al.,²³ que identificou defeitos de identificação e de detecção em 90% e 75% dos doentes, respectivamente.

No presente estudo, foi encontrada uma fraca correlação negativa, não significativa, entre os resultados do teste do Butanol e a classificação HY e UPDRS motora. Tissingh,³ por sua vez, encontrou uma correlação significativa entre as duas variáveis. Este teste não se correlacionou com a duração da doença. Ao contrário do estudo realizado por Boesveldt et al.,²² que encontrou uma correlação inversa entre os resultados do teste e a duração da DP.

No TS, verificou-se que quanto maior o valor do UPDRS motor, menor o número de respostas correctas. Globalmente, verificou-se que os doentes com mais de 5

sintomas, apresentaram um menor número de respostas correctas no TS. Contudo, as relações anteriormente referidas não são estatisticamente significativas.

Assim, constatou-se apenas uma correlação negativa entre o número total de respostas correctas e a classificação HY (CS = - 0.329, $p < 0,05$ para a NE; CS = - 0.418, $p < 0,05$ para a ND), a qual foi confirmada pelo teste linear-by-Linear association (NE: $L = 4,456$, $p < 0,05$; ND: $L = 6,744$, $p < 0.01$),^{8,16} Stern et al.,²¹ encontrou a mesma evidência, constatando que a disfunção olfactiva foi mais marcada em indivíduos que se encontravam pelo menos no estadio III da classificação HY, do que em estadios menores. Muller et al.,²⁴ preconizou um estudo com cinco doentes com DP de novo, nos quais foram realizados três testes olfactivos seriados durante o primeiro ano após o diagnóstico, que revelaram um declínio progressivo da função olfactiva ao longo do tempo. Doty et al.,^{1,12} por sua vez, não encontrou qualquer relação entre o estadio da doença e a gravidade da hipósμία. Santos-García, D., et al (2010),¹⁵ afirmou que existe uma correlação entre o défice olfactivo e a gravidade da doença e que a própria progressão da DP é mais rápida em doentes com maior disfunção olfactiva. A evidência encontrada no presente estudo pode estar correlacionada com uma possível variável de enviesamento, a idade, na medida em os estadios mais avançados de doença foram mais frequentes em idosos.

Para cada odor do TS não foi encontrado um padrão global, ou seja, não se verificou que, com o aumento da gravidade da DP, a disfunção olfactiva fosse mais pronunciada para uma gama de odores.¹

Quanto maior a duração da DP, menor a percentagem de indivíduos a tomar um só medicamento. Quanto ao tempo decorrido até à introdução da levodopa, existem evidências estatísticas de que quanto mais cedo ela foi introduzida, menor o número total de respostas correctas no TS, contudo esta relação não foi significativa. Com a

introdução da levodopa, ocorre um aumento de dopamina a nível do estriato, contudo ainda não houve o desenvolvimento de uma investigação mais profunda sobre a sua influência no bulbo olfactivo.²⁵

Segundo vários autores,^{26,27} nomeadamente Doty et al.,¹ Tissingh et al.³ e Hawkes et al.,¹⁹ a terapêutica com levodopa não tem qualquer influência no sistema olfactivo. Este facto pode-se dever, por um lado, à existência de uma população neuronal cujo dano é tão precoce, que no momento da introdução da levodopa, estas alterações já sejam irreversíveis; por outro lado, é ainda sugerido que o processo fisiopatológico major da disfunção olfactiva ocorra em células não dopaminérgicas e, por isso, não responsivas à terapêutica com L-dopa.⁵

Ao analisar os resultados obtidos para o TS, há que questionar se os défices olfactivos encontrados se devem à DP ou somente à idade dos doentes, uma vez que também existe uma associação estatisticamente significativa entre a idade e o número de respostas correctas no TS. Tal é concordante com o compromisso do córtex olfactivo na DP demonstrado por Silveira-Moriyama et al.²⁸ e pelo estadiamento neuropatológico de Braak et al.,²⁹ que propôs um sinergismo entre a idade e a fisiopatologia da DP. Quando testada a independência entre o número total de respostas correctas e a idade dos indivíduos da amostra de controlos, esta é significativa. Daí que a idade deva contribuir para o défice olfactivo na amostra de DP, não sendo, contudo, o factor preponderante para a existência de hipósмия neste estudo.

Constatou-se a inexistência de uma associação estatisticamente significativa entre as respostas ao TB e os parâmetros de gravidade de doença anteriormente mencionados, entre a duração de doença e a classificação UPDRS motora com o número total de respostas correctas ao TS, entre o número total de sintomas e a existência de história familiar e entre o género e a disfunção olfactiva^{1,30,31}. A

inexistência de uma relação com o número de sintomas actuais, sugere que as alterações olfactivas possam ser de tal modo precoces que se tornem relativamente estáticas, face à sensibilidade dos testes olfactivos que detemos actualmente.

A inexistência de relação do défice olfactivo com a duração de doença já foi verificada noutros estudos,^{1,30,31} tendo até havido evidências de que pode ocorrer, com o tempo de evolução da doença, casos de anósmia completa ou uma recuperação parcial da perda olfactiva.¹⁴ Uma das respostas possíveis para esta constatação prende-se com uma hipótese baseada em estudos de Huisman et al., que encontrou um aumento dos neurónios dopaminérgicos no bolbo olfactivo de doentes, como mecanismo compensatório da perda de neurónios dopaminérgicos ao nível dos gânglios basais.¹³ Esta inibição leva, de início, aparentemente, a uma hipósmia mais pronunciada, contudo com a evolução da doença, esta é atenuada pela perda de neurónios dopaminérgicos no bolbo olfactivo e, conseqüentemente, uma diminuição da inibição da dopamina.¹⁴

A inexistência de uma correlação entre a duração da doença e a hipósmia, já foi sugerida por diversos estudos,³⁰ nomeadamente desenvolvidos por Doty e al. (1988),¹ Hawkes and Shepard (1998)¹⁹ e Stren et al (1994).²¹ Por outro lado, a segunda fase do estudo de Muller and Reichmann (2002)^{3,24} constatou que pode existir uma relação entre a duração da doença e a disfunção olfactiva numa fase precoce da DP, uma vez que nas fases tardias, a maioria dos doentes encontrava-se anósmico.

Analisaram-se as duas narinas individualmente para obviar a existência de hipósmias de condução não compatíveis com alterações degenerativas e para verificar que o défice olfactivo ocorre em ambas as narinas simultaneamente, sendo que as pequenas diferenças que se verificaram, não revelaram qualquer relação com a lateralização da DP.¹²

Pensamos ainda ser relevante reflectir sobre as possíveis limitações do estudo e dos testes olfactivos.

A colheita da amostra não foi realizada aleatoriamente, tendo sido observados doentes consecutivos do mesmo serviço, o que limitou possíveis viés. Apesar do tamanho da amostra ser relativamente pequeno, o poder da amostra calculado previamente era de uma série de 30 doentes. Algumas tendências observadas, que não foram significativas neste estudo, poderão ser melhor elucidadas com uma amostra de maior dimensão. O inquérito inerente à sintomatologia está associado a um elevado grau de subjectividade, o que limita as conclusões associadas à presença de determinados sintomas. Os resultados relativos à história familiar têm limitações, na medida em que a presença da mutação genética não foi confirmada. Os testes olfactivos estão associados a um maior grau de subjectividade, embora Hummel et al, (1997)³¹ tenham observado uma replicabilidade teste-reteste elevada para este teste $r=0,73$, o que proporciona ainda alguma variabilidade, que poderá ter condicionado um viés no estudo.

No que respeita a perspectivas de estudos futuros, julga-se ser interessante o desenvolvimento de um estudo longitudinal, que averiguasse, na população portuguesa, se a progressão da DP é mais acentuada quando existe um défice olfactivo pré-clínico e que permitisse ainda, através de um estudo SPECT/ RMN funcional e testes olfactivos seriados e frequentes, concluir se o aparecimento de sintomatologia não motora estaria associado a uma perda olfactiva prévia mais proeminente, tendo em conta que o aparecimento de sintomas não motores prende-se com a presença de patologia extra-nigra e associa-se a estadios mais graves da DP.³² Esta evidência permitiria, então, conhecer melhor o desenvolvimento fisiopatológico da doença, antecipando a previsão da sua progressão. Por outro lado, ajudaria a identificar uma população de risco num estadio da doença, ou seja, a hipósμία poderia funcionar como biomarcador do

agravamento da doença, permitindo, assim, uma intervenção mais dirigida através do uso de neuro-protectores.

Por fim, seria ainda interessante investigar o resultado discrepante, obtido neste estudo, entre a classificação HY e UPDRS motora e a disfunção olfactiva. Tendo em conta que neste estudo não foram investigados os doentes com um estadio superior a III de HY e que, por essa razão, os parâmetros avaliados desta classificação foram assentes essencialmente na bilateralidade dos sintomas e na presença de alterações posturais, seria interessante averiguar se o item dos reflexos posturais na classificação UPDRS motora também se relacionava com as alterações do olfacto.

Conclusão

A disfunção olfactiva na DP é generalizada, bilateral, com afectação tanto da detecção como da identificação de odores. Constatou-se a existência de uma associação entre o número total de respostas correctas no TS e a classificação HY, o que permite concluir que existe uma correlação entre o grau de défice olfactivo e a gravidade da doença. Não se verificou uma associação entre a gravidade da DP e a classificação UPDRS motora, o número total de sintomas actuais e não motores, a duração da doença, a existência de história familiar e a medicação anti-parkinsoniana.

Agradecimentos

Gostaria de expressar o meu profundo agradecimento ao meu Orientador e Co-orientador, Dr. João Carlos Ribeiro e Dr. João Lemos, pela oportunidade que me concederam ao realizar este trabalho numa área do meu interesse, pela aprendizagem constante dos trâmites da realização de um artigo científico, pelo facto de terem acreditado nas minhas capacidades e nas potencialidades do tema, mas também por todo o acompanhamento, simpatia e disponibilidade que sempre demonstraram.

À Prof. Dra. Cristina Januário, responsável pela consulta de movimento do Serviço de Neurologia dos HUC.

À Dra. Cristina Machado, que tão gentilmente nos reencaminhou os seus doentes com DP na consulta externa.

Ao meu colega e amigo, Ricardo Varela, que partilhou comigo a recolha dos dados dos doentes, estimulando durante todo este percurso o meu espírito crítico e curiosidade científica.

À minha família, por todos os momentos de apoio e incentivo, em especial à minha mãe, pelo enorme contributo na concretização do estudo estatístico deste trabalho.

Referências bibliográficas

1. Doty, R.L., D.A. Deems, and S. Stellar, *Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration*. *Neurology*, 1988. 38(8): p. 1237-44.
2. Doty, R.L., *The olfactory system and its disorders*. *Semin Neurol*, 2009. 29(1): p. 74-81.
3. Tissingh, G., et al., *Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis*. *Mov Disord*, 2001. 16(1): p. 41-6.
4. Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, Seidel D. *A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease*. *J Med Assoc Thai*. Jun 2011;94(6):749-55.
5. Kranick, S.M. and J.E. Duda, *Olfactory dysfunction in Parkinson's disease*. *Neurosignals*, 2008. 16(1): p. 35-40.
6. Lim, S.Y. and A.E. Lang, *The nonmotor symptoms of Parkinson's disease--an overview*. *Mov Disord*, 2010. 25 Suppl 1: p. S123-30.
7. Dickson, D.W., et al., *Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009. 15 Suppl 3: p. S1-5.
8. Marder, K.S., et al., *Predictors of parkin mutations in early-onset Parkinson disease: the consortium on risk for early-onset Parkinson disease study*. *Neurol.*, 2010 67 (6): 731-8;
9. Baba, T., et al., *Association of olfactory dysfunction and brain. Metabolism in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2011. 26(4): p. 621-8
10. Korczyn, A.D. and T. Gurevich, *Parkinson's disease: before the motor symptoms and beyond*. *J Neurol Sci*, 2010. 289(1-2): p. 2-6.

11. Harrison, M.B., et al., *UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression*, Mov Disord. 2009; 24(2):224-30
12. Doty, R.L., et al., *Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. 55(2): p. 138-42
13. Huisman, E., H.B. Uylings, and P.V. Hoogland, *A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2004. 19(6): p. 687-92.
14. Herting, B., et al., *A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol, 2008. 255(3): p. 367-70.
15. Santos-Garcia, D., et al., *[Sensory symptoms in Parkinson's disease]*. Rev Neurol, 2010. 50 Suppl 2: p. S65-74.
16. Hudry, J., et al., *Evidence for deficiencies in perceptual and semantic olfactory processes in Parkinson's disease*. Chem Senses, 2003. 28(6): p. 537-43.
17. Daniel, S. E., Hawkes, C. H., (1992), *Preliminar diagnosis of Parkinson's disease using olfactory bulb pathology [Letter]*. Lancet, 340, 186.
18. Doty, R. L., (1991) *Olfactory dysfunction in neurodegenerative disorders*. In Getchell, T.V. et al. (eds), *Smell and Taste in Health and Disease*. Raven Press, New York, pp.735-752.
19. Hawkes, C.H., Shepard, B.C. and Daniel, S.E. (1997) *Olfactory dysfunction in Parkinson's disease*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 62, 436-444.
20. Liberini, P., et al., (1999) *Olfaction dysfunction in dementia with Lewy bodies*. Parkinsonism Rel. Disord., 247, 96-98.

21. Stren, M. C., Doty, R.L. and Dotti, M. (1994) *Olfactory functions in Parkinson's disease subtypes*. Neurology, 44, 266-268.
22. Boesveldt, S., et al., *A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2008. 23(14): p. 1984-90.
23. Potagas, C., G. Dellatolas, et al. (1998). "Clinical assessment of olfactory dysfunction in Parkinson's disease." Mov Disord 13(3): 394-399.
24. Muller, A., et al., *Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients*. J Neural Transm, 2002. 109(5-6): p. 805-11.
25. Huisman, E., H.B. Uylings, and P.V. Hoogland, *Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients*. Mov Disord, 2008. 23(10): p. 1407-13.
26. Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. *Olfactory threshold in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50: 88-9.
27. Ward CD, Hess WA, Calne DB. *Olfactory impairment in Parkinson's disease*. Neurology; 1983; 33: 943-6.
28. 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.
29. Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003). *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging 24(2): 197-211.
30. Quagliato, L.B., et al., [*Olfactory dysfunction in Parkinson's disease*]. Arq Neuropsiquiatr, 2007. 65(3A): p. 647-52.

31. 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
32. Tissingh, H.W. and M.M. Ponsen, *Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009. 15 Suppl 3: p. S26-30.