

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ESTUDO DO OLFATO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON  
ATRAVÉS DO *SNIFFIN STICKS TEST* E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA  
FUNCIONAL**

**SHEILA TRENTIN**

**Porto Alegre**

**2020**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ESTUDO DO OLFATO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON  
ATRAVÉS DO *SNIFFIN STICKS TEST* E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA  
FUNCIONAL**

**SHEILA TRENTIN**

**Orientador:** Prof. Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção de Doutorado em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Porto Alegre**

**2020**

#### CIP - Catalogação na Publicação

Trentin, Sheila  
Estudo do olfato em pacientes com doença de Parkinson através do Sniffin Sticks Test e ressonância magnética funcional / Sheila Trentin. -- 2020.  
191 f.  
Orientador: Carlos Roberto de Mello Rieder.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Doença de Parkinson. 2. Olfato. 3. Sniffin Sticks Test. 4. Ressonância magnética funcional. I. Rieder, Carlos Roberto de Mello, orient. II. Título.

*Epígrafe:*

*“Na história da humanidade (e dos animais também) aqueles que aprenderam a colaborar e improvisar foram os que prevaleceram.”*

*(Charles Darwin)*

## **Agradecimentos:**

Agradeço aos meus pais e irmãos que me deram suporte e construíram meu caráter. Agradeço, em especial, à minha mãe, que me fez aprender a gostar de estudar, minha maior incentivadora, que sempre me deu todos os tipos de apoio e me dá seu exemplo de resiliência diariamente;

Ao meu amor, Bruno, que além de ser a minha maior motivação, abraça todos os projetos comigo, doando seu tempo de forma sempre tão generosa. Sem ele, eu não teria concluído este trabalho;

Agradeço aos amigos e a todas as formas de arte, em especial a arte da música e da dança, que me fazem levar a vida mais leve e a ter mais humanidade;

Aos animais que me acompanharam ao longo da vida, me dando amor incondicional e me trazendo paz e alegrias;

Agradeço aos professores que honram essa profissão apesar de todas as adversidades da escola e da universidade públicas que frequentei;

Agradeço aos professores (hoje colegas) que sempre me deram oportunidades preciosas de desenvolver meu trabalho no Hospital São Lucas da PUCRS;

Agradeço ao meu orientador, Dr Rieder, que é um exemplo não só de profissional, mas também de ser humano agregador, fazendo todos ao seu redor se desenvolverem;

Por fim, agradeço infinitamente a todos os meus pacientes por tantos ensinamentos, pela disposição em me ajudar com este projeto e em ajudar a colocar mais um tijolinho no conhecimento sobre a Doença de Parkinson.

## RESUMO

**Base Teórica:** a Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, depois da Doença de Alzheimer. Seu diagnóstico é essencialmente clínico e baseia-se na presença de sintomas motores: bradicinesia associada a rigidez e/ou tremor de repouso. Contudo, anos antes, existe uma fase prodrômica, onde já ocorrem sintomas não-motores, dentre os quais, a diminuição do olfato, ou hiposmia, que chega a ocorrer em até 90% dos pacientes. Assim, testes olfatórios podem ajudar a diferenciar pacientes com DP de indivíduos sem a doença, a identificar pessoas que tenham maior risco de desenvolver PD, além de auxiliar no processo de diagnóstico diferencial de DP de outros parkinsonismos e tremor essencial. O Sniffin Sticks Test – SST é um dos testes olfatórios mais utilizados no mundo por permitir a avaliação do olfato sob diferentes aspectos: limiar (L), discriminação (D) e identificação (I) olfatórios. A soma do resultado dos 3 subtestes resulta em um escore global da olfação (TDI). Como acredita-se que o reconhecimento de aromas sofra influências culturais, em alguns países há adaptações neste teste.

Com o intuito de melhor compreender as alterações centrais que possam estar associadas a hiposmia na DP, estudos de ressonância magnética funcional (RMf) têm sido feitos, porém ainda de forma muito incipiente e com resultados, por vezes, heterogêneos.

**Objetivos:** O objetivo primário deste projeto é estudar o olfato de pacientes com DP brasileiros através do SST completo, comparando-os com controles saudáveis. Além disso, foi feita uma revisão sistemática da literatura e meta-análise da aplicação do SST e seus subtestes em pacientes com DP e controles em diversos países do mundo. A terceira etapa do projeto foi a de observar se há diferenças entre pacientes com DP com hiposmia leve e grave na ressonância magnética funcional em *resting state* (RS-fMRI), além de verificar se há correlação entre os escores olfatórios obtidos através do SST e a conectividade funcional identificada na RS-fMRI baseada em regiões de interesse, no caso, regiões cerebrais envolvidas no processamento olfatório.

**Métodos:** foram recrutados 27 pacientes com DP e 17 controles (cônjuges não consanguíneos), de forma sequencial, no ambulatório de distúrbios do movimento do HSL-PUCRS. Os pacientes foram avaliados clinicamente através da Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). Além disso, pacientes e controles foram submetidos à avaliação cognitiva através da escala Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e foram submetidos ao SST. Para a RS-fMRI foram selecionados 10 dos 27 pacientes: os 5 com os melhores e os 5 com piores escores olfatórios. Além disso, foi feita uma revisão sistemática em quatro bases de dados (PubMed, Embase, Cochrane e Scopus) sobre a aplicação do SST em pacientes com DP em diferentes países. Após isso, foi feita uma meta-análise com os estudos selecionados seguindo a diretriz PRISMA.

**Resultados:** os pacientes com DP tiveram uma performance olfatória pior de forma estatisticamente significativa em relação aos controles (T: 3,0 vs 6,5,  $p < 0,001$ ; D: 8,1 vs 11,2,  $p < 0,001$ ; I: 7,3 vs 11,7,  $p < 0,001$ ; TDI: 18,8 vs 29,9,  $p < 0,001$ ). O MoCA se correlacionou com o TDI ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,03$ ). A proporção dos 3 subtestes para a composição do escore olfatório total é semelhante entre pacientes e controles. O SST completo é o melhor para discriminar pacientes de controles (AUC: 0,93, 95% CI: 0,86–1,00), seguido do teste de identificação olfatória (AUC: 0,87, 95% CI: 0,77–0,97). A RS-FMRI evidenciou que pacientes com DP com pior olfato têm conectividade

diminuída na via olfatória transtalâmica. Além disso, a ínsula se correlacionou diretamente com a discriminação olfatória na análise conjunta dos 10 pacientes.

Na metanálise, uma alta heterogeneidade foi encontrada entre os estudos, a qual não diminuiu significativamente após o agrupamento por país, o que sinaliza que talvez a influência cultural tenha uma pequena contribuição para os resultados do SST.

**Conclusão:** a perda olfatória parece ocorrer de forma qualitativamente semelhante em pacientes com DP e controles e estar correlacionada com o desempenho cognitivo. Nenhum subteste supera a aplicação do SST completo na diferenciação entre pacientes e controles, mas se tivermos de optar por um subteste para este propósito, o melhor é a identificação. Questões culturais parecem influenciar pouco no desempenho olfatório. A conectividade da via olfatória transtalâmica parece ser um diferencial entre pacientes com DP com hiposmia leve e grave. Além disso, a ínsula parece ter envolvimento na capacidade de discriminação olfatória.

**Palavras-Chave:** doença de Parkinson, hiposmia, olfação, Sniffin Sticks, limiar, discriminação, identificação, ressonância magnética funcional

## ABSTRACT:

**Background:** Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, after Alzheimer's disease. Its diagnosis is essentially clinical and based on the presence of motor symptoms: bradykinesia associated with rigidity and / or rest tremor. However, years before, there is a prodromal phase, when non-motor symptoms already occur, among which, a decrease in olfaction, or hyposmia, occurring in up to 90% of patients. Thus, the olfactory tests can help to differentiate PD patients from controls, identify subjects at greater risk of developing PD, in addition to assist in the differential diagnosis process of other parkinsonism and essential tremor. The Sniffin Sticks Test - SST is one of the most used olfactory tests in the world, allowing the evaluation of olfaction under different aspects: threshold (T), discrimination (D) and olfactory identification (I). The sum of the 3 subtests results compose a global olfactory score (TDI). As it is believed that the recognition of aromas has cultural influences, in some countries there are adaptations in this test.

In order to better understand the central changes that may be associated with hyposmia in PD, functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have been carried out, but still in a very incipient manner and with heterogeneous results.

**Objectives:** The primary objective of this project is to study the olfaction of Brazilian PD patients through the full SST, comparing them with healthy controls. In addition, a systematic review and meta-analysis of the application of SST and its subtests in several countries around the world in PD patients and controls was performed. The third stage of the project was to observe whether there are differences between PD patients with mild and severe hyposmia in resting state functional magnetic resonance imaging (RS-fMRI). In addition, to check if there is a correlation between the olfactory scores obtained through SST and the functional connectivity identified in the RS-fMRI based on regions of interest, in this case, brain regions involved in olfactory processing.

**Methods:** 27 PD patients and 17 controls (non-consanguineous spouses) were recruited sequentially at the movement disorders outpatient clinic of HSL-PUCRS. Patients were clinically evaluated through the Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). In addition, patients and controls were cognitively assessed by using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale and were submitted to SST. For RS-fMRI 10 out of the 27 patients were selected: 5 with the best and 5 with the worst olfactory scores. In addition, a systematic review was carried out on four databases (PubMed, Embase, Cochrane and Scopus) on the application of SST in PD patients in different countries. After that, a meta-analysis was carried out with the selected studies following the PRISMA guidelines.

**Results:** PD patients had a statistically significant decrease in olfactory performance compared to controls (T: 3.0 vs 6.5,  $p < 0.001$ ; D: 8.1 vs 11.2,  $p < 0.001$ ; I: 7.3 vs 11.7,  $p < 0.001$ ; TDI: 18.8 vs 29.9,  $p < 0.001$ ). MoCA correlated with TDI ( $r = 0.42$ ;  $p = 0.03$ ). The proportion of the 3 subtests that make up the total olfactory score was similar between patients and controls. The complete SST is the best test for discriminating patients from controls (AUC: 0.93, 95% CI: 0.86–1.00), followed by the olfactory identification test (AUC: 0.87, 95% CI: 0.77–0.97). The RS-fMRI showed that PD patients with a worse sense of smell have decreased connectivity in the transthalamic olfactory pathway. In addition, the insula was directly correlated with olfactory discrimination in the analysis of the 10 patients.



In the meta-analysis, a high heterogeneity was found among the studies, which did not decrease after grouping by country, indicating that perhaps cultural influences have a small contribution to SST results.

**Conclusion:** olfactory loss seems to occur in a qualitatively similar way in PD patients and controls and to be correlated with cognitive performance. No subtest surpasses the application of complete SST in differentiating patients from controls, but if one has to define a subtest for this purpose, identification is the best. Cultural aspects have little influence on olfactory performance. The connectivity of the transthalamic olfactory pathway seems to be a differential between PD patients with mild and severe hyposmia. In addition, the insula appears to be involved in olfactory discrimination.

**Keywords:** Parkinson's disease, hyposmia, olfaction, Sniffin Sticks, threshold, discrimination, identification, functional MRI

## **LISTA DE FIGURAS:**

**Figura 1** – Mucosa olfatória e sistema olfatório periférico (pág 21)

**Figura 2** - Córtex Olfatório (pág 22)

**Figura 3** - Marco Conceitual Esquemático (pág 44)

## **LISTA DE TABELAS:**

**Tabela 1** – Resultados da busca de informações (pág 15)

**Tabela 2** – Critérios diagnósticos de DP segundo a MDS (pág 17)

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS:

**AMS** – Atrofia de Múltiplos Sistemas

**BOLD** - *Blood Oxygenation Level Dependent effect*

**D** – Discriminação

**DMN** - *Default Mode Network*

**DP** - Doença de Parkinson

**FC** – *Functional connectivity*

**I** – Identificação

**ICA** - *Independent Component Analysis*

**L** - Limiar

**MDS** – *Movement Disorders Society*

**MDS-UPDRS** - *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

**MoCA** - *Montreal Cognitive Assessment*

**NOA** – Núcleo Olfatório Anterior

**PSP** – Paralisia Supranuclear Progressiva

**ReHo** – *Regional Homogeneity*

**RM** - Ressonância Magnética

**RMf** - Ressonância Magnética Funcional

**RS – fMRI** – *Resting state-functional Magnetic Resonance Imaging*

**RSNs** – *Resting State Networks*

**SCB** – Síndrome Corticobasal

**SST** - *Sniffin Sticks Test*

**TCLE** - Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido

**TDI** - *Threshold-Discrimination-Identification*

**UPSIT** - *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO:</b> .....	<b>12</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA:</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 Estratégias para localizar e selecionar informações</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2 Doença de Parkinson:</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3 Olfção</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4 Alterações do Olfato:</b> .....	<b>23</b>
<b>2.5 Formas de Avaliar o Olfato:</b> .....	<b>26</b>
<b>2.5.1 Testes Psicofísicos do Olfato:</b> .....	<b>26</b>
<b>2.5.2 Olfatômetros</b> .....	<b>29</b>
<b>2.5.3 Ressonância Magnética Funcional</b> .....	<b>29</b>
<b>2.6 Estudos de RMf e olfção:</b> .....	<b>33</b>
<b>2.7 Olfato na DP</b> .....	<b>34</b>
<b>2.8 Estudos de RMf e olfção na DP:</b> .....	<b>40</b>
<b>3. MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO</b> .....	<b>44</b>
<b>4. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>45</b>
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	<b>46</b>
<b>5.1 Objetivo Primário</b> .....	<b>46</b>
<b>5.2 Objetivos Secundários</b> .....	<b>46</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>47</b>
<b>7. ARTIGOS</b> .....	<b>78</b>
<b>7.1 Artigo 1</b> .....	<b>78</b>
<b>7.2 Artigo 2</b> .....	<b>92</b>
<b>7.3 Artigo 3</b> .....	<b>132</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>149</b>
<b>9. PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>150</b>
<b>10. ANEXOS</b> .....	<b>151</b>
<b>10.1 - Anexo 1 – STROBE checklist – Artigo 1</b> .....	<b>151</b>
<b>10.2 - Anexo 2 – PRISMA checklist – Artigo 2</b> .....	<b>153</b>
<b>10.3 - Anexo 3 – STROBE checklist – Artigo 3</b> .....	<b>155</b>
<b>10.4 - Anexo 4 – TCLE - CASOS</b> .....	<b>157</b>
<b>10.5 - Anexo 5 - TCLE - CONTROLES</b> .....	<b>160</b>
<b>10.6 - Anexo 6 - MDS UPDRS</b> .....	<b>163</b>
<b>10.7 - Anexo 7 - MoCA</b> .....	<b>190</b>
<b>10.8 - Anexo 8 - Tradução utilizada do teste de identificação do SST</b> .....	<b>191</b>

## 1. INTRODUÇÃO:

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum após a doença de Alzheimer (TANNER; GOLDMAN, 1996). Seu diagnóstico é essencialmente clínico e baseia-se na presença de sintomas motores: bradicinesia associada a rigidez e/ou tremor de repouso (POSTUMA et al., 2015). Contudo, os sintomas não-motores que acompanham a doença podem ter ainda maior impacto na qualidade de vida dos pacientes (PRAKASH et al., 2016). Dentre os sintomas não-motores da DP, as queixas referentes a olfato/paladar e visão são as mais frequentes (CHAUDHURI et al., 2006) e a hiposmia é mais prevalente do que qualquer sintoma motor, atingindo cerca de 90% dos pacientes (DEEB et al., 2010). Além disso, pode ocorrer anos antes das primeiras manifestações motoras, na fase prodrômica (DOTY, 2012). A relação entre hiposmia e o risco de desenvolver DP tem sido evidenciada em alguns estudos (BERENDSE et al., 2001)(SIDEROWF et al., 2005)(PONSEN et al., 2010). Contudo, cerca de 70% dos pacientes com alteração do olfato não tem consciência deste fato (DOTY; DEEMS; STELLAR, 1988). Testes olfatórios podem ser de extrema valia no processo diagnóstico da DP já que tem uma especificidade > 80% em diferenciar a DP de outros parkinsonismos. Estudos sugerem que o olfato é pouco acometido nos parkinsonismos atípicos como Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS), Síndrome Corticobasal (SCB) e Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) (MÜLLER et al., 2002) e não é acometido no tremor essencial (SHAH et al., 2008).

Tem sido demonstrado que a diminuição do olfato em pacientes com DP não apenas se correlaciona com o desenvolvimento de alterações cognitivas, como é um fator de risco independente para o desenvolvimento de demência (HUMMEL et al., 2010b)(BABA et al., 2012)(FULLARD et al., 2016)(CAMARGO et al., 2018). Além da associação com alterações cognitivas, a perda olfatória também está associada com outras características não motoras como transtorno comportamental do sono REM, distúrbios gastrointestinais e cardiovasculares mais do que com características motoras, as quais são mediadas pelo sistema nigroestriatal (DOTY, 2012)(LEE et al., 2006)(STIASNY-KOLSTER et al., 2005).

Os testes mais utilizados para testar o olfato são o *Sniffin Sticks Test* - SST (Burghart Messtechnik, Wedel, Germany) (HUMMEL et al., 1997) e o *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) (Sensonics Inc., Haddon Heights, New Jersey, USA) (DOTY; SHAMAN; DANN, 1984). Os escores de normalidade variam de acordo com a faixa etária (SHIP; WEIFFENBACH, 1993). O UPSIT consiste em 40 odores e deve-se escolher um entre 4 descritores para cada aroma. Ele testa apenas identificação olfatória. Baseia-se em odores microencapsulados que são liberados após o paciente raspar uma superfície com ajuda de um objeto pontiagudo. O SST é dividido em subtestes que avaliam limiar olfatório (L), discriminação (D) e identificação (I) de aromas. A soma do resultado dos 3 subtestes resulta em um escore global da olfação, o *Threshold-Discrimination-Identification score* (TDI) (HUMMEL et al., 2007).

Como o reconhecimento de aromas sofre influências socioeconômicas e culturais, em alguns países há adaptações (KIM et al., 2018)(PARK et al., 2018)(OH et al., 2017)(PINKHARDT et al., 2019)(CHEN et al., 2012b)(GUDUCU et al., 2015)(ANTSOV et al., 2014)(SILVEIRA-MORIYAMA et al., 2009a)(FJAELDSTAD et al., 2015)(NEUMANN et al., 2012)(KONSTANTINIDIS et al., 2008). Além disso, é possível que condições do meio ambiente – como temperatura e umidade - possam também ter alguma influência no grau de estimulação olfatória (TAKEDA et al., 2010). Soma-se a isso o fato de a capacidade de cheirar poder potencialmente alterar a percepção do odor. Essa capacidade pode estar reduzida na DP como consequência da disfunção motora (SOBEL et al., 2001).

A aplicação do SST completo parece ser melhor para diferenciar pacientes de controles, seguida do teste de identificação (KRISMER et al., 2017)(BOESVELDT et al., 2009). Uma revisão sistemática evidenciou que as sensibilidades do teste de identificação do SST e do UPSIT são similares para diferenciar pacientes de controles, contudo, a especificidade da identificação do SST parece ser um pouco melhor (NIELSEN et al., 2018).

A via olfatória humana ainda não é completamente compreendida. Sendo assim, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à disfunção olfatória também ainda não estão claramente determinados. Muitos transtornos do olfato parecem

refletir danos ao sistema olfatório periférico. Contudo, em doenças neurodegenerativas, outros mecanismos centrais também podem contribuir para perda olfatória. Com o intuito de melhor elucidar esse tema, ao longo dos anos, diferentes métodos de investigação têm sido aplicados: estudos anatomopatológicos, estudos de volumetria de estruturas associadas à olfação e, mais recentemente, estudos de ressonância magnética funcional (RMf). A RMf trata-se de técnica de neuroimagem não-invasiva que se utiliza das propriedades magnéticas da hemoglobina para inferir a atividade metabólica das regiões cerebrais, a qual está aumentada quando há maior atividade neuronal, por aumento da perfusão local.

O cérebro humano é organizado em redes funcionais para o processamento sensitivo, cognitivo e motor. Essas redes são intrínsecas, sendo detectáveis mesmo na ausência de estímulos ou tarefas. Por outro lado, redes extrínsecas são detectadas quando há um estímulo sensitivo, cognitivo ou tarefa motora. A RMf em *resting state* (RS-fMRI) é uma técnica de neuroimagem capaz de identificar as redes intrínsecas, as quais reproduzem topograficamente as redes extrínsecas.

Os estudos que investigam a base neural da disfunção olfatória em pacientes com DP usando fMRI têm resultados heterogêneos. Isso pode ser devido a diferentes abordagens, como o uso de RS-fMRI ou RMf com paradigma olfatório. Mesmo usando o mesmo método de análise, pode haver variações de acordo com o emprego de diferentes protocolos de estimulação e odores utilizados no caso do RMf com paradigma olfatório, ou diferentes tipos de análise, como o uso de regiões de interesse ou o uso de um método livre de modelo.

De forma geral, estudos de RMf evidenciam que pessoas com perda olfatória, comparadas à normais, após estímulo olfatório, apresentam uma diminuição da ativação de áreas cerebrais associadas à olfação, incluindo córtex piriforme, amígdala, córtex orbitofrontal, ínsula e córtex do cíngulo anterior (LEVY et al., 1998)(LEVY et al., 1999)(PELLEGRINO et al., 2016). Essa mesma atenuação da resposta ao estímulo olfatório também é vista em pacientes com DP (HUMMEL et al., 2010b)(TAKEDA et al., 2010).



## 2. REVISÃO DA LITERATURA:

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar informações

Esta revisão da literatura está focada na avaliação do desempenho olfatório de pacientes com DP no SST e nas alterações na RMf encontradas nestes pacientes. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Scopus e Cochrane no período de Jan/1975 a Jun/2020. Foram realizadas buscas através dos termos:

- 1- *Parkinson Disease OR Parkinson's Disease OR Idiopathic Parkinson's Disease OR Parkinsons Disease*
- 2 – *Olfact\* OR Hyposmia OR Anosmia OR Smell*
- 3 - *Sniffin OR SST OR Sniffin Sticks*
- 4 – *Functional MRI OR fMRI*

*Tabela 1 Resultados da busca de informações. O número entre parênteses refere-se ao número de artigos selecionados para revisão.*

<b>Palavras-chave</b>	<b>Pubmed / Medline</b>	<b>Embase</b>	<b>Scopus</b>	<b>Cochrane</b>
<b>1 + 2</b>	870 (102)	404 (86)	409 (77)	46 (15)
<b>1 + 3</b>	115 (47)	311 (78)	135 (53)	17 (2)
<b>1 + 2 + 3</b>	78 (19)	23 (9)	59 (24)	6 (1)
<b>1 + 2 + 4</b>	18 (4)	3 (1)	9 (3)	1 (0)

## 2.2 Doença de Parkinson:

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum após a doença de Alzheimer (TANNER; GOLDMAN, 1996). No Brasil, acomete cerca de 3% da população acima de 65 anos (BARBOSA et al., 2006). Acomete homens e mulheres na proporção de 1,5:1 (WOOTEN et al., 2004). Foi inicialmente descrita pelo médico inglês James Parkinson em 1817. Seu principal substrato patológico é o depósito de Corpúsculos de Lewy, o que está associado à perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra, *pars compacta* (HOEHN; YAHR, 1967). O principal componente dos Corpúsculos de Lewy é a alfasinucleína, sendo esta doença considerada uma sinucleinopatia, assim como a AMS e a Demência por Corpúsculos de Lewy.

Em cerca de 10% dos casos, uma alteração monogênica é identificada como a causa da DP (POEWE et al., 2017). No restante dos casos, acredita-se que a etiologia da doença seja multifatorial. Existem alguns fatores de proteção e de risco estabelecidos para a DP (KALIA; LANG, 2015). O principal fator de risco é a idade (DRIVER et al., 2009), seguido da exposição a pesticidas, trauma crânio-encefálico, dentre outros (NOYCE et al., 2012).

Ocorre tipicamente entre 50 e 75 anos de idade. O diagnóstico da DP é essencialmente clínico, baseado em dados coletados na anamnese e exame físico. De acordo com os critérios diagnósticos da *Movement Disorder Society* (MDS), o diagnóstico da DP só pode ser feito quando os sintomas motores aparecem. Para o diagnóstico de parkinsonismo é necessária a presença de bradicinesia associada a rigidez e/ou tremor de repouso e, para o diagnóstico de DP clinicamente estabelecida, não podem haver critérios de exclusão absolutos e nem *red flags* e deve haver, ao menos, dois critérios de suporte (POSTUMA et al., 2015). Para mais detalhes, ver **tabela 2**.

Tabela 2. Critérios diagnósticos de DP segundo a MDS

---

**Passo 1: Diagnóstico de parkinsonismo (característica central)**


---

- Presença de bradicinesia, significando uma lentificação do movimento e uma diminuição da amplitude ou velocidade (ou hesitações / interrupções) enquanto o movimento é continuado
  - Em combinação com, pelo menos, 1 dos que se seguem: rigidez e/ou tremor de repouso
- 

**Passo 2: determinação da DP como causa do parkinsonismo em dois níveis de certeza diagnóstica**


---

DIAGNÓSTICO DE DP CLINICAMENTE ESTABELECIDO – requer a presença dos 3 parâmetros que se seguem:

- 1) ausência de critérios de exclusão absolutos: esses critérios incluem evidências clínicas ou radiológicas para um diagnóstico alternativo de parkinsonismo, como parkinsonismo atípico, induzido por drogas ou tremor essencial
- 2) dois ou mais critérios suportivos. Estes incluem: responsividade à levodopa, presença do tremor de repouso clássico, de discinesias induzidas por levodopa, perda olfatória ou desnervação cardíaca simpática na cintilografia com metaiodobenzilguanidina
- 3) ausência de *red flags*. Refere-se a características que são atípicas, mas que não excluem de forma absoluta a DP como, por exemplo, a rápida deterioração da marcha requerendo o uso de cadeira de rodas ou o desenvolvimento de características autonômicas graves em até 5 anos após início dos sintomas motores

DIAGNÓSTICO DE DP CLINICAMENTE PROVÁVEL – requer:

- 1) ausência de critérios de exclusão absolutos (mencionados acima) e
  - 2) na presença de *red flags* (mencionadas acima), estas devem ser contrabalanceadas por critérios de suporte
-

As alterações motoras acabam por trazer dores, influenciar a produção da escrita (letras pequenas ou micrografia), acarretam expressão facial em “máscara” (hipomímia) e redução no volume da voz (hipofonia), interferindo de forma negativa na expressão comunicativa e na qualidade de vida desses indivíduos. Com o tempo, observa-se também dificuldade em deglutir (disfagia) e aparecimento de outros sinais e sintomas, como depressão, ansiedade e sintomas autonômicos (hipotensão postural, incontinência urinária e constipação) (BRAAK et al., 2003).

A progressão da doença é extremamente variável entre os pacientes e, aqueles que manifestam o tremor como sintoma inicial, costumam apresentar um prognóstico mais favorável do que aqueles em que predominam a rigidez e bradicinesia (FULLARD et al., 2016). O início da doença em idade avançada também é um fator de mau prognóstico (POST et al., 2007). A doença reduz a expectativa de vida (DOMMERSHUIJSEN et al., 2020), que pode ser, pelo menos em parte, restaurada pelo tratamento com levodopa (RAJPUT et al., 1997).

O sistema dopaminérgico, entretanto, não é o único a ser afetado na DP, havendo também a perda de neurônios colinérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos (BUDDHALA et al., 2015)(RIZZI; TAN, 2017). Em função deste acometimento de vários sistemas neurotransmissores, em diferentes vias cerebrais, a DP leva tanto a sintomas motores, como não-motores. Pela teoria de Braak, o processo neurodegenerativo faz-se de maneira ascendente, sendo o bulbo olfatório uma das primeiras áreas a ser acometida (BRAAK et al., 2003). Este fato justificaria a hiposmia como um dos sintomas precoces da doença, o que pode ocorrer anos antes do diagnóstico, mas, provavelmente, não mais que 5 anos antes (ROSS et al., 2008). Outros exemplos de sintomas pré-motores seriam a constipação e o distúrbio comportamental do sono REM. Muitas vezes, os sintomas não-motores podem atrapalhar mais a qualidade de vida dos pacientes do que os sintomas motores (PRAKASH et al., 2016).

Uma das características clínicas que ajuda a diferenciar a DP dos parkinsonismos atípicos é a resposta à levodopa, que costuma acontecer e tende a manter-se por anos na DP, e pode ocorrer por pouco tempo e não se manter, ou nem ocorrer, nos outros parkinsonismos (POSTUMA et al., 2015).

## 2.3 Olfacção

A primeira grande descoberta no entendimento da fisiologia do sentido da olfacção foi a identificação do envolvimento de receptores acoplados à proteína G no mecanismo de transdução do estímulo olfatório em 1985 (PACE et al., 1985). Contudo, a grande conquista nesta área foi a descoberta da família de genes de receptores olfatórios, que trouxe o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina para Buck e Axel. Eles identificaram a maior família de genes de receptores acoplados à proteína G em mamíferos (BUCK; AXEL, 1991). Nos seres humanos há cerca de 1000 genes ativos para os receptores do olfato, dos quais cerca de 400 são funcionais, ou seja, capazes de produzir receptores moleculares para o olfato. Outra descoberta que se seguiu foi a de que cada neurônio olfatório expressa um único tipo de receptor (CHESS et al., 1994), o qual pode reconhecer vários odores. Desta forma, um único odor pode estimular diferentes receptores olfatórios (MALNIC et al., 1999). Por outro lado, cada cheiro pode ser provocado tanto por um tipo molecular quanto por mistura de moléculas em proporções características. Os receptores olfatórios são utilizados de maneira combinatória para representar odores. Isso justificaria a capacidade do sistema olfatório de perceber amplo repertório de cheiros.

Os cheiros chegam na mucosa nasal, a qual é composta de neurônios com receptores olfatórios, células de suporte e células basais, estas últimas sendo precursoras de novos neurônios olfatórios. Em meio a essas células existem glândulas produtoras de muco, o qual é totalmente renovado a cada 10 minutos e composto por mucopolissacarídeos, enzimas e anticorpos. Além disso, nele estão proteínas ligadoras de odores, que ajudam odores lipossolúveis (que se dissolvem com dificuldade no meio aquoso do muco) a entrarem em contato com os receptores olfatórios (LENT, 2010).

A mucosa olfatória, onde estão os neurônios olfatórios, ocupa uma pequena área – cerca de 5 cm<sup>2</sup> - e localiza-se no teto da cavidade nasal, na parede lateral, na topografia da turbina superior e também na parede medial, recobrando parte do septo nasal (DRISCOLL, 2006). Existem cerca de 10 a 20 milhões de neurônios olfatórios, os quais se renovam a cada 30-40 dias (PATEL; PINTO, 2014).

O neurônio olfatório emite um dendrito não ramificado em direção à cavidade nasal. Cada dendrito possui cerca de 10 a 25 pequenos cílios não móveis, que ficam embebidos em muco. Nestes cílios estão localizados os receptores moleculares olfatórios (SALAZAR et al., 2019).

Os neurônios olfatórios são bipolares e seus axônios formam os nervos olfatórios – cerca de 15 a 20 em cada lado - que passam pela placa crivosa do osso etmoide e terminam no bulbo olfatório (LEBOUCQ et al., 2013). Os neurônios de segunda ordem da via olfatória são as células mitrais e tufoas. A sinapse ocorre dentro de estruturas histológicas especializadas chamadas glomérulos. Experimentos em animais evidenciaram que neurônios olfatórios que expressam o mesmo tipo de receptor estão distribuídos em áreas similares do epitélio olfatório (HOROWITZ et al., 2014) e projetam seus axônios para os mesmos glomérulos no bulbo olfatório (MOMBAERTS et al., 1996). Curiosamente, glomérulos específicos apresentam localização semelhante em indivíduos diferentes (ZAPIEC; MOMBAERTS, 2015). Este fato sugere que a informação olfatória é organizada em um mapa sensorial estereotipado no bulbo olfatório, onde existem cerca de 1.100 a 1.200 glomérulos (PINCHING; POWELL, 1971). Estes são delimitados por interneurônios periglomerulares e células gliais. As células periglomerulares junto com as células granulares são interneurônios que fazem o primeiro nível de modulação da informação olfatória, estabelecendo conexões entre as células mitrais e tufoas do mesmo glomérulo ou com glomérulos vizinhos. No bulbo olfatório, também chegam fibras noradrenérgicas do *locus coeruleus*, serotoninérgicas dos núcleos da rafe e colinérgicas do prosencéfalo basal, contudo, a função real dessas fibras é desconhecida (LENT, 2010). A **figura 1** abaixo ilustra a estrutura celular da mucosa olfatória e sistema olfatório periférico:

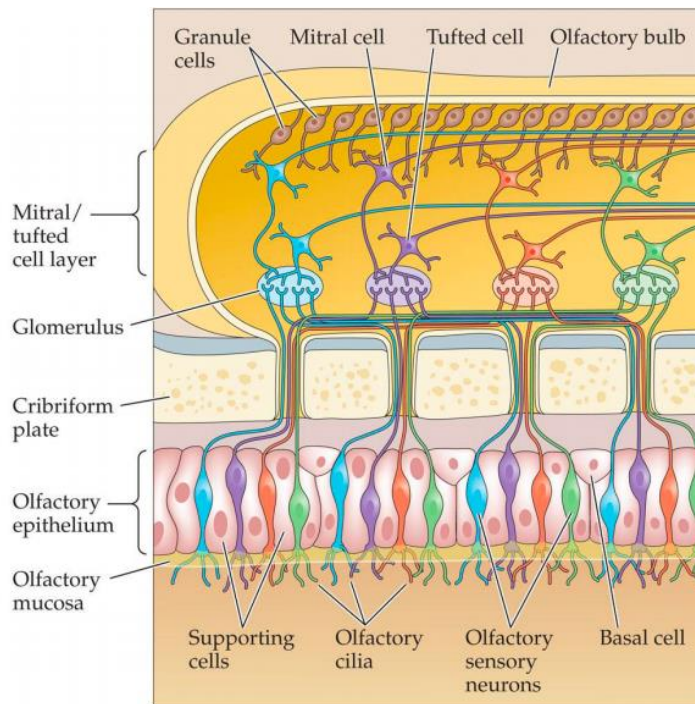


Figura 1. Mucosa olfatória e sistema olfatório periférico. (Retirado de *Sensation & Perception*, 4 ed, figura 14.3, Sinauer Associates, Inc. 2015)

O sistema olfatório periférico é composto pelo epitélio olfatório e nervos olfatórios, ao passo que o sistema olfatório central é chamado de rinencéfalo e é composto pelo bulbo olfatório e estruturas que recebem projeções das células mitrais e tufoas (SMITH; BHATNAGAR, 2019). Os axônios dessas células de cada bulbo olfatório coalescem para formar o trato olfatório de cada lado que transmitirá as informações do olfato de forma ipsilateral. À medida que seguem em direção posterior, os tratos olfatórios emitem ramos colaterais para o núcleo olfatório anterior (NOA) e, após, se dividem em 3 estrias: lateral, intermédia e medial. A estria lateral, que é a única significativa em cérebros humanos, tem como destino várias áreas no lobo frontal basal e lobo temporal medial, incluindo o córtex piriforme, o córtex amigdalóide anterior e córtex entorrinal rostral. Essas regiões corticais que recebem sinapses direto do bulbo olfatório são chamadas de córtex olfatório primário. Dessas regiões, fibras se projetam para o córtex orbito-frontal, ínsula, tálamo, hipotálamo, núcleos da base, hipocampo, giro para-hipocampal e giro do cíngulo. Essas áreas são chamadas coletivamente de córtex olfatório secundário

(ZHOU et al., 2019). Vide **figura 2**. O mapa sensorial altamente organizado que é encontrado no bulbo olfatório não parece ter correspondência nas estruturas corticais (GOTTFRIED, 2006).

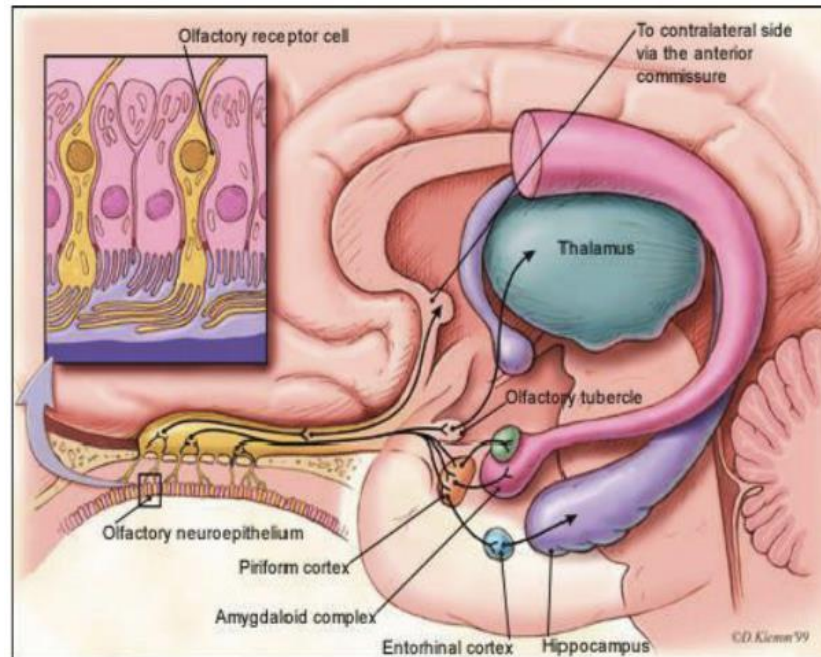


Figura 2 Córtex Olfatório. (Retirado de Bromley SM. *Smell and Taste disorders: a primary care approach*, Am Fam Physician. 2000)

O córtex piriforme é a maior estrutura do córtex olfatório e pode ser dividido anatômica e funcionalmente em piriforme anterior – que se acredita codificar a identificação do aroma - e posterior – que codificaria a qualidade do aroma (KADOHISA; WILSON, 2006).

O córtex órbitofrontal representa a principal área de projeção neocortical do córtex olfatório e recebe informação de todas as áreas olfatórias primárias e, por mecanismo de feedback, reenvia informação para estas. Além disso, é um importante receptor de informações advindas de áreas gustatórias, visuais, viscerais e talâmicas. Participa de variadas funções olfatórias complexas relacionadas à integração multimodal, processo de recompensa, aprendizado e comportamento (GOTTFRIED, 2006). O córtex órbitofrontal é associado com a discriminação, identificação e memória olfatória. Contudo, apenas o córtex



órbital frontal direito parece estar associado com a consciência da olfação (GOTTFRIED, 2010).

A ínsula anterior é considerada uma área cognitiva-avaliativa, que costuma estar bastante ativada em estudos de dupla tarefa envolvendo o olfato (SEUBERT et al., 2013).

A rede olfatória se relaciona com o processamento de memória consciente (GOTTFRIED et al., 2004) e há uma alta correlação entre o comprometimento olfatório e declínio da memória relacionada à idade (WILSON et al., 2007), sendo a hiposmia um fator de risco para o desenvolvimento de demência (HUMMEL et al., 2010b)(WANG et al., 2010).

A via que passa pelo córtex piriforme e que se comunica com o tálamo e com o lobo frontal seria responsável pela percepção consciente do olfato. A informação olfatória que segue pela via que passa pelo NOA, tubérculo olfatório, área entorrinal e complexo amigdalóide se projeta para o hipotálamo e o hipocampo, conectando o sistema olfatório com o sistema límbico. Esse circuito é responsável pelos comportamentos motivados por um impulso nem sempre consciente, como a fome (LENT, 2010).

É importante citar que uma vez que o sistema olfatório suporta não apenas a percepção olfatória, mas também funções não sensitivas, como emoções e homeostase – ex.: regulação neuroendócrina, resposta reprodutiva, alimentação - (SHIPLEY, 1974) a composição da rede olfatória por estruturas corticais e subcorticais amplamente distribuídas é consistente com a função heterogênea a qual ela serve (ARNOLD et al., 2020).

#### **2.4 Alterações do Olfato:**

A capacidade de perceber odores tende a declinar com o envelhecimento normal (ATTEMS; WALKER; JELLINGER, 2015). Em adultos a partir dos 20 anos, a prevalência de disfunção olfatória é de cerca de 20%, sendo maior em homens (MURPHY et al., 2002). Contudo, este número aumenta drasticamente para 75% em populações com mais de 80 anos (DOTY; SHAMAN; DANN, 1984). Essa alteração olfatória associada ao envelhecimento pode ser secundária à calcificação

da placa crivosa, com redução do tamanho de seus forames e/ou dano cumulativo aos receptores olfatórios com o passar do tempo (KALMEY; THEWISSEN; DLUZEN, 1998)(ATTEMS; WALKER; JELLINGER, 2015). Danos ao epitélio olfatório tanto por infecções viras quanto bacterianas assim como exposições a toxinas são as principais causas de perda olfatória. Outras causas de perda olfatória são trauma crânioencefálico e anosmia congênita (TEMMELE et al., 2002). Além disso, doenças psiquiátricas - como depressão (CROY; HUMMEL, 2017) e esquizofrenia (MOBERG et al., 1999) - assim como doenças neurológicas – como DP (ROSS et al., 2008) e doença de Alzheimer (MARINE; BORIANA, 2014) – também afetam o olfato. Por outro lado, toxinas relacionadas à poluição do ar, incluindo nanopartículas, podem entrar no sistema nervoso através do epitélio olfatório e induzir respostas inflamatórias e alterações patológicas semelhantes às encontradas na doença de Alzheimer e DP no bulbo olfatório e em outras regiões cerebrais do tronco encefálico e córtex pré-frontal (CALDERÓN-GARCIDUEÑAS et al., 2010)(LEVESQUE et al., 2011). Adicionalmente, essas alterações se associam à perda olfatória (CALDERÓN-GARCIDUEÑAS et al., 2010).

Alterações do olfato podem levar desde a perda completa (anosmia) até vários graus de diminuição do olfato (hiposmia) (GLEZER; MALNIC, 2019). O olfato pode estar comprometido de forma difusa ou a perda olfatória ser específica para alguns aromas (AMOORE, 1967). Mesmo em pessoas com olfato normal, pode haver uma diversidade na habilidade de perceber aromas específicos. Essa diversidade pode ser explicada por variações nos repertórios de receptores olfatórios entre diferentes indivíduos.

A perda olfatória está associada à redução do volume do bulbo olfatório independentemente de sua etiologia: pós-traumática (ROMBAUX et al., 2006b), pós-infecciosa (ROMBAUX et al., 2006a), pós-sinusopatia (ROMBAUX et al., 2008) ou por doenças neurodegenerativas como DP (WANG et al., 2011). Contudo, o grau de atrofia pode ser influenciado pela etiologia da alteração olfatória. Por exemplo, o volume do bulbo olfatório é menor quando a causa da hiposmia é traumática do que por sinusopatias (HUMMEL et al., 2015). Além disso, quanto maior o grau de perda olfatória, maior o grau de atrofia do bulbo olfatório (HAN et al., 2018a).

Além de alterações no bulbo olfatório, alterações de olfato podem estar associadas a mudanças nas substâncias branca e cinzenta cerebrais. Estudos que usam a técnica de morfometria baseada em voxel - um método que permite descobrir as diferenças regionais no volume de substância cinzenta na ressonância magnética (RM) - tem evidenciado redução da substância cinzenta nos córtices olfatórios primário e secundário em pacientes com perda olfatória por diferentes causas (YAO et al., 2018)(HAN et al., 2018b)(BABA et al., 2012). Contudo, as regiões da substância cinzenta que sofrem atrofia parecem ser determinadas pela etiologia da alteração olfatória. Dessa forma, na hiposmia traumática parece haver uma atrofia mais difusa de áreas que pertencem aos córtices olfatórios (HAN et al., 2018b), ao passo que na hiposmia por sinusopatias essa atrofia ocorre apenas em poucas áreas do córtex olfatório secundário (HAN et al., 2017). Estudos que usam a técnica de RM ponderada por difusão, que caracteriza a arquitetura das fibras da substância branca, têm sido utilizados para explorar as conexões cerebrais anatômicas. A anisotropia fracionada é um dos parâmetros de RM ponderada por difusão para descrever a direcionalidade da difusão das moléculas, e reflete a integridade axonal (JONES; KNÖSCHE; TURNER, 2013). Ela está reduzida quando há perda olfatória - por diferentes etiologias - em regiões relacionadas ao olfato (ERB et al., 2012)(IBARRETXE-BILBAO et al., 2010).

Danos à olfação podem levar a prejuízos ao prazer de comer, a perda de peso, comprometimento da sexualidade e comportamento afetivo, piorando a qualidade de vida (MIWA et al., 2001), além de expor ao risco de não detectar cheiros ameaçadores como o de fumaça, gás de cozinha e alimentos estragados (SANTOS et al., 2004). Um estudo que avaliou 1162 pessoas sem demência ou DP evidenciou aumento do risco cumulativo de morte em 4 anos em 36% naqueles com piores escores olfatórios, após correção para idade, gênero e escolaridade (WILSON; YU; BENNETT, 2011).

A relação entre hiposmia e o risco de desenvolver DP tem sido evidenciada em alguns estudos (BERENDSE et al., 2001)(SIDEROWF et al., 2005)(PONSEN et al., 2010).

Muitos transtornos do olfato parecem refletir danos ao sistema olfatório periférico. Contudo, em doenças neurodegenerativas, outros mecanismos centrais também podem contribuir para perda olfatória.

## **2.5 Formas de Avaliar o Olfato:**

### **2.5.1 Testes Psicofísicos do Olfato:**

De maneira geral, as pessoas não têm uma percepção boa sobre seu próprio olfato (LANDIS et al., 2003). Os primeiros testes clínicos da olfação surgiram na década de 80 (DOTY; SHAMAN; DANN, 1984). Existem testes eletrofisiológicos de olfato (potencial evocado olfatório) que não são práticos no dia-a-dia e adicionam muito pouco aos testes psicofísicos. Além disso, não são muito confiáveis já que a estimulação do nervo trigêmeo, responsável pela sensibilidade da cavidade nasal, poderia ser captada como estímulo olfativo. Os testes psicofísicos do olfato dependem da volição do paciente e incluem:

- 1) Testes de Identificação de Odores: trata-se do reconhecimento de odores já familiares a pessoas de uma dada cultura;
- 2) Testes de Limiar Olfatório: concentrações crescentes de um mesmo odor são apresentadas e o objetivo é determinar a menor concentração que o sujeito é capaz de perceber;
- 3) Testes de Discriminação de Odores: teste em que o sujeito testado deve escolher o odor diferente entre as opções;
- 4) Testes de Memória Olfativa: o objetivo é testar se há o reconhecimento de um odor previamente experimentado.

Os testes acima descritos geralmente são de resposta forçada, em que o paciente deve escolher uma dentre algumas alternativas. Os testes mais utilizados para testar o olfato são o *Sniffin Sticks Test* - SST (Burghart Messtechnik, Wedel, Germany) (HUMMEL et al., 1997) e o *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) (Sensonics Inc., Haddon Heights, New Jersey, USA) (DOTY; SHAMAN; DANN, 1984). Os escores de normalidade variam de acordo com a faixa etária (SHIP; WEIFFENBACH, 1993).

O UPSIT consiste em 40 odores e deve-se escolher um entre 4 descritores para cada aroma. Ele testa apenas identificação olfatória. Baseia-se em odores microencapsulados que são liberados após o paciente raspar uma superfície com ajuda de um objeto pontiagudo.

O SST é dividido em subtestes que avaliam limiar olfatório (L), discriminação (D) e identificação (I) de aromas. O teste completo leva cerca de 30 a 40 min para ser aplicado, mas cada subteste pode ser aplicado separadamente. De acordo com instruções do fabricante, o teste deve ser executado em ambiente bem ventilado e silencioso e o examinador deve usar luvas sem cheiro, as quais devem ser trocadas a cada sujeito examinado. Não se deve ingerir nada além de água 15 min antes do teste. O tempo de descanso entre cada subteste é de cerca de 3 min. Os aromas são apresentados em pontas de canetas, as quais devem ser destampadas imediatamente antes de serem apresentadas ao sujeito testado, e devem ser mantidas por 3 segundos, cerca de 2 cm em frente às duas narinas sem tocar a pele. O intervalo entre a apresentação das canetas é de aproximadamente 20 segundos. Durante os subtestes de L e D o paciente deve estar vendado para evitar que o mesmo faça associações com as cores das canetas. O teste do L olfatório consiste na apresentação randômica de 3 canetas, duas contendo apenas um solvente e a terceira contém uma diluição particular do *n-butanol* ou *phenyl ethyl alcohol*. O sujeito deve identificar qual é a caneta com o odor. Para o teste de D, 3 canetas - duas com o mesmo aroma e uma com um aroma diferente – são apresentadas e o sujeito deve identificar qual é a diferente. No teste de I deve-se identificar qual aroma está sendo apresentado. Os escores variam de 1-16 para o L e de 0-16 para D e I. A soma do resultado dos 3 subtestes resulta em um escore global da olfação, o *Threshold-Discrimination-Identification score* (TDI). Para esse escore, valores normativos estão disponíveis permitindo o diagnóstico de anosmia (TDI<16), hiposmia (TDI entre 16 e 31) e normosmia (TDI>31) (HUMMEL et al., 2007).

O teste I pode ser feito com 12 (SST-12) ou 16 canetas (SST-16), sendo que o SST-12 está contido no SST-16. Em 2001, Hummel et al. concluiu que entre os 16 aromas, 3 – “alho”, “solvente de tinta” e “maçã” - eram identificados em taxas

menores do que 55% enquanto todos os outros eram reconhecidos em taxas maiores que 70%. Além disso, o aroma “anis” também foi excluído por ser muito similar ao aroma “alcaçuz”. Assim, o teste de rastreio pode ser baseado em apenas 12 itens, considerando-se hiposmia grave quando o SST-12 for  $< 7$  e normosmia se o SST-12  $> 10$  (HUMMEL et al., 2001).

Como o reconhecimento de aromas sofre influências socioeconômicas e culturais, em alguns países há adaptações (KIM et al., 2018)(PARK et al., 2018)(OH et al., 2017)(PINKHARDT et al., 2019)(CHEN et al., 2012b)(GUDUCU et al., 2015)(ANTSOV et al., 2014)(SILVEIRA-MORIYAMA et al., 2009a)(FJAELDSTAD et al., 2015)(NEUMANN et al., 2012)(KONSTANTINIDIS et al., 2008). Além disso, é possível que condições do meio ambiente – como temperatura e umidade - possam ter alguma influência no grau de estimulação olfatória (TAKEDA et al., 2010). Soma-se a isso o fato de a capacidade de cheirar poder potencialmente alterar a percepção do odor. Essa capacidade pode estar reduzida na DP como consequência da disfunção motora (SOBEL et al., 2001).

Os testes olfatórios têm demonstrado capacidade de ajudar a distinguir pacientes com DP de controles com sensibilidade que varia de 61 (CASJENS et al., 2013) a 95% (KRISMER et al., 2017) e especificidade que varia de 66 (RODRÍGUEZ-VIOLANTE et al., 2014b) a 96% (BOESVELDT et al., 2009). A aplicação do SST completo parece ser melhor para este intuito, seguido do teste de identificação (KRISMER et al., 2017)(BOESVELDT et al., 2009). Uma revisão sistemática evidenciou que as sensibilidades do teste de identificação do SST e do UPSIT são similares para diferenciar pacientes de controles, contudo, a especificidade da identificação do SST parece ser um pouco melhor (NIELSEN et al., 2018). Se a habilidade de diferenciar pacientes de controles normais é mantida com a versão reduzida dos testes olfatórios, ainda é controverso pelo limitado número de estudos (NIELSEN et al., 2018). Um fato importante é que testes olfatórios são melhores do que qualquer teste motor clínico (BOHNEN et al., 2008a) ou, até mesmo, melhores do que exames com radiomarcadores do transportador de dopamina em diferenciar pacientes com DP de controles (DEEB et al., 2010). Contudo, a especificidade é reduzida.

Os testes olfatórios também demonstram capacidade de distinguir DP de parkinsonismos atípicos e tremor essencial com sensibilidades que variam de 75 a 92% e especificidades que variam de 70 a 85% (WENNING et al., 1995)(KRISMER et al., 2017)(MAHLKNECHT et al., 2016)(WOLZ et al., 2014)(BUSSE et al., 2012).

### **2.5.2 Olfatômetros**

Olfatômetros são dispositivos construídos para apresentar um estímulo olfatório de maneira padronizada, controlada por um computador, com um início e fim predeterminado de um fluxo de ar contendo uma concentração e diluição específicas do odor. Eventualmente, pode-se também controlar umidade e temperatura. Costumam ser utilizados em estudos de RMf com paradigma olfatório (AL AÏN; FRASNELLI, 2017).

### **2.5.3 Ressonância Magnética Funcional**

A RM é um método de diagnóstico por imagem bem estabelecido e bastante utilizado na prática clínica devido a sua alta capacidade de diferenciar tecidos em alta definição, tendo a vantagem de não utilizar radiação ionizante (MASON et al., 2001).

A RMf é uma técnica semelhante à RM e amplamente utilizada atualmente, diferindo da RM devido a particularidade de trazer informações relativas às funções cerebrais. A RMf baseia-se no chamado efeito *BOLD*, do inglês *Blood Oxygenation Level Dependent effect*. Esse método toma como princípio o nível de oxigenação do sangue. Fundamenta-se no fato de que nas áreas com maior atividade neuronal há um aumento na demanda por glicose e oxigênio. Para suprir a necessidade desses substratos básicos, ocorre uma elevação do nível de perfusão local, ou seja, um aumento localizado da atividade neuronal leva a um aumento local no volume e no fluxo de sangue. Essas alterações fisiológicas associadas à atividade cerebral acabam sendo fundamentais para a RMf em razão das propriedades magnéticas da hemoglobina, componente do sangue responsável pelo transporte e difusão de oxigênio em nível celular (COVOLAN; SANTOS; CENDES, 2004). A implicação prática é que o efeito *BOLD* pode ser usado para detectar indiretamente o aumento

na atividade neuronal (AMARO; YAMASHITA, 2001). A análise das imagens é baseada em voxels, que são unidades de volume tridimensional.

O cérebro humano é organizado em redes funcionais para o processamento sensitivo, cognitivo e motor. Essas redes são intrínsecas, sendo detectáveis mesmo na ausência de estímulos ou tarefas. Por outro lado, redes extrínsecas são detectadas quando há um estímulo sensitivo, cognitivo ou tarefa motora. Todavia, ao contrário do que se possa imaginar, o metabolismo cerebral é apenas minimamente alterado pela performance de tarefas mentalmente demandantes (RAICHLE, 2006). A implicação que esta observação traz é de que a atividade cerebral no repouso utiliza uma substancial quantidade de energia, sinalizando ser de grande importância para a função cerebral normal (SEITZMAN et al., 2019).

Redes de conectividade intrínseca são áreas cerebrais que demonstram atividade sincrônica e são conhecidas como *resting state networks* (RSNs) e a topografia dessas redes corresponde às respostas elicitadas por uma variedade de tarefas sensitivas, cognitivas e motoras (SMITH et al., 2009)(YEO et al., 2011). A atividade intrínseca persiste de forma modificada durante o sono (TAGLIAZUCCHI; LAUFS, 2014) e sob certo tipos de sedação (VINCENT et al., 2007)(MHUIRCHEARTAIGH et al., 2010). Algumas partes do cérebro podem pertencer a múltiplas RSNs, embora de forma desigual (BECKMANN et al., 2005).

Há algumas RSNs bem definidas no cérebro humano. A seguir, alguns exemplos destas redes:

- 1) *Default Mode Network* (DMN) compreende o córtex do cíngulo posterior, córtex pré-frontal medial e córtex parietal lateral. É acionado quando o indivíduo está em repouso e desativado ao executar uma tarefa. Está relacionado à introspecção, divagação da mente, processamento emocional (SMITHA et al., 2017).
- 2) A rede do precuneus consiste no precuneus, córtex do cíngulo medial, lobo parietal inferoposterior e giro angular dorsal e tem sido principalmente associada a funções de memória e detecção de novidades. A rede do precuneus tem alto grau de sobreposição com o DMN e sua existência como uma rede separada ainda é discutível (CHEN et al., 2017).



3) A rede somatomotora envolve o córtex motor primário e somatossensorial mais a área motora suplementar e, como se supõe, está ativada durante tarefas motoras (SEITZMAN et al., 2019).

4) A rede frontoparietal é um conjunto de áreas cerebrais no córtex prefrontal dorsolateral, o lobo parietal inferior, o meio do giro temporal médio e a região prefrontal dorsomedial, anterior e superior ao córtex do cíngulo anterior. Essa rede está associada a processos executivos ou controle cognitivo, sendo particularmente ativada quando o controle adaptativo rápido é necessário durante uma tarefa. Além disso, essa rede atua como intermediária entre outras RSNs, coordenando suas interações de maneira flexível (SEITZMAN et al., 2019).

5) A Rede de Atenção Dorsal é composta dos giros adjacentes ao sulco intraparietal, córtex próximo aos giros temporal médio e superior e campos oculares frontais e suplementares (giro frontal médio). Essa rede facilita a atenção sustentada, modulando a atividade em regiões do cérebro relacionadas e não relacionadas à tarefa. Tem uma correlação negativa com o DMN (SEITZMAN et al., 2019). Algumas vezes esta rede é agrupada com a rede frontoparietal e chamada de rede tarefa-positiva (FOX et al., 2005).

6) A rede da linguagem, também conhecida como rede de atenção ventral, não apenas engloba as clássicas áreas da linguagem (Broca e Wernicke), mas também se estende para o restante do *operculum* não ocupado pela área de Broca, ampla porção do lobo temporal, córtex prefrontal dorsomedial, sulco intraparietal / giro frontal médio e regiões correspondentes no hemisfério direito. Está envolvida em funções de linguagem e também de atenção ao estímulo que leva a respostas automáticas rápidas (SEITZMAN et al., 2019).

7) A rede *Salience* é composta da ínsula anteroinferior e dos aspectos mais anteriores do córtex do cíngulo anterior. Está envolvida com a manutenção da vigília assim como na resposta a estímulos salientes (SEITZMAN et al., 2019).

A RMf em *resting state* (RS-fMRI) é uma técnica de neuroimagem capaz de identificar as redes intrínsecas, as quais reproduzem topograficamente as redes extrínsecas. Durante o repouso, flutuações no nível de sangue/oxigênio numa baixa

faixa de frequência específica (0.01 – 0.08 Hz) considera-se ser relacionada com atividade neuronal espontânea (CORDES et al., 2001).

A análise de RS-fMRI pode ser feita com base na conectividade funcional em *seed*, quando conhece-se *a priori* regiões cerebrais de interesse, que podem ser utilizadas para encontrar correlações de atividade neural. O curso de tempo da atividade neural da região selecionada (*seed*) é utilizada para identificar correlações com áreas cerebrais à distância que correspondem à rede intrínseca estendida, ao passo que a conectividade funcional próxima é considerada parte da rede nuclear (TOBIA; YANG; KARUNANAYAKA, 2016). Para examinar padrões de conectividade de todo o cérebro, um método livre de modelo permite a exploração de padrões de conectividade sem a necessidade de definir uma região de interesse *a priori* (HEUVEL; POL, 2010). Vários métodos livres de modelo foram desenvolvidos e um dos mais utilizados é o *independent component analysis* (ICA), que tem mostrado um alto nível de consistência (DAMOISEAUX et al., 2006). Diferentemente da análise por *seed* - que evidencia a conectividade entre a região de interesse e todos os voxels do tecido cerebral - a ICA investiga a interação de múltiplos voxels simultaneamente, revelando distintas redes neurais (SMITHA et al., 2017). Diversas áreas cerebrais emitem sinais diferentes ao longo do tempo. A ICA se utiliza de um algoritmo matemático para identificar essas fontes ocultas independentes, purificando o sinal de eventuais artefatos (ruídos). Regiões que emitem o mesmo sinal e estão espacialmente separadas configuram uma rede. Os métodos de análise baseados em *seed* e ICA têm, geralmente, um alto grau de correlação, mostrando resultados semelhantes (HEUVEL; POL, 2010). Da mesma forma, a análise de homogeneidade regional (ReHo) é um método de RS-fMRI que detecta a similaridade temporal entre voxels vizinhos, mas de forma diferente da ICA, que detecta similaridade de voxels espacialmente independentes (ZANG et al., 2004).

As vantagens da RS-fMRI sobre a RMf com paradigma olfatório são o fato de ter uma boa relação entre sinal e ruído, requerer colaboração mínima do paciente e evitar potenciais confundidores relacionados a tarefas cognitivas e diferentes paradigmas de estímulo (FOX; GREICIUS, 2010).

## 2.6 Estudos de RMf e olfação:

Durante o repouso, há conectividade funcional entre o córtex piriforme e o córtex orbitofrontal com tálamo, córtex prefrontal medial, núcleo caudado, núcleo accumbens, giro para-hipocampal e hipocampo (TOBIA; YANG; KARUNANAYAKA, 2016). Estudos de RMf evidenciam que pessoas com perda olfatória, comparadas à normais, após estímulo olfatório, apresentam uma diminuição da ativação de áreas cerebrais associadas à olfação, incluindo córtex piriforme, amígdala, córtex orbitofrontal, ínsula e córtex do cíngulo anterior (LEVY et al., 1998)(LEVY et al., 1999)(PELLEGRINO et al., 2016). Essa mesma atenuação da resposta ao estímulo olfatório também é vista em pacientes com DP (HUMMEL et al., 2010b)(TAKEDA et al., 2010).

O córtex olfatório é ativado não apenas quando há o estímulo olfatório em si, mas também quando se imaginam aromas (BENSAFI; SOBEL; KHAN, 2007), quando é criada expectativa de sentir algum cheiro (ZELANO; MOHANTY; GOTTFRIED, 2011), quando são ditas palavras associadas a cheiros (ARSHAMIAN et al., 2013), ou até mesmo durante o ato de inspirar com força (cheirar) quando não há nenhum odor (SOBEL et al., 1998a). Esses achados demonstram que a percepção olfatória é modulada por processamento cognitivo, como a semântica, o que é conhecido como modulação “*top-down*” (ROLLS, 2011).

Estudo com sujeitos com perda olfatória evidenciam uma menor ativação do hipocampo e ínsula durante a imaginação de um odor quando comparados a controles. Contudo, outras regiões cerebrais ligadas à memória de trabalho e a recuperação de informações olfatórias autobiográficas, como o córtex prefrontal dorsolateral, cerebelo e precuneus, apresentam uma maior ativação. Essa ativação se correlaciona com o tempo de perda olfatória. Este fato sugere a necessidade de sistemas cognitivos relacionados com memória e atenção, de forma compensatória, para a criação de imagens olfatórias em pacientes com hiposmia (FLOHR et al., 2014). Achados semelhantes foram encontrados em pacientes com perda olfatória adquirida que durante testes com palavras com forte associação olfatória apresentavam ativação de áreas relacionadas à recuperação do conhecimento e processamento olfatório – giro frontal inferior, córtex da ínsula e giro angular bilateral

(HAN et al., 2020). Contudo, o impacto na modulação olfatória em “*top-down*” não parece ser o mesmo dependendo se a perda olfatória é congênita ou adquirida e/ou se a etiologia da perda olfatória é periférica ou central (HAN et al., 2019).

De forma geral a disfunção olfatória está relacionada a uma ampla redução da conectividade funcional em redes olfatórias e não olfatórias (KOLLNDORFER et al., 2015)(REICHERT et al., 2018).

Estudo recente de conectoma que procurou melhor discriminar o sistema olfatório humano encontrou que, além de ser uma rede amplamente distribuída em regiões corticais e subcorticais, apresenta características de modularidade. Foram individualizados três subsistemas envolvidos no circuito olfatório com especificidades funcionais: 1) a sub-rede sensitiva que compreende o piriforme anterior e posterior, ínsula e parte do tálamo e está envolvida no processamento sensitivo olfatório básico; 2) a sub-rede límbica que compreende a amígdala, o hipocampo anterior e posterior, córtex entorrinal, hipotálamo, tubérculo olfatório, núcleo accumbens e partes do córtex orbitofrontal, que está relacionada com emoções e homeostase e 3) sub-rede frontal, que envolve partes do córtex orbitofrontal e ínsula anterior e está envolvida com processos integrativos de mais alto nível. Essas redes estão integradas por duas estruturas chaves, que são a amígdala e ínsula anterior devido as suas fortes conexões com estruturas temporais e frontais (ARNOLD et al., 2020). Além disso, essas estruturas são reconhecidas como centros integradores de sistemas neuronais de larga-escala (GOGOLLA, 2017)(BICKART; DICKERSON; BARRETT, 2014). Assim sendo, a rede olfatória está bem localizada para elicitar um alto nível de integração.

## **2.7 Olfato na DP**

A disfunção olfatória associada à DP foi descrita pela primeira vez em 1975, quando foi verificado que o limiar olfatório de pacientes com DP era mais alto (DOTY; DEEMS; STELLAR, 1988).

É interessante salientar que perda olfatória e DP dividem alguns fatores de risco em comum, incluindo idade (DOTY et al., 1984)(DRIVER et al., 2009) , trauma cranioencefálico (DOTY et al., 1997)(NOYCE et al., 2012), exposição à

nanopartículas (CALDERÓN-GARCIDUEÑAS et al., 2010)(MOHAMMADIPOUR; HAGHIR; EBRAHIMZADEH BIDESKAN, 2020), vírus (WANG; KWON; JANG, 2007)(BRUNDIN; NATH; BECKHAM, 2020), metais iônicos (GOBBA, 2006)(BJORKLUND et al., 2018) e pesticidas (GENTER et al., 1996)(NOYCE et al., 2012).

Dentre os sintomas não-motores da DP, as queixas referentes a olfato/paladar e visão são as mais frequentes (CHAUDHURI et al., 2006) e a hiposmia é mais prevalente do que qualquer sintoma motor, atingindo cerca de 90% dos pacientes (DEEB et al., 2010). Além disso, pode ocorrer anos antes das primeiras manifestações motoras, na fase prodrômica (DOTY, 2012). Contudo, cerca de 70% dos pacientes com alteração do olfato não tem consciência deste fato (DOTY; DEEMS; STELLAR, 1988). Assim, testes olfatórios podem ser de extrema valia no processo diagnóstico da DP. Estudos sugerem que o olfato é pouco acometido nos parkinsonismos atípicos como AMS, SCB e PSP (MÜLLER et al., 2002) e não é acometido no tremor essencial (SHAH et al., 2008).

Como os testes olfatórios tem uma especificidade > 80% em diferenciar a DP de outros parkinsonismos na maioria dos estudos, podem ser utilizados como ferramenta diagnóstica auxiliar (POSTUMA et al., 2015).

É importante salientar que o olfato em formas monogênicas da DP foi relativamente pouco estudado, mas, aparentemente, na maioria das mutações – incluindo a do gene da *leucine-rich repeat protein kinase 2* – o olfato sofre alterações semelhantes às encontradas na DP esporádica. Exceções a isso seriam encontradas nas mutações dos genes da parkina (PARK 2) e PINK 1 (PARK 6 (DOTY, 2012).

Na DP geralmente a hiposmia é bilateral (DOTY et al., 1992) e grave (DOTY; DEEMS; STELLAR, 1988). A influência do gênero no olfato de pacientes com DP é controversa com alguns estudos evidenciando melhor olfação em mulheres (SILVEIRA-MORIYAMA et al., 2008)(RODRÍGUEZ-VIOLANTE et al., 2014a)(PICILLO et al., 2014)(SANTIN et al., 2010)(BOESVELDT et al., 2008) e outros estudos não confirmando este achado (SHAH et al., 2008)(CASJENS et al., 2013)(RODRÍGUEZ-VIOLANTE et al., 2014b)(WOLZ et al., 2014)(SILVEIRA-

MORIYAMA et al., 2009a)(CHEN et al., 2012b). De forma semelhante, a maioria dos estudos evidencia que o aumento da idade é fator preditor independente de perda olfatória (CASJENS et al., 2013)(RODRÍGUEZ-VIOLANTE et al., 2014b)(SILVEIRA-MORIYAMA et al., 2008)(RODRÍGUEZ-VIOLANTE et al., 2014a)(PICILLO et al., 2014)(SANTIN et al., 2010)(BOESVELDT et al., 2008)(WOLZ et al., 2014)(BUSSE et al., 2012)(RODRÍGUEZ-VIOLANTE et al., 2011)(YU; WU, 2014) e poucos outros estudos não documentam este fato (SILVEIRA-MORIYAMA et al., 2009a)(CHEN et al., 2012b). De qualquer forma, não parece haver benefício em estabelecer pontos de corte diferentes por idade para aumentar a sensibilidade / especificidade do teste (SILVEIRA-MORIYAMA et al., 2008)(SILVEIRA-MORIYAMA et al., 2009b) (RODRÍGUEZ-VIOLANTE et al., 2011). Outro tema controverso é se a alteração olfatória seria marcador de progressão de doença. Há evidência de que tanto Hoehn & Yahr - uma escala de gravidade da DP - quanto a duração da doença predizem perda olfatória (CASJENS et al., 2013)(RODRÍGUEZ-VIOLANTE et al., 2011). Além disso, estudos com radiomarcadores do transportador de dopamina evidenciaram uma correlação entre a redução deste marcador e disfunção olfatória em pacientes com DP inicial (SIDEROWF et al., 2005). Por outro lado, há estudos que não encontram influência nem da gravidade (IZAWA et al., 2012)(PICILLO et al., 2014)(BOESVELDT et al., 2008)(BUSSE et al., 2012)(CHEN et al., 2012a) nem da duração da doença (MAHLKNECHT et al., 2016)(BOHNEN et al., 2007)(CHEN et al., 2012b) na perda olfatória. Um estudo evidenciou que apenas a capacidade de discriminar odores é afetada com o aumento da duração da doença, ao passo que a capacidade de identificação de aromas não seria afetada (BOESVELDT et al., 2008). A disfunção olfatória na DP não responde a levodopa e nem a agonistas dopaminérgicos (DOTY et al., 1992). Contudo, um estudo evidenciou que pacientes com DP, com menos de oito anos de doença, tratados com rasagilina tiveram melhor desempenho no teste de discriminação olfatória em relação a pacientes não tratados com esta medicação. Esse achado não foi evidenciado naqueles com maior tempo de doença (HAEHNER et al., 2015). Além disso, pacientes submetidos à estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico têm melhora da performance olfatória (CURY et al.,

2018). Outra controvérsia é se a perda olfatória da DP seria seletiva para alguns aromas específicos, o que é apontado por alguns estudos (BOHNEN et al., 2007)(BOHNEN et al., 2008b), mas não confirmado por outros (HÄHNER et al., 2013)(GEORGIOPOULOS et al., 2019).

Alguns estudos têm demonstrado que a diminuição do olfato em pacientes com DP não apenas se correlaciona com o desenvolvimento de alterações cognitivas, como é um fator de risco independente para o desenvolvimento de demência (HUMMEL et al., 2010b)(BABA et al., 2012)(FULLARD et al., 2016)(CAMARGO et al., 2018). Um estudo com *positron emission tomography - <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose* em pacientes com DP não demenciados correlacionou o hipometabolismo cerebral de várias áreas, incluindo a amígdala e córtex piriforme, com a performance olfatória e cognitiva (BABA et al., 2011). Além disso, há evidências de associação entre desnervação colinérgica do hipocampo, amígdala e neocórtex e hiposmia tanto em pacientes com DP quanto em pacientes com doença de Alzheimer (BOHNEN et al., 2010)(SHINOTOH et al., 2000).

Além da associação com alterações cognitivas, a perda olfatória também está relacionada com outras características não motoras como transtorno comportamental do sono REM, distúrbios gastrointestinais e cardiovasculares mais do que com características motoras, que são mediadas pelo sistema nigroestriatal (DOTY, 2012)(LEE et al., 2006)(STIASNY-KOLSTER et al., 2005).

Existem alguns possíveis mecanismos que podem contribuir para a perda olfatória na DP como, por exemplo, o depósito precoce de corpúsculos de Lewy no bulbo olfatório e, em estágios mais avançados, no córtex olfatório e estruturas límbicas, que são importantes para a interpretação do estímulo (BEACH et al., 2009).

As principais hipóteses fisiopatológicas da hiposmia na DP seriam:

1) Segundo a teoria de Braak, na DP há uma progressão caudo-cranial de patologia de Corpúsculos de Lewy, com envolvimento precoce do bulbo olfatório e NOA. Se por um lado não parece haver mais sinucleína na mucosa olfatória de pacientes com DP do que em controles normais em estudos patológicos (DUDA et al., 1999), por outro, o depósito de alfasinucleína no bulbo olfatório de pacientes com DP

neuropatologicamente confirmada tem alta sensibilidade (95%) e especificidade (91%) em diferencia-los de controles idosos sem esta doença (BEACH et al., 2009). Numa fase mais tardia, o envolvimento do córtex olfatório e estruturas límbicas poderiam também contribuir para a hiposmia. Contudo, em estudo de autópsia, apenas metade dos encéfalos mostravam correspondência com a teoria de Braak. A maioria dos que não se enquadravam nesta teoria apresentavam sinucleinopatia predominante na amígdala (ZACCAI et al., 2008). Além disso, a patologia no bulbo olfatório parece se correlacionar com a da amígdala, sendo que 98% dos encéfalos que apresentam corpúsculos de Lewy no bulbo olfatório, também os apresentam na amígdala (SENGOKU et al., 2008).

2) Patologia relacionada a *tau*: embora o marco patológico da DP seja a presença de alfasinucléina, a presença de *tau*, na forma de emaranhados neurofibrilares, é comum. Esta proteína tem por função estabilizar os microtúbulos intracelulares e sua hiperfosforilação está associada a presença destes emaranhados. A colocalização de tau e alfasinucléina é maior do que poderia ocorrer por puro acaso na DP (ISHIZAWA et al., 2003), assim como em patologias que notavelmente afetam o olfato, como doença de Alzheimer e demência por corpúsculos de Lewy. Outro achado interessante é o de que as formas “patologicamente puras” de doença de Alzheimer apresentam pouca disfunção olfatória e, quando há disfunção olfatória associada, geralmente há corpúsculos de Lewy presentes na patologia (MCSHANE et al., 2001).

3) A hiposmia também tem sido relacionada à denervação nigroestriatal nos estágios precoces da DP (SIDEROWF et al., 2005), embora *déficits* colinérgicos no córtex límbico também possam contribuir tardiamente (BOHNEN et al., 2010).

4) A partir da evidência do aumento do número de neurônios dopaminérgicos no bulbo olfatório dos pacientes com DP (HUISMAN; UYLINGS; HOOGLAND, 2004), houve a hipótese de que o aumento da dopamina nesta região poderia ser a responsável pela hiposmia. Esse neurotransmissor inibiria a transmissão olfatória entre receptores neurais e células mitraes no bulbo olfatório. Contudo, o mesmo grupo, em 2008, evidenciou que o grupo controle de homens tinha o mesmo número



de neurônios dopaminérgicos que os pacientes homens e mulheres com DP (HUISMAN; UYLINGS; HOOGLAND, 2008).

Um estudo histopatológico de bulbos olfatórios de pacientes com DP e normais evidenciou uma redução pela metade no volume global dos glomérulos nos pacientes, bem como uma alteração da distribuição espacial destes glomérulos. Enquanto em indivíduos normais há uma predominância dos glomérulos nas região ventral do bulbo, nos pacientes com DP há uma distribuição mais simétrica entre as metades ventral e dorsal desta estrutura, sinalizando uma maior perda dos glomérulos ventralmente. Interessantemente, também foi demonstrado que a perda glomerular se correlaciona com os níveis de alfa-sinucleína no bulbo olfatório (ZAPIEC et al., 2017). A ideia de que há modificações no bulbo olfatório de pacientes com DP foi corroborada por estudo que evidenciou atrofia desta estrutura através de RM em pacientes com DP com alteração olfatória (WANG et al., 2011). Porém este achado não foi confirmado por outros dois estudos que também utilizaram RM para estimar o volume do bulbo olfatório (HUMMEL et al., 2010a)(PASCHEN et al., 2015).

Além de alterações no bulbo olfatório, pacientes com alteração do olfato secundária à DP também apresentam atrofia de substância cinzenta em regiões cerebrais associadas à olfação (BABA et al., 2012)(SU et al., 2015)(CAMPABADAL et al., 2017). Um estudo que comparou 15 pacientes com DP e hiposmia grave com 15 pacientes com DP sem alteração do olfato ou hiposmia leve e 15 controles, utilizando morfometria baseada em voxel, evidenciou que apenas o grupo de pacientes com hiposmia grave tinha redução da substância cinzenta no cuneus bilateral, precuneus, área visual associativa direita, giros temporal (medial e superior), frontal (superior, medial e inferior) e precentral. Por outro lado, ambos os grupos de pacientes evidenciaram um aumento do volume de substância cinzenta na ínsula posterior, sendo que isso ocorreu numa menor área no grupo com alteração mais grave do olfato (YONEYAMA et al., 2018). Além disso, pacientes com hiposmia associada à DP apresentam diminuição da anisotropia fracionada em áreas adjacentes ao giro reto e ao córtex olfatório primário e isso se correlaciona

com a performance em testes de olfato (IBARRETXE-BILBAO et al., 2010)(SOBHANI et al., 2019).

## **2.8 Estudos de RMf e olfação na DP:**

Estudo que submeteu 12 pacientes com DP leve a moderada que tinham hiposmia e 16 controles a RMf com paradigma olfatório (aroma de rosa) evidenciou que ambos os grupos tiveram ativação de regiões cerebrais que são relevantes para o processo da olfação (amígdala, córtex orbitofrontal lateral, *striatum*, tálamo, mesencéfalo e formação hipocampal). Contudo, em pacientes com DP a ativação da amígdala e hipocampo ocorreu apenas no hemisfério esquerdo, ao passo que essa ativação foi bilateral em controles. Além dessa ativação assimétrica entre os hemisférios cerebrais de pacientes, a ativação era diferente dependendo da narina estimulada, com a estimulação à esquerda levando a maior atividade neuronal em ambos os grupos, mas isso era ainda mais evidente nos pacientes com DP. Os autores deste estudo teorizam que essa redução de ativação de algumas áreas cerebrais em pacientes poderia estar associada a mudanças corticais decorrentes do processo neuropatológico em estágios iniciais da doença que envolve regiões olfatórias primárias, incluindo o NOA e o bulbo olfatório (WESTERMANN et al., 2008). Além disso, há evidência de importante perda celular na amígdala, a qual está acompanhada de alta densidade de corpúsculos e neuritos de Lewy em pacientes com DP (HARDING et al., 2002). Nos pacientes com DP, há aumento de atividade bilateralmente no giro frontal inferior e giro do cíngulo anterior bem como no *striatum* dorsal esquerdo e ventral direito. Isso parece ser um mecanismo compensatório mediado por áreas cerebrais não afetadas pelo déficit dopaminérgico nigroestriatal (WESTERMANN et al., 2008).

Contudo, em estudo que avaliou 16 pacientes com DP em fase inicial – em média com cerca de 6 anos de doença e Hoehn & Yahr entre I e II - e 16 controles através de RMf com paradigma olfatório (banana, abacaxi e lavanda) evidenciou uma profunda hiperativação dos córtices piriforme e orbitofrontal no grupo dos pacientes. Os autores hipotetizam que em fases iniciais da doença poderia haver uma hiperativação de áreas que são centrais no processamento do olfato - talvez

por uma desinibição secundária à degeneração dopaminérgica e/ou por compensação - e que, em fases mais avançadas da doença, essas áreas ficariam hipoativas. Além disso, os córtices piriforme e orbitofrontal perderam a seletividade de ativação apenas durante o estímulo olfatório, passando a se ativarem também durante as fases do protocolo onde não havia a liberação de um odor, embora que de uma forma reduzida em comparação com a fase de estímulo olfatório, o que sugere a manutenção de um certo nível de seletividade especialmente do córtex piriforme. Contudo, estruturas secundárias no processamento do olfato, como amígdala, hipocampo e orbitofrontal perderam completamente a seletividade. Isso indica uma falha na tentativa de compensar a perda olfatória. Este estudo encontrou resultados semelhantes a outros trabalhos em relação à redução do recrutamento de estruturas do hemisfério cerebral direito relacionadas à olfação em pacientes com DP (MOESSNANG et al., 2011).

Outro estudo que avaliou 9 pacientes com DP e 7 controles com RMf com estimulação olfatória com odor de pêra evidenciou que ambos os grupos tiveram as mesmas áreas cerebrais ativadas, porém nos pacientes esta ativação foi menor no giro frontal medial direito, lobo temporal bilateral, giro lingual, giro occipital medial, corpo do núcleo caudado direito e tonsila cerebelar direita (TAKEDA et al., 2010).

Foi avaliado se o tipo de aroma – agradável (rosa) ou desagradável (ovo podre) - poderia influenciar no padrão de ativação encefálica de 8 pacientes com DP e 13 controles. Os pacientes apresentaram uma tendência a classificar o estímulo olfatório como menos intenso e mais agradável do que os controles. Houve uma menor ativação da amígdala e tálamo à direita em pacientes em relação aos controles para os dois tipos de odores. Por outro lado, com o estímulo agradável, houve uma maior ativação do *striatum* ventral e áreas prefrontais laterais em pacientes e controles, sendo que, em pacientes, houve uma ativação significativamente maior no giro frontal inferior esquerdo. Contudo, com o estímulo desagradável, houve hipoativação do *striatum* ventral em pacientes (mas não em controles) e não houve o aumento de atividade do giro frontal inferior esquerdo. Neste estudo foi teorizado que reduções na intensidade da percepção podem ser refletidas em redução da ativação de estruturas do córtex olfatório primário (ex.:

amígdala) ao passo que diferenças na percepção de um odor como agradável ou não podem ser atribuídas a mudanças de ativação do *striatum* ventral e áreas prefrontais esquerdas (HUMMEL et al., 2010b).

Um estudo que avaliou a homogeneidade regional - que se trata de uma medida que avalia a similaridade ou sincronização entre séries de tempo de um determinado voxel e seus vizinhos – evidenciou aumento da homogeneidade regional em córtex do cíngulo anterior e posterior no grupo de pacientes com DP e hiposmia em relação a controles. Quanto à conectividade funcional, os pacientes com DP e hiposmia tem hipoativação não só em áreas tradicionais do olfato, mas também em regiões do córtex límbico / paralímbico e amígdala e em regiões menos tradicionalmente associadas à olfação como o giro reto e polo temporal superior. O intrigante é que nesta análise o córtex do cíngulo esquerdo mostra hiperativação da conexão com o lobo parietal inferior - que está ligado a integração de vários estímulos sensitivos – e mostra hipoativação da conexão com o córtex límbico bilateral. Acredita-se que a hiperativação seja compensatória (SU et al., 2015).

Em um estudo de conectividade funcional utilizando três regiões da amígdala como *seed* que comparou pacientes com DP com hiposmia grave, pacientes com DP e hiposmia leve e controles (15 indivíduos em cada grupo) houve uma redução da conectividade funcional generalizada no grupo com hiposmia grave. Isso também ocorre, mas de forma espacialmente mais restrita no grupo de pacientes com hiposmia leve. Em comparação com os pacientes com hiposmia leve, apenas a conectividade da amígdala centromedial direita com o córtex prefrontal dorsolateral e córtex parietal foi significativamente menor no grupo com hiposmia grave. Esse achado sugere que os danos à conectividade funcional são similares entre estes dois grupos. Neste estudo também foi observada a correlação direta da conectividade funcional de várias áreas cerebrais com a performance olfatória de todos os participantes. O lobo parietal inferior e os giros lingual, fusiforme e temporal medial e superior se correlacionaram também com o desempenho cognitivo (YONEYAMA et al., 2018).

Um trabalho com análise de ICA comparando 20 pacientes com DP e 20 controles isolou dois componentes que tiveram menor recrutamento em pacientes:

1 componente olfatório (que incluía o córtex piriforme posterior, a ínsula e o tálamo bilateralmente, assim como o córtex orbitofrontal direito) e 1 componente cerebelar (partes posteriores e laterais do cerebelo bilateral)(GEORGIOPOULOS et al., 2019). A ativação cerebelar devida a estimulação olfatória (SOBEL et al., 1998b)(ZATORRE; JONES-GOTMAN; ROUBY, 2000), assim como hiposmia associada a doenças com lesão cerebelar já foram descritas (ABELE et al., 2003)(CONNELLY et al., 2003). O cerebelo está envolvido no controle do cheirar e também no processamento olfatório de alta ordem (MAINLAND; SOBEL, 2006). Pacientes com DP têm comprometimento tanto da capacidade de cheirar como do processamento olfatório (SOBEL et al., 2001).

As alterações de conectividade funcional em pacientes com DP e hiposmia vão além das áreas cerebrais tradicionalmente relacionadas ao olfato. Áreas cerebrais relacionadas à cognição, como o córtex do cíngulo posterior e núcleo caudado, apresentam alterações da conectividade funcional em *resting state* em indivíduos com DP sem déficit cognitivo e virgens de tratamento. Essas alterações se correlacionam diretamente com performance em testes olfatórios no caso da conectividade do córtex do cíngulo posterior ou indiretamente no caso do núcleo caudado (SUNWOO et al., 2015).

### 3. MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO

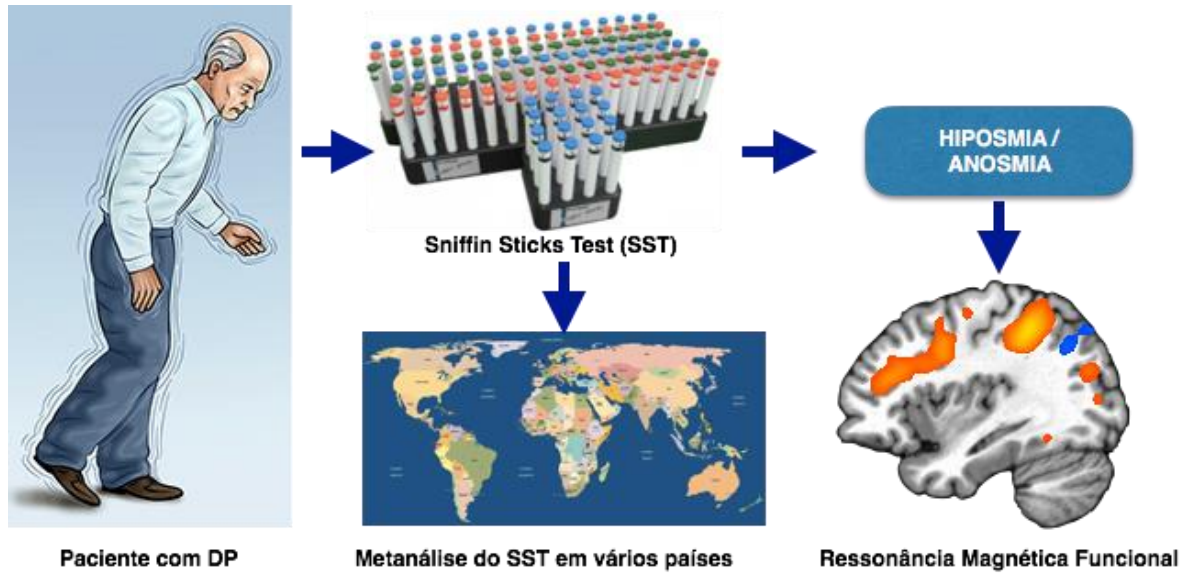


Figura 3. Marco Conceitual Esquemático

#### 4. JUSTIFICATIVA

O SST é um dos testes mais utilizados no mundo para avaliar o olfato. Entretanto, até o momento, não há estudos relatando a aplicação da bateria completa desse teste em pacientes com DP brasileiros.

Considera-se que influências culturais possam interferir no desempenho do SST, tanto que há adaptações em alguns países. Portanto, tentar entender o quanto a variação geográfica / cultural influenciaria no desempenho desse teste olfatório também é relevante.

Tratando-se a hiposmia de um dos sintomas mais prevalentes da DP, compreender melhor seu comportamento e fisiopatologia pode trazer mais informações sobre a própria doença. Uma das formas de fazer isso *in vivo* é através da RMf. Todavia, até o momento, o número de estudos é limitado e com resultados heterogêneos.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo Primário**

Estudar o olfato de pacientes com DP brasileiros através do SST completo comparando-os com controles saudáveis;

### **5.2 Objetivos Secundários**

Fazer uma revisão sistemática e meta-análise da aplicação do SST e seus subtestes em pacientes com DP e controles em diversos países do mundo;

Observar se há diferenças entre pacientes com DP com hiposmia leve e hiposmia grave na RS-fMRI;

Verificar se há correlação entre os escores olfatórios e a conectividade funcional identificada na RS-fMRI baseada em regiões de interesse, no caso, regiões envolvidas no processamento olfatório.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELE, Michael et al. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 250, n. 12, p. 1453–1455, 2003.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00415-003-0248-4>>

AL AÏN, Syrina; FRASNELLI, Johannes. Intranasal Trigeminal Chemoreception.

**Conn's Translational Neuroscience**, [s. l.], p. 379–397, 2017.

AMARO, Edson; YAMASHITA, Helio. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 23, 2001.

AMOORE, J. E. Specific anosmia: a clue to the olfactory code. **Nature**, England, v. 214, n. 5093, p. 1095–1098, 1967.

ANTSOV, Eva et al. Adapting the Sniffin' Sticks olfactory test to diagnose Parkinson's disease in Estonia. **Movement Disorders**, E. Antsov, Tartu, Estonia, England, v. 27, n. 8, p. S500, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.012>>

ARNOLD, T. Campbell et al. Functional Connectome Analyses Reveal the Human Olfactory Network Organization. **eNeuro**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. ENEURO.0551-19.2020, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32471848>>

ARSHAMIAN, Artin et al. The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and words. **Neuropsychologia**, England, v. 51, n. 1, p. 123–131, 2013.

ATTEMS, Johannes; WALKER, Lauren; JELLINGER, Kurt A. Olfaction and Aging: A Mini-Review. **Gerontology**, Switzerland, v. 61, n. 6, p. 485–490, 2015.

BABA, Toru et al. Association of olfactory dysfunction and brain. Metabolism in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 621–628, 2011.

BABA, Toru et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: A 3 year longitudinal study. **Brain**, England, v. 135, n. 1, p. 161–169, 2012.

BARBOSA, Maira Tonidandel et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, United States, v. 21, n. 6, p. 800–808, 2006.

BEACH, Thomas G. et al. Olfactory bulb  $\alpha$ -synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. **Acta Neuropathologica**, [s. l.], v. 117, n. 2, p. 169–174, 2009.

BECKMANN, Christian F. et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, [s. l.], v. 360, n. 1457, p. 1001–1013, 2005.

BENSAFI, Moustafa; SOBEL, Noam; KHAN, Rehan M. Hedonic-specific activity in piriform cortex during odor imagery mimics that during odor perception. **Journal of neurophysiology**, United States, v. 98, n. 6, p. 3254–3262, 2007.

BERENDSE, H. W. et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. **Annals of neurology**, United States, v. 50, n. 1, p. 34–41, 2001.

BICKART, Kevin C.; DICKERSON, Bradford C.; BARRETT, Lisa Feldman. The amygdala as a hub in brain networks that support social life. **Neuropsychologia**, [s. l.], v. 63, p. 235–248, 2014. Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25152530>>

BJORKLUND, Geir et al. Metals and Parkinson's Disease: Mechanisms and Biochemical Processes. **Current medicinal chemistry**, United Arab Emirates, v. 25, n. 19, p. 2198–2214, 2018.

BOESVELDT, Sanne et al. A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, S. Boesveldt, Department of Neurology, VU University Medical Center, de Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, Netherlands, United States, v. 23, n. 14, p. 1984–1990, 2008. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L352762596>>

BOESVELDT, Sanne et al. Extended testing across, not within, tasks raises diagnostic accuracy of smell testing in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, S. Boesveldt, Department of Neurology, VU University Medical Center, de Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, Netherlands, United States, v. 24, n. 1, p. 85–90, 2009. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354246333>>

BOHNEN, N. I. et al. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. **European journal of neurology**, England, v. 15, n. 7, p. 685–691, 2008. a.

BOHNEN, Nicolaas I. et al. Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease. **Journal of neurology**, Germany, v. 254, n. 1, p. 84–90, 2007.

BOHNEN, Nicolaas I. et al. Selective hyposmia in Parkinson disease: Association with hippocampal dopamine activity. **Neuroscience Letters**, [s. l.], v. 447, n. 1, p. 12–16, 2008. b. Disponível em:  
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394008013414>>

BOHNEN, Nicolaas I. et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. **Brain**, [s. l.], v. 133, n. 6, p. 1747–1754, 2010.

BRAAK, Heiko et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of aging**, United States, v. 24, n. 2, p. 197–211, 2003.

BRUNDIN, Patrik; NATH, Avindra; BECKHAM, J. David. Is COVID-19 a Perfect Storm for Parkinson's Disease? **Trends in neurosciences**, [s. l.], 2020.

BUCK, L.; AXEL, R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. **Cell**, United States, v. 65, n. 1, p. 175–187, 1991.

BUDDHALA, Chandana et al. Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson disease. **Annals of clinical and translational neurology**, [s. l.], v. 2, n. 10, p. 949–959, 2015.

BUSSE, Knut et al. Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, U. Walter, Department of Neurology, University of Rostock, Gehlsheimer Str 20, D-18147 Rostock, Germany, England, v. 83, n. 4, p. 441–447, 2012. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51879004>>

CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, Lilian et al. Urban air pollution: influences on olfactory function and pathology in exposed children and young adults. **Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie**, [s. l.], v. 62, n. 1, p. 91–102, 2010.

CAMARGO, Carlos Henrique Ferreira et al. Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson's disease. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s. l.], v. 173, n. August, p. 120–123, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.08.018>>

CAMPABADAL, Anna et al. Brain correlates of progressive olfactory loss in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, England, v. 41, p. 44–50, 2017.

CASJENS, Swaantje et al. Diagnostic Value of the Impairment of Olfaction in Parkinson's Disease. **PLoS ONE**, B. Pesch, Institute for Prevention and Occupational Medicine of the German Social Accident Insurance, Institute of the

Ruhr-Universität Bochum (IPA), Bochum, Germany, United States, v. 8, n. 5, p. e64735, 2013. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368926581>>

CHAUDHURI, Kallol Ray et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, United States, v. 21, n. 7, p. 916–923, 2006.

CHEN, Hung-Yu et al. Are There Multiple Kinds of Episodic Memory? An fMRI Investigation Comparing Autobiographical and Recognition Memory Tasks. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, [s. l.], v. 37, n. 10, p. 2764–2775, 2017.

CHEN, Wei et al. Combination of olfactory test and substantia nigra transcranial sonography in the differential diagnosis of Parkinson's disease: A pilot study from China. **Translational Neurodegeneration**, Q. Xiao, Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China, v. 1, 2012. a. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368402058>>

CHEN, Wei et al. Application of odor identification test in Parkinson's disease in China: A matched case-control study. **Journal of the Neurological Sciences**, G. Wang, Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University, 200025, China, Netherlands, v. 316, n. 1–2, p. 47–50, 2012. b. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51878100>>

CHESS, A. et al. Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression. **Cell**, United States, v. 78, n. 5, p. 823–834, 1994.

CONNELLY, T. et al. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, [s. l.], v. 74, p. 1435–1437, 2003.

CORDES, D. et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. **AJNR. American journal of neuroradiology**, United States, v. 22, n. 7, p. 1326–1333, 2001.

COVOLAN, Roberto; SANTOS, Antonio Carlos Dos; CENDES, Fernando. Ressonância magnética funcional: as funções do cérebro reveladas por spins nucleares. **Ciênc. cult. (São Paulo)**, [s. l.], v. 56, n. 1, p. 40–42, 2004.

CROY, Ilona; HUMMEL, Thomas. Olfaction as a marker for depression. **Journal of neurology**, Germany, v. 264, n. 4, p. 631–638, 2017.

CURY, Rubens Gisbert et al. Effects of Subthalamic Stimulation on Olfactory Function in Parkinson Disease. **World Neurosurgery**, [s. l.], v. 114, p. e559–e564, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.033>>

DAMOISEAUX, J. S. et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 103, n. 37, p. 13848–13853, 2006.

DEEB, J. et al. A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: Comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson’s

disease. **Qjm**, [s. l.], v. 103, n. 12, p. 941–952, 2010.

DOMMERSHUIJSEN, Lisanne J. et al. Life expectancy of parkinsonism patients in the general population. **Parkinsonism & related disorders**, England, v. 77, p. 94–99, 2020.

DOTY, R. L. et al. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, [s. l.], v. 55, n. 2, p. 138–142, 1992.

DOTY, R. L. et al. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. **Archives of neurology**, United States, v. 54, n. 9, p. 1131–1140, 1997.

DOTY, R. L.; DEEMS, D. A.; STELLAR, S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. **Neurology**, United States, v. 38, n. 8, p. 1237–1244, 1988.

DOTY, R. L.; SHAMAN, P.; DANN, M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. **Physiology & behavior**, United States, v. 32, n. 3, p. 489–502, 1984.

DOTY, Richard L. et al. Smell identification ability: Changes with age. **Science**, [s. l.], v. 226, n. 4681, p. 1441–1443, 1984.

DOTY, Richard L. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. **Nature reviews. Neurology**, England, v. 8, n. 6, p. 329–339, 2012.



DRISCOLL, Peter. Gray's Anatomy, 39th Edition. **Emergency Medicine Journal : EMJ**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 492, 2006. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2564372/>>

DRIVER, Jane A. et al. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. **Neurology**, [s. l.], v. 72, n. 5, p. 432–438, 2009.

DUDA, J. E. et al. The expression of alpha-, beta-, and gamma-synucleins in olfactory mucosa from patients with and without neurodegenerative diseases. **Experimental neurology**, United States, v. 160, n. 2, p. 515–522, 1999.

ERB, Katharina et al. Olfactory function in patients with multiple sclerosis: A diffusion tensor imaging study. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 316, n. 1, p. 56–60, 2012. Disponível em:  
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X1200055X>>

FJAELDSTAD, A. et al. Olfactory screening: Validation of Sniffin' Sticks in Denmark. **Clinical Otolaryngology**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 545–550, 2015.

FLOHR, E. L. R. et al. The fate of the inner nose: Odor imagery in patients with olfactory loss. **Neuroscience**, [s. l.], v. 268, p. 118–127, 2014.

FOX, Michael D. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 102, n. 27, p. 9673–9678, 2005.

FOX, Michael D.; GREICIUS, Michael. Clinical applications of resting state

functional connectivity. **Frontiers in systems neuroscience**, [s. l.], v. 4, p. 19, 2010.

FULLARD, Michelle E. et al. Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], v. 25, p. 45–51, 2016.

GENTER, M. B. et al. Characterization of olfactory deficits in the rat following administration of 2,6-dichlorobenzonitrile (dichlobenil), 3,3'-iminodipropionitrile, or methimazole. **Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology**, United States, v. 29, n. 1, p. 71–77, 1996.

GEORGIPOULOS, Charalampos et al. A study of neural activity and functional connectivity within the olfactory brain network in Parkinson's disease.

**NeuroImage: Clinical**, [s. l.], v. 23, p. 101946, 2019. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158219302967>>

GLEZER, Isaías; MALNIC, Bettina. **Olfactory receptor function**. 1. ed. [s.l.] :

Elsevier B.V., 2019. v. 164 Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00005-8>>

GOBBA, Fabriziomaria. Olfactory toxicity: long-term effects of occupational exposures. **International archives of occupational and environmental health**, Germany, v. 79, n. 4, p. 322–331, 2006.

GOGOLLA, Nadine. The insular cortex. **Current Biology**, [s. l.], v. 27, n. 12, p. R580–R586, 2017. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982217305468>>

GOTTFRIED, Jay A. et al. Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. **Neuron**, United States, v. 42, n. 4, p. 687–695, 2004.

GOTTFRIED, Jay A. Smell: Central nervous processing. **Advances in Oto-Rhino-Laryngology**, [s. l.], v. 63, n. p 509, p. 44–69, 2006.

GOTTFRIED, Jay A. Central mechanisms of odour object perception. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 628–641, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrn2883>>

GUDUCU, Cagdas et al. Assessing olfactory function in Parkinson's disease via entropy analysis of chemosensory event related potentials. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, A. Oniz, Department of Biophysics, Dokuz Eylul University, Inciralti-Izmir, Turkey, Japan, v. 237, n. 2, p. 111–116, 2015. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606160465>>

HAEHNER, Antje et al. Early Parkinson's disease patients on rasagiline present with better odor discrimination. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, Austria, v. 122, n. 11, p. 1541–1546, 2015.

HÄHNER, Antje et al. Selective hyposmia in Parkinson's disease? **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 260, n. 12, p. 3158–3160, 2013.

HAN, Pengfei et al. Olfactory brain gray matter volume reduction in patients with

chronic rhinosinusitis. **International forum of allergy & rhinology**, United States, v. 7, n. 6, p. 551–556, 2017.

HAN, Pengfei et al. Impaired brain response to odors in patients with varied severity of olfactory loss after traumatic brain injury. **Journal of neurology**, Germany, v. 265, n. 10, p. 2322–2332, 2018. a.

HAN, Pengfei et al. Alterations of Brain Gray Matter Density and Olfactory Bulb Volume in Patients with Olfactory Loss after Traumatic Brain Injury. **Journal of neurotrauma**, United States, v. 35, n. 22, p. 2632–2640, 2018. b.

HAN, Pengfei et al. Magnetic Resonance Imaging of Human Olfactory Dysfunction. **Brain Topography**, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 987–997, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10548-019-00729-5>>

HAN, Pengfei et al. Neural processing of odor-associated words: an fMRI study in patients with acquired olfactory loss. **Brain imaging and behavior**, United States, v. 14, n. 4, p. 1164–1174, 2020.

HARDING, Antony J. et al. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. **Brain**, [s. l.], v. 125, n. 11, p. 2431–2445, 2002.

HEUVEL, Martijn P. Van Den; POL, Hilleke E. Hulshoff. Exploring the brain network : A review on resting-state fMRI functional connectivity. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 20, n. 8, p. 519–534, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>>

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, United States, v. 17, n. 5, p. 427–442, 1967.

HOROWITZ, Lisa F. et al. Olfactory receptor patterning in a higher primate. **Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 34, n. 37, p. 12241–12252, 2014.

HUISMAN, Evelien; UYLINGS, Harry B. M.; HOOGLAND, Piet V. Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 23, n. 10, p. 1407–1413, 2008.

HUISMAN, Evelien; UYLINGS, Harry B. M.; HOOGLAND, Piet V. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, United States, v. 19, n. 6, p. 687–692, 2004.

HUMMEL, T. et al. "Sniffin" sticks'. Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. **Chemical Senses**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 39–52, 1997.

HUMMEL, T. et al. Normative data for the "Sniffin" Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects". **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s. l.], v. 264, n. 3, p. 237–243, 2007.

HUMMEL, T. et al. Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 289, n. 1, p. 119–122, 2010. a. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X09007825>>

HUMMEL, Thomas et al. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. **Ann Oral Rhinol Laryngol**, [s. l.], v. 110, 2001.

HUMMEL, Thomas et al. Olfactory fMRI in patients with Parkinson's disease. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, [s. l.], v. 4, n. OCTOBER 2010, p. 1–7, 2010. b.

HUMMEL, Thomas et al. Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. **Journal of neurology**, Germany, v. 262, n. 4, p. 1046–1051, 2015.

IBARRETXE-BILBAO, Naroa et al. Olfactory impairment in Parkinson's disease and white matter abnormalities in central olfactory areas: A voxel-based diffusion tensor imaging study. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, United States, v. 25, n. 12, p. 1888–1894, 2010.

ISHIZAWA, Takashi et al. Colocalization of tau and alpha-synuclein epitopes in Lewy bodies. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, England, v. 62, n. 4, p. 389–397, 2003.

IZAWA, M. O. et al. Combination of transcranial sonography, olfactory testing, and MIBG myocardial scintigraphy as a diagnostic indicator for Parkinson's disease. **European journal of neurology**, England, v. 19, n. 3, p. 411–416, 2012.

JONES, Derek K.; KNÖSCHE, Thomas R.; TURNER, Robert. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI.

**NeuroImage**, United States, v. 73, p. 239–254, 2013.

KADOHISA, Mikiko; WILSON, Donald A. Separate encoding of identity and similarity of complex familiar odors in piriform cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 103, n. 41, p. 15206 LP – 15211, 2006.

Disponível em: <<http://www.pnas.org/content/103/41/15206.abstract>>

KALIA, Lorraine V; LANG, Anthony E. Parkinson's disease. **Lancet (London, England)**, England, v. 386, n. 9996, p. 896–912, 2015.

KALMEY, J. K.; THEWISSEN, J. G.; DLUZEN, D. E. Age-related size reduction of foramina in the cribriform plate. **The Anatomical record**, United States, v. 251, n. 3, p. 326–329, 1998.

KIM, Ji Sun Eun Sun et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 level may be associated with olfactory dysfunction in de novo Parkinson's disease. **Journal of Clinical Neuroscience**, J.S. Kim, Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81, Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul, South Korea, Scotland, v. 57, p. 131–135, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.08.003>>

KOLLNDORFER, K. et al. Effects of chronic peripheral olfactory loss on functional brain networks. **Neuroscience**, United States, v. 310, p. 589–599, 2015.

KONSTANTINIDIS, I. et al. Cultural adaptation of an olfactory identification test: The Greek version of Sniffin' Sticks. **Rhinology**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 292–296, 2008.

KRISMER, F. et al. Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. **Parkinsonism and Related Disorders**, F. Krismer, Innsbruck, Austria, England, v. 35, p. 36–41, 2017. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612038553>>

LANDIS, B. N. et al. Ratings of overall olfactory function. **Chemical senses**, England, v. 28, n. 8, p. 691–694, 2003.

LEBOUCQ, N. et al. The olfactory system. **Diagnostic and interventional imaging**, France, v. 94, n. 10, p. 985–991, 2013.

LEE, Phil Hyu et al. Correlation between cardiac 123I-MIBG and odor identification in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, United States, v. 21, n. 11, p. 1975–1977, 2006.

LENT, Roberto. **Cem Bilhões de Neurônios**. 2. ed. [s.l.] : Atheneu, 2010.

LEVESQUE, Shannon et al. Air pollution & the brain: Subchronic diesel exhaust exposure causes neuroinflammation and elevates early markers of neurodegenerative disease. **Journal of neuroinflammation**, [s. l.], v. 8, p. 105, 2011.

LEVY, L. M. et al. Mapping brain activation to odorants in patients with smell loss by functional MRI. **Journal of computer assisted tomography**, United States, v. 22, n. 1, p. 96–103, 1998.



LEVY, L. M. et al. Rapid imaging of olfaction by functional MRI (fMRI): identification of presence and type of hyposmia. **Journal of computer assisted tomography**, United States, v. 23, n. 5, p. 767–775, 1999.

MAHLKNECHT, Philipp et al. Optimizing odor identification testing as quick and accurate diagnostic tool for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, K. Seppi, Department of Neurology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria, United States, v. 31, n. 9, p. 1408–1413, 2016. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612048838>>

MAINLAND, Joel; SOBEL, Noam. The Sniff Is Part of the Olfactory Percept. **Chemical Senses**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 181–196, 2006. Disponível em:  
<<https://doi.org/10.1093/chemse/bjj012>>

MALNIC, B. et al. Combinatorial receptor codes for odors. **Cell**, United States, v. 96, n. 5, p. 713–723, 1999.

MARINE, Naudin; BORIANA, Atanasova. Olfactory markers of depression and Alzheimer's disease. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, United States, v. 45, p. 262–270, 2014.

MASON, Graeme F. et al. Aplicações da ressonância magnética para medidas espectroscópicas da neurotransmissão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 23, 2001.

MCSHANE, R. et al. Anosmia in dementia is associated with Lewy Bodies rather than Alzheimer's Disease pathology. **Journal of neurology, neurosurgery, and**

**psychiatry**, [s. l.], v. 70, p. 739–743, 2001.

MHUIRCHEARTAIGH, Róisín Ní et al. Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans: a functional magnetic resonance imaging study using propofol. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, [s. l.], v. 30, n. 27, p. 9095–9102, 2010.

MIWA, T. et al. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. **Archives of otolaryngology--head & neck surgery**, United States, v. 127, n. 5, p. 497–503, 2001.

MOBERG, P. J. et al. Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, England, v. 21, n. 3, p. 325–340, 1999.

MOESSNANG, Carolin et al. Altered activation patterns within the olfactory network in Parkinson's disease. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, United States, v. 21, n. 6, p. 1246–1253, 2011.

MOHAMMADIPOUR, Abbas; HAGHIR, Hossein; EBRAHIMZADEH BIDESKAN, Alireza. A link between nanoparticles and Parkinson's disease. Which nanoparticles are most harmful? **Reviews on environmental health**, Germany, 2020.

MOMBAERTS, P. et al. Visualizing an olfactory sensory map. **Cell**, United States, v. 87, n. 4, p. 675–686, 1996.

MÜLLER, A. et al. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. **Journal of Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 521–524, 2002.

MURPHY, Claire et al. Prevalence of olfactory impairment in older adults. **JAMA**, United States, v. 288, n. 18, p. 2307–2312, 2002.

NEUMANN, C. et al. Validation study of the “Sniffin” Sticks” olfactory test in a British population: A preliminary communication”. **Clinical Otolaryngology**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 23–27, 2012.

NIELSEN, Tine et al. The use of olfactory testing when diagnosing parkinson’s disease - A systematic review. **Danish Medical Journal**, T. Nielsen, Department of Neurology & Focused Research Group of Neurology, Hospital of Southern Jutland, Denmark, Denmark, v. 65, n. 5, 2018. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621995456>>

NOYCE, Alastair J. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. **Annals of neurology**, [s. l.], v. 72, n. 6, p. 893–901, 2012.

OH, Eungseok et al. Olfactory dysfunction in early Parkinson’s disease is associated with short latency afferent inhibition reflecting central cholinergic dysfunction. **Clinical Neurophysiology**, W. Jang, Department of Neurology, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Bangdong-ri, Sacheon-myeon, Gangneung-si, South Korea, Netherlands, v. 128, n. 6, p. 1061–1068, 2017. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615287631>>

PACE, U. et al. Odorant-sensitive adenylate cyclase may mediate olfactory reception. **Nature**, England, v. 316, n. 6025, p. 255–258, 1985.

PARK, Jin-Woo Woo et al. Olfactory dysfunctions in drug-naïve Parkinson's disease with mild cognitive impairment. **Parkinsonism and Related Disorders**, D.-Y. Kwon, Department of Neurology, Korea University College of Medicine, Korea University Ansan Hospital, Gojan-1-dong, Ansan, Gyeonggi-do, South Korea, England, v. 46, p. 69–73, 2018. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620145236>>

PASCHEN, L. et al. The olfactory bulb volume in patients with idiopathic Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 22, n. 7, p. 1068–1073, 2015.

PATEL, Riddhi M.; PINTO, Jayant M. Olfaction: Anatomy, physiology, and disease. **Clinical Anatomy**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 54–60, 2014.

PELLEGRINO, R. et al. Olfactory function in patients with hyposmia compared to healthy subjects - An fMRI study. **Rhinology**, Netherlands, v. 54, n. 4, p. 374–381, 2016.

PICILLO, Marina et al. The use of University of Pennsylvania Smell Identification Test in the diagnosis of Parkinson's disease in Italy. **Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, Italy, v. 35, n. 3, p. 379–383, 2014.

PINCHING, A. J.; POWELL, T. P. The neuropil of the glomeruli of the olfactory bulb. **Journal of cell science**, England, v. 9, n. 2, p. 347–377, 1971.

PINKHARDT, Elmar H. et al. Olfactory screening of Parkinson's Disease patients and healthy subjects in China and Germany: A study of cross-cultural adaptation of the Sniffin' Sticks 12-identification test. **PloS one**, E.H. Pinkhardt, Ulm University, Department of Neurology, Ulm, Germany, United States, v. 14, n. 11, p. e0224331, 2019. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2003727855>>

POEWE, Werner et al. Parkinson disease. **Nature reviews. Disease primers**, England, v. 3, p. 17013, 2017.

PONSEN, Mirthe M. et al. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, England, v. 81, n. 4, p. 396–399, 2010.

POST, Bart et al. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, United States, v. 22, n. 13, p. 1839–51; quiz 1988, 2007.

POSTUMA, Ronald B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 30, n. 12, p. 1591–1601, 2015.

PRAKASH, K. M. et al. The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. **European journal of**

**neurology**, England, v. 23, n. 5, p. 854–860, 2016.

RAICHLE, Marcus E. The Brain's Dark Energy. **Science**, [s. l.], v. 314, n. 5803, p. 1249 LP – 1250, 2006. Disponível em:  
<<http://science.sciencemag.org/content/314/5803/1249.abstract>>

RAJPUT, A. H. et al. Timely levodopa (LD) administration prolongs survival in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, England, v. 3, n. 3, p. 159–165, 1997.

REICHERT, Johanna L. et al. Severity of olfactory deficits is reflected in functional brain networks-An fMRI study. **Human brain mapping**, [s. l.], v. 39, n. 8, p. 3166–3177, 2018.

RIZZI, Giorgio; TAN, Kelly R. Dopamine and Acetylcholine, a Circuit Point of View in Parkinson's Disease. **Frontiers in neural circuits**, [s. l.], v. 11, p. 110, 2017.

RODRÍGUEZ-VIOLANTE, Mayela et al. Use of Smell Test Identification in Parkinson's Disease in Mexico: A Matched Case-Control Study. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, [s. l.], v. 26, p. 173–176, 2011.

RODRÍGUEZ-VIOLANTE, Mayela et al. Low specificity and sensitivity of smell identification testing for the diagnosis of Parkinson's disease. **Archivos de neuro-psiquiatria**, [s. l.], v. 72, p. 33–37, 2014. a.

RODRÍGUEZ-VIOLANTE, Mayela et al. Comparing the accuracy of different smell identification tests in Parkinson's disease: Relevance of cultural aspects. **Clinical**

**Neurology and Neurosurgery**, M. Rodríguez-Violante, Movement Disorders Clinic, National Institute of Neurology and Neurosurgery, Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Tlalpan, México City 14269, Mexico, Netherlands, v. 123, p. 9–14, 2014. b. Disponible em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373160374>>

ROLLS, Edmund T. Chemosensory learning in the cortex. **Frontiers in systems neuroscience**, [s. l.], v. 5, p. 78, 2011.

ROMBAUX, Philippe et al. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. **The Laryngoscope**, United States, v. 116, n. 3, p. 436–439, 2006. a.

ROMBAUX, Philippe et al. Retronasal and Orthonasal Olfactory Function in Relation to Olfactory Bulb Volume in Patients With Posttraumatic Loss of Smell. **The Laryngoscope**, [s. l.], v. 116, n. 6, p. 901–905, 2006. b. Disponible em:  
<<https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000217533.60311.e7>>

ROMBAUX, Philippe et al. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. **American journal of rhinology**, United States, v. 22, n. 6, p. 598–601, 2008.

ROSS, G. Webster et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. **Annals of neurology**, United States, v. 63, n. 2, p. 167–173, 2008.

SALAZAR, Ignacio et al. Anatomy of the olfactory mucosa. **Handbook of clinical**

**neurology**, Netherlands, v. 164, p. 47–65, 2019.

SANTIN, Ricardo et al. Olfactory function and Parkinson's disease in southern Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, A. Hilbig, Rua Sarmiento Leite 245, 90050-170 Porto Alegre RS, Brazil, Brazil, v. 68, n. 2, p. 252–257, 2010. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359030171>>

SANTOS, Daniel V et al. Hazardous events associated with impaired olfactory function. **Archives of otolaryngology--head & neck surgery**, United States, v. 130, n. 3, p. 317–319, 2004.

SEITZMAN, Benjamin A. et al. The State of Resting State Networks. **Topics in magnetic resonance imaging : TMRI**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 189–196, 2019.

SENGOKU, Renpei et al. Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, England, v. 67, n. 11, p. 1072–1083, 2008.

SEUBERT, Janina et al. Statistical localization of human olfactory cortex. **NeuroImage**, [s. l.], v. 66, p. 333–342, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912010336>>

SHAH, Mussadiq et al. Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. **Parkinsonism & related disorders**, England, v. 14, n. 7, p. 563–568, 2008.

SHINOTOH, H. et al. Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: a positron emission



tomography study. **Annals of neurology**, United States, v. 48, n. 2, p. 194–200, 2000.

SHIP, J. A.; WEIFFENBACH, J. M. Age, gender, medical treatment, and medication effects on smell identification. **Journal of gerontology**, United States, v. 48, n. 1, p. M26-32, 1993.

SHIPLEY, M. T. Presubiculum afferents to the entorhinal area and the Papez circuit. **Brain research**, Netherlands, v. 67, n. 1, p. 162–168, 1974.

SIDEROWF, A. et al. [99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. **Neurology**, United States, v. 64, n. 10, p. 1716–1720, 2005.

SILVEIRA-MORIYAMA, Laura et al. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. **Movement Disorders**, A. Lees, Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, UCL Institute of Neurology, 1 Wakefield St., London WC1N 1PJ, United Kingdom, United States, v. 23, n. 16, p. 2328–2334, 2008. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354246361>>

SILVEIRA-MORIYAMA, Laura et al. Adapting the Sniffin' Sticks to diagnose Parkinson's disease in Sri Lanka. **Movement Disorders**, A.J. Lees, Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, UCL Institute of Neurology, 1 Wakefield St., London WC1N 1PJ, United Kingdom, United States, v. 24, n. 8, p. 1229–1233, 2009. a. Disponível em:  
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354980902>>

SILVEIRA-MORIYAMA, Laura et al. The use of a color coded probability scale to interpret smell tests in suspected Parkinsonism. **Movement Disorders**, A.J. Lees, Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, UCL Institute of Neurology, 1 Wakefield Street, London WC1N 1PJ, United Kingdom, United States, v. 24, n. 8, p. 1144–1153, 2009. b. Disponível em:

<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354980890>>

SMITH, Stephen M. et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 106, n. 31, p. 13040–13045, 2009.

SMITH, Timothy D.; BHATNAGAR, Kunwar P. **Anatomy of the olfactory system**. 1. ed. [s.l.] : Elsevier B.V., 2019. v. 164 Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2>>

SMITHA, K. A. et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. **The neuroradiology journal**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 305–317, 2017. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353416>>

SOBEL, N. et al. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. **Nature**, England, v. 392, n. 6673, p. 282–286, 1998. a.

SOBEL, N. et al. Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, [s. l.], v. 18, n. 21, p. 8990–9001, 1998. b. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9787004>>

SOBEL, N. et al. An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, N. Sobel, Helen Wills Neuroscience Inst., G95 Tolman Hall, University of California, Berkeley, CA 94720, United States, United States, v. 98, n. 7, p. 4154–4159, 2001. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L32249914>>

SOBHANI, Soheila et al. Exploring white matter microstructure and olfaction dysfunction in early parkinson disease: diffusion MRI reveals new insight. **Brain imaging and behavior**, United States, v. 13, n. 1, p. 210–219, 2019.

STIASNY-KOLSTER, K. et al. Combination of “idiopathic” REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for  $\alpha$ -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. **Brain**, K. Stiasny-Kolster, Department of Neurology, Center of Nervous Diseases, Rudolf-Bultmann-Strasse 8, D-35033 Marburg, Germany, England, v. 128, n. 1, p. 126–137, 2005. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40070527>>

SU, Meilan et al. Alterations in the limbic / paralimbic cortices of Parkinson ' s disease patients with hyposmia under resting-state functional MRI by regional homogeneity and functional connectivity analysis. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], v. 21, n. 7, p. 698–703, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.006>>

SUNWOO, Mun Kyung et al. Olfactory performance and resting state functional

connectivity in non-demented drug naïve patients with Parkinson's disease.

**Human brain mapping**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 1716–1727, 2015.

TAGLIAZUCCHI, Enzo; LAUFS, Helmut. Decoding wakefulness levels from typical fMRI resting-state data reveals reliable drifts between wakefulness and sleep.

**Neuron**, United States, v. 82, n. 3, p. 695–708, 2014.

TAKEDA, Atsushi et al. Functional imaging studies of hyposmia in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, A. Takeda, Division of Neurology, Department of Neuroscience and Sensory-organs, Graduate School of Medicine, Sendai, 980-8574, Japan, Netherlands, v. 289, n. 1–2, p. 36–39, 2010.

Disponível em:

<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50626477>>

TANNER, Caroline M.; GOLDMAN, Samuel M. Epidemiology of Parkinson's Disease. **Neuroepidemiology**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 317–335, 1996.

TEMMELE, Andreas F. P. et al. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. **Archives of otolaryngology--head & neck surgery**, United States, v. 128, n. 6, p. 635–641, 2002.

TOBIA, Michael J.; YANG, Qing X.; KARUNANAYAKA, Prasanna. Intrinsic intranasal chemosensory brain networks shown by resting-state functional MRI. **NeuroReport**, [s. l.], v. 27, n. 7, p. 527–531, 2016.

VINCENT, J. L. et al. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. **Nature**, England, v. 447, n. 7140, p. 83–86, 2007.

WANG, J. et al. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. **AJNR. American journal of neuroradiology**, United States, v. 32, n. 4, p. 677–681, 2011.

WANG, Jianli et al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. **Brain research**, [s. l.], v. 1357, p. 184–194, 2010.

WANG, Jong Hwan; KWON, Hyun Ja; JANG, Yong Ju. Detection of parainfluenza virus 3 in turbinate epithelial cells of postviral olfactory dysfunction patients. **The Laryngoscope**, United States, v. 117, n. 8, p. 1445–1449, 2007.

WENNING, G. K. et al. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. **Acta neurologica Scandinavica**, Denmark, v. 91, n. 4, p. 247–250, 1995.

WESTERMANN, B. et al. Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, England, v. 79, n. 1, p. 19–24, 2008.

WILSON, Robert S. et al. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. **Archives of general psychiatry**, United States, v. 64, n. 7, p. 802–808, 2007.

WILSON, Robert S.; YU, Lei; BENNETT, David A. Odor Identification and Mortality in Old Age. **Chemical Senses**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 63–67, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/chemse/bjq098>>

WOLZ, Martin et al. Accurate detection of parkinson's disease in tremor syndromes

using olfactory testing. **European Neurology**, A. Storch, Division of Neurodegenerative Diseases, Department of Neurology, Fetscherstrasse 74, DE-01307 Dresden, Germany, Switzerland, v. 72, n. 1–2, p. 1–6, 2014. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53127180>>

WOOTEN, G. F. et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, [s. l.], v. 75, n. 4, p. 637–639, 2004.

YAO, Linyin et al. Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss. **Brain imaging and behavior**, United States, v. 12, n. 5, p. 1355–1362, 2018.

YEO, B. T. Thomas et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. **Journal of neurophysiology**, [s. l.], v. 106, n. 3, p. 1125–1165, 2011.

YONEYAMA, Noritaka et al. Severe hyposmia and aberrant functional connectivity in cognitively normal Parkinson ' s disease. **PLoS ONE**, [s. l.], p. 1–17, 2018.

YU, Chin-Yi; WU, Ruey-Meei. Application of the University Of Pennsylvania Smell Identification Test (traditional Chinese version) for detecting olfactory deficits in early Parkinson's disease in a Taiwanese cohort. **Journal of Parkinson's disease**, Netherlands, v. 4, n. 2, p. 175–180, 2014.

ZACCAI, J. et al. Patterns and stages of alpha-synucleinopathy: Relevance in a population-based cohort. **Neurology**, United States, v. 70, n. 13, p. 1042–1048,

2008.

ZANG, Yufeng et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis.

**NeuroImage**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 394–400, 2004. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811904000035>>

ZAPIEC, Bolek et al. A ventral glomerular deficit in Parkinson's disease revealed by whole olfactory bulb reconstruction. **Brain**, [s. l.], v. 140, n. 10, p. 2722–2736, 2017.

ZAPIEC, Bolek; MOMBAERTS, Peter. Multiplex assessment of the positions of odorant receptor-specific glomeruli in the mouse olfactory bulb by serial two-photon tomography. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 112, n. 43, p. E5873–E5882, 2015.

ZATORRE, Robert J.; JONES-GOTMAN, Marilyn; ROUBY, Catherine. Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. **NeuroReport**, [s. l.], v. 11, n. 12, 2000. Disponível em:

<[https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/2000/08210/Neural\\_mechanisms\\_involved\\_in\\_odor\\_pleasantness.21.aspx](https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/2000/08210/Neural_mechanisms_involved_in_odor_pleasantness.21.aspx)>

ZELANO, Christina; MOHANTY, Aprajita; GOTTFRIED, Jay A. Olfactory predictive codes and stimulus templates in piriform cortex. **Neuron**, [s. l.], v. 72, n. 1, p. 178–187, 2011.

ZHOU, Guangyu et al. Characterizing functional pathways of the human olfactory system. **eLife**, [s. l.], v. 8, p. 1–27, 2019.

## 7. ARTIGOS

**7.1 Artigo 1** Submetido para *Clinical Neurology and Neurosurgery*, aguardando revisão.

### **Olfactory impairment detection is optimized by combined identification, discrimination and threshold testing in Brazilian Parkinson's disease patients**

*Sheila Trentin<sup>1\*</sup>, Bruno Samuel Fraiman de Oliveira<sup>1,2</sup>, Yuri Ferreira Felloni Borges<sup>1</sup>, Carlos Roberto de Mello Rieder<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Neurology Service, Hospital São Lucas da PUC-RS, Porto Alegre-RS, Brazil

<sup>2</sup> Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre-RS, Brazil

<sup>3</sup> Neurology Service, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre-RS, Brazil

\*Corresponding author  
E-mail: sheilatrentin@hotmail.com

#### **ABSTRACT:**

Hyposmia is one of the most common condition and also one of the first nonmotor features in Parkinson's disease (PD). Sniffin Sticks Test evaluates three different aspects of olfactory function: threshold (T), discrimination (D), and identification (I). However, olfactory testing is subject to cultural differences. This is a cross-sectional study whose aim was to investigate these three olfactory domains in Brazilian PD patients. We recruited 27 PD patients and 17 healthy age-matched controls (HC) who were evaluated through a clinical interview, Montreal Cognitive Assessment and Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale. The olfaction was assessed using the complete Sniffin Sticks Test. The sum of the scores of the three subtests produced a global score of olfaction, the Threshold-Discrimination-



Identification (TDI) score. The PD patients performance on the olfactory test, was significantly worse when compared with HC (T: 3.0 vs 6.5,  $p < 0.001$ ; D: 8.1 vs 11.2,  $p < 0.001$ ; I: 7.3 vs 11.7,  $p < 0.001$ ; TDI: 18.8 vs 29.9,  $p < 0.001$ ). The prevalence of olfaction impairment in our study was greater than that found in the literature (100% of PD patients and 56% of healthy controls). Cognition influenced the performance on TDI. The olfactory subtests were impaired proportionally between patients and controls. Discrimination and identification were correlated, but just in patients. The TDI was better to discriminate patients from controls, followed by identification subtest. Although the complete olfactory evaluation is time consuming, it is superior to isolated subtests in identifying olfaction impairment in Brazilian PD patients.

**Keywords:** Parkinson's Disease, hyposmia, olfaction, Sniffin Sticks Test, Threshold, Discrimination, Identification

## **INTRODUCTION:**

Olfaction impairment is more prevalent than any motor symptom in patients with Parkinson's Disease (PD), being present in about 90% of these patients [1].

According to the Movement Disorder Society (MDS) clinical diagnostic criteria, the diagnosis of PD can only be made when motor symptoms appear. Bradykinesia plus resting tremor and / or rigidity are required for the diagnosis of parkinsonism [2]. However, olfactory reduction may occur years before the onset of motor symptoms, during the prodromal phase. There are some possible mechanisms that can contribute to olfactory loss like early deposition of Lewy body on the olfactory bulb and, at a later stage, on the olfactory cortex and limbic structures, which are important for the interpretation of the olfactory stimulus [3]. It is important to mention that although PD is an important cause of olfaction impairment, there are a number of other conditions that can also alter smell, as sinusitis, traumatic brain injury and aging itself. One study estimated a prevalence of over 20% of olfactory impairment, even after excluding people with chronic sinonasal problems[4]. The way to objectively test the olfaction was standardized

through psychophysical tests of olfaction, which has been widely used around the world. However, these tests can suffer influence from social, cultural and cognitive factors.

The Sniffin Sticks is an olfactory test divided into three subtests that assess olfactory threshold (T), discrimination (D) and identification (I). The results of the subtests are summed to compose a total score, which allows categorizing the patient as having normal olfaction, hyposmia or anosmia. Threshold is measured by the lowest concentration of a particular aroma that subject tested can feel. Discrimination is the ability to know which of options is the different one between three alternatives and identification is a forced response test in which the subject must choose from four possible alternatives the smell descriptor that better matches the odor presented.

The execution of the whole Sniffin Sticks olfactory test is time consuming. Using only a subtest evaluation, we could decrease the time spent. Many studies have used preferentially the identification subtest. However, olfactory testing based in identification alone may suffer from cultural differences because identification is strongly dependent on familiarity with odors used in the test. Furthermore, there is a risk of losing diagnostic accuracy when applying a single subtest.

The aim of this study was to investigate these three olfactory subdomains (T, D, I) in Brazilian PD patients in order to know if there are correlations among them and which one is the most sensitive in identifying olfactory dysfunction in this population.

## **METHODS**

### ***Study Participants***

This study was designed as a cross-sectional, observational study. Twenty-seven PD patients and 17 healthy age-matched controls from southern Brazil were recruited at the movement disorders outpatient clinic at the Hospital São Lucas da PUCRS. All patients had long-term follow-up at the hospital and were diagnosed with PD by a neurologist, according to the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [2]. The 17 healthy age-matched controls (HC) were unrelated spouses of

the patients. Individuals with psychosis or an established diagnosis of dementia or any condition which could cause a change in olfaction such as a history of severe head injury, chronic nasal diseases or chronic use of nasal solutions and use of certain medications or drugs were excluded.

All participants were submitted to a clinical interview where data were recorded regarding previous health history, medication use, smoking history and education level. At this time, cognitive assessment was also tested through Montreal Cognitive Assessment (MoCA). In another consultation, the patients were evaluated using Movement Disorders Society - United Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). At a third visit, to avoid tiring the patients, the olfactory evaluation was applied.

The study was approved by the local ethics committee, and informed consent was obtained from all participants.

### ***Olfactory Test***

Participants underwent a standardized psychophysical olfactory test, the Sniffin Sticks Test (Burghart Medizintechnik, Germany) which, in its most complete version, comprises 3 subtests of olfactory function: odor threshold (T), odor discrimination (D), and odor identification(I).

According to manufacturer's recommendations, the rest time between each of these subtests must be 3 minutes. Odorants were presented in pen-like odor dispensing devices in a quiet well-ventilated room, always by the same investigator. The subject tested could not have ingested anything within 15 minutes prior to testing, just water. The examiner wore odorless gloves, changed for each patient. For odor presentation, the pen's cap was removed by the experimenter for around 3 seconds, and the pen's tip was placed approximately 2 cm in front of both nostrils, without touching the skin. The interval between odor presentations was approximately 20 seconds. For T and D subtests triplets of Sniffin' Stick pens were presented to the patient which was blindfolded to prevent him from making any association with the colors of the pens.

The T subset consisted of the presentation of three sticks in randomized order, two containing only a solvent and the third the odorant at a particular dilution of *n-butanol*. The subjects had to identify the stick with the odorant. For the D test, triplets of odorants (two with the same odorants and one with a different one) were presented, and subjects were asked to identify the different one. The I test was performed on a multiple-forced-choice task, from a list of 4 descriptors each. The T subtest score ranges from 1 to 16 and the other two subtests (D and I) range from 0 to 16. The sum of the three subtests obtained a global score of olfaction, the Threshold-Discrimination-Identification (TDI) score. For this score, normative values are available allowing the diagnosis of anosmia (TDI score below 16), hyposmia (TDI score between 16 and 31) and normosmia (TDI score above 31) [5].

### **Statistical Analysis**

The statistical analysis was performed through the SPSS 15.0 Software and MedCalc Statistical Software version 19.3.1 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

Gaussian distribution was confirmed by visual analysis of Q-Q plots and the Kolmogorov-Smirnov test. To compare SST scores among groups Student *t* tests were used for D and I subtests and TDI total score, and for the analysis of non-normal data (T subtest) we performed Mann-Whitney U-tests for independent sample comparisons. To study the influence of different variables on olfaction performance, we used Student *t* test or analysis of variance (ANOVA) for factors with two or more categories respectively. For continuous numerical variables, Pearson's correlation coefficient was calculated.

In order to assess the olfactory evaluation which best discriminates patients from HC we performed receiver operator curves (ROC) and calculated the area under the curve (AUC) for the TDI and each subtest.

To investigate potential differences in the pattern of olfactory loss between patients and controls, we calculated the proportion that each subtest contributes to the composition of the TDI in both groups, considering only subjects with olfactory impairment.

To assess correlation between the different subtests, Spearman's rank correlation test was used.

Multiple comparisons were Bonferroni corrected and the alpha value was 0.05.

## RESULTS

### *Demographics and Clinical Assessment*

The comparison of clinical and demographic profiles among the two groups, including age, gender, schooling, cognition and smoking history showed no significant difference. The demographic and clinical variables of the subjects are shown in **Table 1**.

*Table 3. Demographic and clinical variables in Parkinson's disease and healthy controls*

	<b>Control (Mean ± SD) N = 17</b>	<b>PD (Mean ± SD) N = 27</b>	<b>p</b>
Age, years	61.4 (7.4)	65.6 (9.7)	0.13
Male sex, No (%)	3 (17.6)	11 (40.7)	0.18
Schooling, years	7.0 (3.5)	6.7 (4.5)	0.59
MoCA	22.4 (4.1)	20.5 (3.5)	0.09
Smoking History	10 (58.8)	13 (48.1)	0.75
Diseaseduration		8.4 (0.7)	
MDS-UPDRS		53.04 (4.8)	
Hoehn&Yahr		2.3 (0.1)	

## **Olfaction Assessment**

A total of 27 PD patients and 17 HC underwent formal olfactory testing. According to the Sniffin Sticks Test TDI score, 8 controls (47%) were classified as having normal olfaction and 9 (53%) with hyposmia. No control had anosmia. Among the PD patients, 7 (26%) were anosmic and 20 (74%) had hyposmia. No patient was classified as having normal olfaction.

The performance of PD patients on the three olfactory subtests, as well as on the final score (TDI), was significantly worse when compared with HC, as shown on **Table 2**.

*Table 2. Subtests of olfactory performance in Parkinson's disease and healthy controls*

<b>Olfactory Test - SST</b>	<b>Control (Mean ± SD) N = 17</b>	<b>PD (Mean ± SD) N = 27</b>	<b>p</b>
Threshold	6.5 (2.8)	3.0 (2.2)	<0.01
Discrimination	11.2 (2.5)	8.1 (1.8)	<0.01
Identification	11.7 (2.1)	7.3 (2.9)	<0.01
TDI	29.9 (4.9)	18.8 (5.0)	<0.01

As age could influence olfaction, we compared the mean age of subjects with and without olfaction impairment. Although the mean age in the group with hyposmia/anosmia was higher, this difference was not statistically significant (mean ± SD 64.97 ± 8.79 vs 59.75 ± 9.48,  $p = 0.14$ ).

The analysis of clinical variables that could influence the performance in the olfactory test showed that only cognition, measured by MoCA, correlated in a statistically significant way with TDI ( $r = 0.42$ ;  $p = 0.03$ ). All olfactory subtests correlated with MoCA in a similar degree (T:  $r = 0.33$ ,  $p = 0.02$ ; D:  $r = 0.39$ ,  $p < 0.01$  and I:  $r = 0.32$ ,  $p = 0.02$ ). When patients and HC were analyzed separately, this correlation was not statistically significant, probably due to the small sample size,

but for HC, the statistical significance was very close to the limit ( $p = 0.06$ ). Characteristics such as gender, smoking history, family history of PD or olfactory self-perception did not influence the value of TDI in both patients and controls. In patients, disease duration, levodopa equivalent daily dose (LEDD) or disease clinical subtype also did not influence test performance.

In order to evaluate if any of the subtests would have a greater capacity to differentiate patients from controls, we performed ROC analysis. The highest AUC was observed for I subtest (AUC: 0.87, 95% CI: 0.77–0.97) followed by D (AUC: 0.84, 95% CI: 0.71–0.96) and, finally, T (AUC: 0.82, 95% CI: 0.69–0.95). However, no subtest is better for this purpose than the application of TDI (AUC: 0.93, 95% CI: 0.86–1.00)(**Figure 1**). The sensitivity and specificity for the optimal cut-offs were calculated for all olfactory tests as follows: T (cut-off  $\leq 4$ , sensitivity 67% and specificity 94%); D (cut-off  $\leq 10$ , sensitivity 93% and specificity 65%); I (cut-off  $\leq 8$ , sensitivity 70% and specificity 94%) and TDI (cut-off  $\leq 24$ , sensitivity 78% and specificity 94%). (**Table 3**).

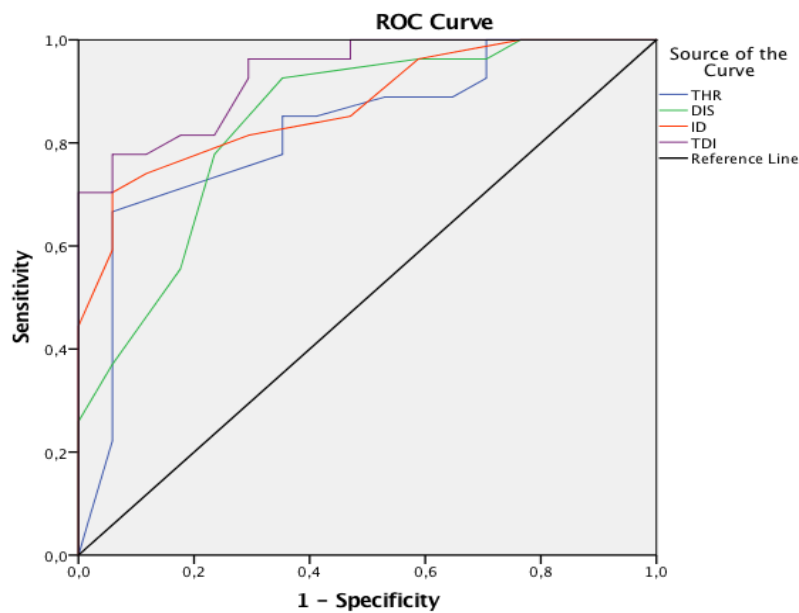
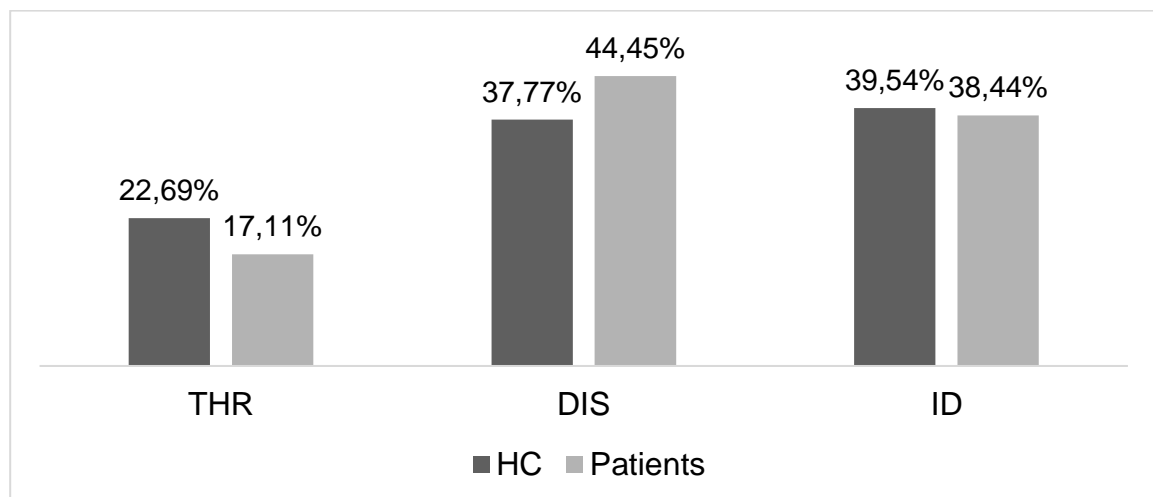


Fig 1. ROC curve analysis for the TDI and subtests. T (Threshold), D(Discrimination), I (Identification), TDI (Threshold-Discrimination-Identification)

*Table 3 The sensitivity and specificity for the optimal cut-offs for all olfactory subtests*

<b>Olfactory Test - SST</b>	<b>Cut-off</b>	<b>Sensitivity</b>	<b>Specificity</b>
Threshold	≤ 4	67%	94%
Discrimination	≤ 10	93%	65%
Identification	≤ 8	70%	94%
TDI	≤ 24	78%	94%

It was also investigated whether there was a difference in the pattern of olfactory loss between patients and controls. For this, we calculated the proportion that each subtest contributed to the composition of the TDI in both groups. In this calculation, all patients and only nine controls were included, as the others had no olfactory impairment. There was no statistically significant difference between the proportions of each subtest of the TDI between patients and controls with olfactory loss. (**Figure2**).



*Fig 2. Percentage contribution of each subtest to the TDI. Considering only subjects with olfaction impairment: 9 HC with hyposmia and all patients evaluated (7*



*with anosmia and 20 with hyposmia). Threshold:  $p = 0.20$ , Discrimination:  $p = 0.08$ , Identification:  $p = 0.97$ .*

We observed moderate correlation between discrimination and identification subtests scores in PD patients ( $rS = 0.41$ ;  $p = 0.03$ ). For each reduction of one point in the identification score, a reduction of 0.2 in discrimination is expected. A correlation coefficient of similar degree was observed for controls ( $rS = 0.44$ ;  $p = 0.079$ ), statistically nonsignificant probably due to sample size ( $n=17$ ). No correlation was found between other subtests, both in patients and in controls.

## **DISCUSSION**

As was expected, PD patients performed significantly worse on Sniffin Sticks Test than HC. All PD patients analyzed in this study showed olfaction impairment. Besides, around half of controls had hyposmia. These rates are greater than what is seen in the literature [1][4]. This higher prevalence of olfaction impairment, even in controls, could be a reflex of sociocultural differences rather than a worse sense of smell in the Brazilian population. We have not found another study that applied the complete Sniffin Sticks Test battery in PD patients in the Brazilian population

Although it is described in the literature that age is a factor that is associated with a worsening of olfaction[6], in this study, it was not found a statistically significant influence of age on olfactory test performance, although the older subjects showed a tendency to have a worse sense of smell. This could be explained by the small number of subjects studied and due to a small difference in age between the subjects. A similar study in the Honduran population, with 46 PD patients and 46 controls also failed in showing influence of age as well as education level and gender in the olfactory performance[7].

The influence of cognition has been described in previous studies[8][9][10] and was confirmed in this one when analyzing all subjects together, even when using just a limited screening tool like MoCA. Besides, the cognition seems to have a similar influence across all olfactory domains. In contrast, one previous study found a correlation between MoCA versus T ( $r=0.203$ ,  $p<0.05$ ), I ( $r=0.206$ ,  $p<0.05$ ) and TDI

( $r=0.234$ ,  $p<0.05$ ), but not with D [11]. In another study that assessed the olfaction in PD patients with and without mild cognitive impairment (MCI), Identification subtest was the only olfactory domain that differed between groups [12]. In this study, when patients and HC were analyzed separately the HC group showed a tendency of correlation between MoCA and TDI, which was not shown in patients. One hypothesis could be that olfaction is more influenced by cognition in healthy subjects than in PD patients, in which other factors could play a major role.

The complete battery of SST seems to be the most efficient tool for differentiating PD patients from controls, followed by the I subtest. One prospective, cross-sectional study whose objective was to define the optimum SST cut-offs that best discriminate PD patients from HCs had similar findings, since ROC analysis showed the largest areas under the curve for the sum score (TDI AUC 0.96, 95% CI 0.91 – 1.00) and the I subscore (AUC 0.94, 95% CI 0.88 – 1.00), while the performance of the D and T subscores did not surpass the pre-defined threshold [13]. The TDI and I also were superior to the other subtests in discriminating PD patients from other tremor syndromes (TDI AUC: 0.85, 95% CI: 0.80–0.89; I AUC: 0.86, 95% CI: 0.82–0.90; D AUC: 0.77, 95% CI: 0.71–0.81 and T AUC: 0.71 (95% CI: 0.65–0.77)[14]. Another study which applied only the I subtest of the Sniffin Sticks Test (SST-16) also found a good diagnostic accuracy in discriminating PD from HC (AUC: 0.90; sensitivity 83.3%; specificity 82.0%) [15]. Regarding the aim to enhance the accuracy in discriminating PD patients from HC, studies confirmed that the I evaluation is the best single subtest of Sniffin Sticks Test to accomplish this objective. Besides, it has been shown that the extended version of the olfactory subtests - for example, the 32-item odor I and D – is not superior to their short versions (16-item) [16]. However, the combination of I plus T subtests (but not the I plus D combination) is superior to one test alone. [17][16].

The different olfactory capacities (T,D and I) seem to be decreased in a similar proportion between patients and controls. Discrimination and identification showed correlation just in patients.

The limitations of the present study are the small sample size and the restriction to a single center in a country with big dimensions, which could compromise the extrapolation of the results to the whole Brazilian population.

In conclusion, the complete olfactory evaluation, using the Sniffin Sticks Test is superior than isolated subtests (T, D and I) in identifying olfaction impairment in Brazilian PD patients. Cognitive aspects seem to have some interference in olfaction performance even in healthy people. Cultural and cognitive aspects should be considered during olfactory assessment.

### **Acknowledgments**

The authors are grateful to professor Sidia Maria Callegari Jacques, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Department of Statistics for advice on the statistical analysis. Special thanks are due to all patients and their spouses for participating in this study.

### **Author Contributions**

**Conceptualization:** Carlos Roberto de Mello Rieder.

**Data collection:** Bruno Samuel Fraiman de Oliveira, Sheila Trentin.

**Writing:** Bruno Samuel Fraiman de Oliveira, Sheila Trentin.

**Review and editing:** Carlos Roberto de Mello Rieder, Yuri Ferreira Felloni Borges

### **References:**

1. Deeb J, Shah M, Muhammed N, Gunasekera R, Gannon K, Findley LJ, et al. A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: Comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease. *Qjm*. 2010;103(12):941–52.
2. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
3. Beach TG, White CL, Hladik CL, Sabbagh MN, Connor DJ, Shill HA, et al.

- Olfactory bulb  $\alpha$ -synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2009;117(2):169–74.
4. Landis BN, Konnerth C G, Hummel T. A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. 2004;114(10):1764–9.
  5. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the “Sniffin” Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects.” *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2007;264(3):237–43.
  6. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: Changes with age. *Science* (80- ). 1984;226(4681):1441–3.
  7. Ortiz J, Medina A, Pineda H, Gomez P, Medina R, Avila C. Implementation of sniffin sticks test in Honduran patients with Parkinson’s disease: A matched case control study. *Mov Disord [Internet].* 2018;33:S102. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623078603>
  8. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson’s disease: A 3 year longitudinal study. *Brain.* 2012;135(1):161–9.
  9. Fullard ME, Tran B, Xie SX, Toledo JB, Scordia C, Linder C, et al. Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson’s disease. *Park Relat Disord.* 2016 Apr 1;25:45–51.
  10. Camargo CHF, Jobbins VA, Serpa RA, Berbetz FA, Sabatini JS, Teive HAG. Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson’s disease. *Clin Neurol Neurosurg [Internet].* 2018;173(August):120–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.08.018>
  11. Masala C, Solla P, Liscia A, Defazio G, Saba L, Cannas A, et al. Correlation among olfactory function, motors’ symptoms, cognitive impairment, apathy, and fatigue in patients with Parkinson’s disease. *J Neurol [Internet].* 2018;265(8):1764–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8913-9>

12. Cecchini MP, Federico A, Zanini A, Mantovani E, Masala C, Tinazzi M, et al. Olfaction and taste in Parkinson's disease: The association with mild cognitive impairment and the single cognitive domain dysfunction. *J Neural Transm* [Internet]. 2019;126(5):585–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-019-01996-z>
13. Krismer F, Pinter B, Mueller C, Mahlknecht P, Nocker M, Reiter E, et al. Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. *Park Relat Disord* [Internet]. 2017;35:36–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.11.010>
14. Wolz M, Hähner A, Meixner L, Löhle M, Reichmann H, Hummel T, et al. Accurate detection of parkinson's disease in tremor syndromes using olfactory testing. *Eur Neurol*. 2014;72(1–2):1–6.
15. Mahlknecht P, Pechlaner R, Boesveldt S, Volc D, Pinter B, Reiter E, et al. Optimizing odor identification testing as quick and accurate diagnostic tool for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016;31(9):1408–13.
16. Boesveldt S, de Muinck Keizer RJO, Knol DL, Wolters EC, Berendse HW. Extended testing across, not within, tasks raises diagnostic accuracy of smell testing in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(1):85–90.
17. Boesveldt S, Verbaan D, Knol DL, Visser M, van Rooden SM, van Hilten JJ, et al. A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(14):1984–90.

**7.2 Artigo 2** Submetido para *Journal of Neurology*, aguardando revisão.

**Systematic Review and Meta-Analysis of *Sniffin Sticks Test* performance in different countries.**

*Sheila Trentin<sup>1\*</sup>, Bruno Samuel Fraiman de Oliveira<sup>1,2</sup>, Yuri Ferreira Felloni Borges<sup>1</sup>, Carlos Roberto de Mello Rieder<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Neurology Service, Hospital São Lucas da PUC-RS, Porto Alegre-RS, Brazil

<sup>2</sup> Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre-RS, Brazil

<sup>3</sup> Neurology Service, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre-RS, Brazil

\*Corresponding author  
E-mail: sheilatrentin@hotmail.com

**ABSTRACT:**

**Background:** Olfaction impairment occurs in about 90% of patients with Parkinson's Disease (PD). As one of the earliest symptoms of the disease, its identification, associated with additional tests, allows diagnosis in the prodromal phase of the disease. One of the most used forms of objectively evaluating the olfaction, the *Sniffin Sticks Test* (SST) is very used around the world. SST is divided into three subtests that assess olfactory threshold (T), discrimination (D) and identification (I). However, cultural and socioeconomic differences can influence test performance.

**Objective:** to systematic review and do a meta-analysis of the existent data about SST performance of PD patients and healthy controls (HC) in different countries and to investigate if there are other cofactors which could influence the olfactory test results.

**Methods:** a systematic search was conducted in four different database - PubMed, Embase, Cochrane and Scopus - for relevant literature about the use of SST and its subtests in PD patients and HC until March 2020. A meta-analysis of eligible studies on use of SST in PD patients and HC using the PRISMA guidelines was performed. A subgroup analysis by country was performed as well as a meta-regression using age, gender and air pollution as covariates.

**Results:** Four hundred and thirty studies were found. Our screening process included sixty-six articles in the meta-analysis. The mean score of SST-12 for PD patients was 5.71 (95% CI, 5.43 – 5.99) and for HC was 9.55 (95% CI, 9.15 – 9.95). In the I subtest of 16 odors the mean of PD patients was 7.28 (95% CI, 7.14 – 7.42) and the HC mean was 12.21 (95% CI, 11.94 – 12.48). In the D subtest the mean of PD patients was 8.02 (95% CI, 7.81 – 8.23) and the mean of HC was 11.67 (95% CI, 11.23 – 12.12). Regarding the T subtest patients had a mean of 3.35 (95% CI, 2.98 – 3.72) and the HC had a mean of 6.81 (95% CI, 5.84 – 7.79). In the total score (TDI) the mean of PD patients was 18.09 (95% CI, 17.31 – 18.87) and the HC had a mean of 30.27 (95% CI, 28.80 – 31.75). Overall, the heterogeneity among studies was moderate to high, varying from 57% to 96%. The intra-country heterogeneity also had a wide range (68 - 99%). In the subgroup analysis stratifying by country, the residual heterogeneity was also high, varying from 0% to around 97%. The meta-regression showed a significant correlation with age and air pollution in a few subtests.

**Conclusion:** This meta-analysis confirmed that PD patients have consistently lower scores than and HC in all SST subtests across all countries. A high heterogeneity was found among studies which was not significantly decreased after grouping by country and even intra-country heterogeneity was high. This fact signalizes that maybe cultural influence has a small contribution to the SST results. In the meta-regression, using age, gender and air pollution as moderators, we found an influence of age and air pollution in a few SST subtests.

## 1. INTRODUCTION:

## 1.1 Rationale:

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, after Alzheimer's dementia (1). Olfaction impairment is more prevalent than any motor symptom in patients with PD, being present in about 90% of patients. (Deeb, Shah et al. 2010). Olfactory reduction may occur years before the onset of motor symptoms (PD prodromal phase). Therefore, olfactory tests can be a valuable ancillary tool in the diagnostic process in PD, since olfactory function is not prominently impaired in atypical parkinsonism such as Multiple System Atrophy (MSA), Corticobasal Degeneration Syndrome (CBS) and Progressive Supranuclear Palsy (PSP) and is normal among patients with Essential Tremor (ET) (2).

Currently, olfactory tests have a specificity > 80% in differentiating PD from other parkinsonian conditions in most studies and according to the Movement Disorder Society (MDS) criteria, it can be used as an ancillary diagnostic tool (3).

The olfactory function can be tested with a non-invasive method such as psychophysical tests of olfaction, which has been widely used around the world. Two psychophysical tests are most used (2): the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) mostly used in USA (4) and the Sniffin Sticks Test (SST - Burghart Medizintechnik, Germany) mostly used in Europe (5).

The SST is divided into three subtests that assess olfactory threshold (T), discrimination (D) and identification (I). The T subtest consists of the presentation of three sticks in randomized order, two containing only a solvent and the third the odorant at a particular dilution of *n-butanol* or *phenyl ethyl alcohol* (PEA). The subjects have to identify the stick with the odorant. For the D subtest, triplets of odorants (two with the same odorant and one with a different one) are presented, and subjects are asked to identify the odd one. The I subtest is performed on a multiple-forced-choice task, from a list of 4 descriptors each. The T scores range from 1 to 16 and the D and I range from 0 to 16. The sum of the three subtests results in a global score of olfaction, the Threshold-Discrimination-Identification (TDI) score. For this score, normative values are available allowing the diagnosis of anosmia (TDI



score below 16), hyposmia (TDI score between 16 and 31) and normosmia (TDI score above 31) (5).

The I test can be performed using 12 (SST-12) or 16 (SST-16) odors. The SST-12 is a subset of the SST-16. In 2001, Hummel et al. concluded that among the 16 odors commonly used garlic, turpentine, and apple were correctly identified at rates lower than 55%, whereas all other odors were identified by more than 70% of the investigated subjects. In addition to the 3 odors mentioned above, anise also was excluded from the set of odors used, because the odors anise and licorice of the SST-16 were regarded as too similar to each other. Thus, the screening test could be based on only 12 items (6).

In order to recognize an aroma, one needs to have been exposed to it throughout life. This exposition depends on cultural and socioeconomic factors. This is so true, that there are cultural adaptations changing the original odors from SST-16. e.g. in South Korea and China (7) (8) (9) (10). In other countries - such as China, Turkey, Estonia, Sri Lanka, Denmark, United Kingdom and Greece - the original odors from SST-16 were kept the same but alternative descriptors were developed to accommodate for local culture (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17).

Besides, a Mexican study that evaluated three smell tests - SST-16, UPSIT and Brief Smell Identification Test (B-SIT) – found lower sensitivities and specificities of those tests in the Mexican population when compared with published reports from other countries. Some odors like lemon, turpentine and rose had an identification rate below the 25th percentile for all three tests in that population(18).

Therefore, the knowledge of SST results variability in different countries and cultures is important to inform the investigator about the reliability of this test in different world regions.

## **1.2 Objectives:**

To review the olfactory performance of PD patients and healthy controls (HC) measured by complete SST or its subtests in different countries and to investigate if

there are cofactors that could influence the olfactory test results, such as age, gender and air pollution.

The Patient, Intervention, Comparison, Outcome (PICO) strategy is shown in **Table 1**.

## **2. METHODS:**

### **2.1 Protocol:**

This systematic review and meta-analysis are reported according to the PRISMA guidelines (19).

### **2.2 Eligibility criteria:**

In order to be included in the final study, the articles had to fulfil the following criteria: I) studies that evaluated olfaction in PD patients using the complete SST or its subtests, II) papers written in English or Spanish.

Were excluded papers that: I) were non-original articles, such as reviews, II) using an adapted local version of I subtest when this was the only olfactory test applied III) using another olfactory test different from SST, IV) only studying PD patients treated with deep brain stimulation (DBS), V) when it was unclear the patient's country of origin and VI) studies that didn't publish the numerical result of the olfactory test.

No restriction was made about the original study design and its primary purpose.

### **2.3 Information Sources:**

A literature search was performed for articles published from inception until 22<sup>nd</sup> March 2020 in four electronic databases: PubMed, Embase, Cochrane and Scopus.

### **2.4 Search:**

The search strategy was conducted using the following combination of terms: (“Parkinson Disease” OR “Parkinson's Disease” OR “Idiopathic Parkinson's Disease” OR “Parkinsons Disease”) AND (“Sniffin” OR “SST” OR “Sniffin Sticks”).

### **2.5 Study Selection:**

Two reviewers (ST and BSFO) separately screened all abstracts that were obtained from the search criteria. In case of disagreement about the potential inclusion of an article, a final decision was made after a debate. After this, the selected studies had their full text analyzed by the reviewers and reasons for exclusion were recorded.

### **2.6 Data collection process:**

One reviewer (ST) extracted data onto a table, and data were confirmed by another reviewer (BSFO).

### **2.7 Data items:**

We sought and retrieved the following data from the studies: I) sample size of PD patients and HC, II) age of participants, III) proportion of males, IV) total SST score (TDI) and its subtests (T, D, and I) scores separately and, when was the case, SST-12 score.

We extracted data for air pollution from World Health Organization (WHO) database for the country of origin for the selected studies. The air pollution was measured by the concentration of fine particles matter (PM<sub>2.5</sub>) considering the average values for each country. These data were last updated in 2016. For more information see: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.SDGPM25116v?lang=en>.

### **2.8 Risk of Bias:**

Our meta-analysis was not aimed to select a specific study design. We collected data from all articles that performed the SST and displayed its numerical result in the publication, regardless of the original study objective or outcomes.

Therefore, there is no suitable formal tool of quality assessment in this setting. As the olfactory performance was not necessarily the primary outcome of those studies, the publication bias was not relevant for this matter.

### **2.9 Summary Measures:**

As some studies only performed certain subtests of the full SST, we separated the analysis by T, D, I, total score (TDI) and SST-12. The results were expressed in the selected studies as mean and standard deviation (SD).

For multicenter studies which included different countries, the results from each country was analyzed separately. In a similar way, studies with multiple cohorts each one was analyzed separately. When a study didn't show the standard deviation in its results, a mean of the SD published by the other studies was used. Some studies reported their data with median and interquartile range. In such cases, the median was used as mean and, again, the SD value used was the mean of the SD published by the other articles.

### **2.10 Synthesis of Results:**

We performed five separate meta-analysis: for T, D, I (SST-16), TDI and SST-12.

The effect measures were combined using standard meta-analysis methods. We incorporated the possible heterogeneity using the random effects model to calculate the raw mean (mraw) and confidence interval (CI) of the olfactory tests scores among different studies. After that, we tried to explain the heterogeneity found among studies performing a subgroup analysis splitting by countries. Inter-study heterogeneity within countries was only assessable when at least two studies by country were available. The statistical heterogeneity was evaluated by  $I^2$  tests and was considered significant if  $I^2 > 50\%$ . P-values assessed whether the observed heterogeneity was statistically significant. Significance for pooled estimates was taken as a two-sided  $p < 0.05$ .

The statistical analysis was performed using RStudio version 1.2.5033 © 2009-2019 RStudio, Inc.

### **2.11 Additional analysis:**

A meta-regression was made using age, pollution and percentage of males as moderators. In order to do the meta-regression, we first observed the assumptions of linearity, normality and homoscedasticity through bubble plot, qqnorm and abline graphs, respectively.

## **3. RESULTS:**

### **3.1 Study Selection:**

A total of 578 articles were found across all databases. After duplicates removed, 430 articles remained. After titles and abstracts were manually screened, only 180 were eligible for full text assessment.

One-hundred and fourteen articles were excluded with the reasons provided in **Figure 1**. A total of 66 articles were included in the systematic review and meta-analysis and are listed in **Table 2**.

### **3.2 Study Characteristics:**

The 66 articles enrolled 10,301 subjects, being 7,508 PD patients and 2,793 HC. The sample size in the papers varied between 5 (20) and 1,259 (21). The PD patients had a mean age of  $53.78 \pm 4.08$  and a percentage of males was  $56.96 \pm 9.9$ . The HC group had a mean age of  $51.48 \pm 6.47$  and a mean percentage of males of  $46.89 \pm 11.65$  (weighed mean  $\pm$  SD). Studies were published between 2008 and 2020. The studies population originated from 25 countries, as follows: Argentina (4), Australia (1), Austria (2), Brazil (4), Canada (1), Chile (1), China (8), Denmark (1), Estonia (1), Germany (10), Honduras (1), India (1), Italy (8), Japan (2), South Korea (2), Mexico (1), Netherlands (5), Poland (1), Russia (1), Spain (1), Sri Lanka (1),

Switzerland (2), Thailand (1), Turkey (2), United Kingdom (2). Besides, there were two multicenter studies, one including patients from Austria, Netherlands and Italy and, the other, from China and Germany.

Eighteen studies used the SST in its full version composed by T, D, I and TDI. Besides these, 4 articles provided only the result of the total score (TDI). One paper expressed the results of T, D and I, but not the TDI. Sixteen tested only SST-16 and thirteen, just SST-12. Two papers applied both tests: SST-12 and SST-16. Two studies applied only T subtest. In three papers selected for the meta-analysis, although the full SST was performed, we analyzed only T and D, since the I subtest suffered cultural adaptations. Two articles made available only I subtest and TDI. From four studies, we analyzed just D and I subtests, since 2 of them used PEA to test the T and 2 didn't test the T at all. One paper provided only D, I and TDI values.

### **3.3 Risk of Bias:**

Overall, the heterogeneity among studies was moderate to high, varying from 57% (patients - Identification of 16 odors) to 96% (HC – T subtest and TDI). The intra-country heterogeneity, when applicable, had a wide range (0 – 99%) depending on the olfactory test used and considering patients or HC (see forest plot). In the subgroup analysis stratifying by country, the residual heterogeneity - which is the heterogeneity that was not explained by this variable - was also high, varying from 47% (patients – I subtest of 16 odors) to around 97% (HC – T subtest and TDI). However, there is a situation in which the residual heterogeneity was equal to zero (HC - SST-12), since in this group there was just one study per country, with the exception of China, that had an intra-country heterogeneity of zero though.

### **3.4 Results of individual studies:**

The results of individual studies, including the study country of origin, sample size, participants mean age, mean percentage of males and olfactory test used, with the respective results expressed in mean (SD) are summarized in **table 2**.

### **3.5 Synthesis of results:**

This meta-analysis had a *a priori* focus on a subgroup analysis by country. See the forest plot of each olfactory test for PD patients and HC in **figures 2 - 11**.

### **3.6 Additional Analysis:**

The meta-regression was made using age, air pollution and percentage of males as moderators for the SST and its subtests performance. The age explained 74.12% of the heterogeneity observed among studies on T subtest of HC ( $p < 0.001$ ) and also showed influence on D subtest in patients but did not reach statistical significance in this meta-analysis ( $p = 0.053$ ). The air pollution also interfered with SST-12 scores both for patients (accounted for 29.75% of the heterogeneity;  $p = 0.002$ ) and HC (accounted for 46.98% of the heterogeneity;  $p < 0.001$ ). The heterogeneity among studies on the remaining subtests were not explained by the moderators.

## **4. DISCUSSION:**

### **4.1 Summary of evidence:**

Based on the evidence from the literature that the olfactory tests results could be influenced by the cultural background of the subjects undergoing the test (18) and, considering the necessity of cultural adaptations in the SST, we performed this meta-analyzes to investigate the olfactory performance across different countries.

The studies included were from all continents, except Africa, being the majority of subjects from Europe (71.8%), followed by Asia (15.2%), South America (8.3%), North America (2.4%), Oceania (1.2%) and Central America (0.8%).

This meta-analysis showed a raw mean with a confidence interval for the different SST subtests. The mean score of SST-12 for PD patients was 5.71 (95% CI, 5.43 – 5.99), wherein Australia had a higher and India a lower mean. The mean in this test for HC was 9.55 (95% CI, 9.15 – 9.95). Again, some countries performed above the global mean (Germany, Austria, Chile and Italy) and below (Brazil, China and India). In the I subtest of 16 odors the mean of PD patients was 7.28 (95% CI, 7.14 – 7.42) and three countries had lower means (Austria, Japan and Canada). The

HC mean in this test was 12.21 (95% CI, 11.94 – 12.48) with Netherlands, Poland, Austria, Turkey and Canada performing above the global mean and China, Mexico, Japan and Honduras below the global mean. In the D subtest the mean of PD patients was 8.02 (95% CI, 7.81 – 8.23) with Argentina above and Japan below the global mean. The mean of HC was 11.67 (95% CI, 11.23 – 12.12) with Netherlands and South Korea below the mean and Canada above it. Regarding the T subtest patients had a mean of 3.35 (95% CI, 2.98 – 3.72) with Switzerland and South Korea above and Netherlands below the global mean. The HC had a mean of 6.81 (95% CI, 5.84 – 7.79) with Netherlands and Japan above the global mean and South Korea below it. In the TDI the mean of PD patients was 18.09 (95% CI, 17.31 – 18.87) with Japan below the mean and China above it. The HC had a mean of 30.27 (95% CI, 28.80 – 31.75) with Austria and Turkey above and Honduras below the global mean.

We found a high heterogeneity among studies that did not suffer much reduction after the subgroup analysis stratifying by country. In the meta-regression, some subtests seem to suffer influence from age (T subtest in HC) and others from air pollution (SST-12 in PD patients and HC). Still, this is not sufficient to explain all the heterogeneity found. This fact suggests that other factors could be in play to explain the differences among studies, such as cognition that is known to have some influence in olfactory performance (22) (23) (24).

#### **4.2 Limitations:**

Since the studies included did not necessarily had the olfactory performance as the main outcome, the inclusion criteria could differ, selecting samples with different baseline characteristics. Moreover, important information, such as cognitive background, educational level, disease duration and subjects age has not always been described preventing the possibility to control those covariates.

There are around 200 countries around the world. This meta-analysis included only studies from 25 of them, that is about 12.5% of all nations. The continents also are unevenly represented with the vast majority of enrolled subjects coming from Europe. There was no study from Africa. The lack of uniform representativity among continents may also minimize an even higher heterogeneity. Besides, the number of



studies for each country is relatively low, with many countries having only one study available. This fact makes it hard to consider one study as a truly representative of the whole population of the country, which is known to be diverse and prone to regional differences.

Another issue is that the data available from air pollution is not collected at the same year the studies were conducted in the majority of the cases. Besides, we used an average measure for each country, this does not take into account a wide variation in air pollution levels in different cities and country regions.

### **4.3 Conclusions:**

This meta-analysis confirmed the differences in olfactory performance between PD patients and HC in all SST subtests and a high heterogeneity among studies was found. This heterogeneity is not significantly decreased after a subgroup analysis considering the country as the grouping variable. Even in studies from the same country a significant heterogeneity is observed. This suggests that beyond cultural or geographic regions other factors are contributing to these differences in SST performance. Therefore, other factors must have a greater influence. Adding to this evidence, one would expect the cultural influences to be more perceived in the identification tests and less so in the T and D subtests. However, that was not what was found, since there was also a high heterogeneity among studies and in the subgroup analysis - separating by country - in the T and D subtests.

It is important to note that the heterogeneity was present not only in patients, but also in controls, which gives rise to the possibility that factors not only related to the disease may be responsible for the variable performance on the SST. In the meta-regression, using age, gender and air pollution as moderators, we found an influence of age and air pollution in a few SST subtests. However, these factors explained a limited amount of the heterogeneity. We hypothesized that other factors could be generating that heterogeneity like cognition, smoking, genetic background and others did not explored in this meta-analysis. This meta-analysis shows that

further studies addressing possible factors related to olfaction perception are needed.

### References:

1. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's Disease. *Neuroepidemiology*. 1996;14(2):317–35.
2. Nielsen T, Jensen MB, Stenager E, Andersen AD. The use of olfactory testing when diagnosing Parkinson's disease - a systematic review. *Dan Med J*. 2018 May;65(5).
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
4. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*. 1984;94:176–8.
5. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin" Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects." *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2007;264(3):237–43.
6. Hummel T, Kati G, Dresden R, Claus-Gunther G, Dresden K, Kobal GG. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. Vol. 110, *Ann Oral Rhinol Laryngol*. 2001.
7. Kim JSES, Oh E, Park J, Youn J, Jang W. Serum 25-hydroxyvitamin D3 level may be associated with olfactory dysfunction in de novo Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2018 Nov;57:131–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.08.003>
8. Park JW, Kwon DY, Choi JH, Park MH, Yoon HK. Olfactory dysfunctions in drug-naïve Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Park Relat Disord* [Internet]. 2018;46:69–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.11.334>
9. Oh E, Park J, Youn J, Kim JS, Park S, Jang W. Olfactory dysfunction in early Parkinson's disease is associated with short latency afferent inhibition reflecting central cholinergic dysfunction. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2017;128(6):1061–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.011>
10. Pinkhardt EH, Liu H, Ma D, Chen J, Pachollek A, Kunz MS, et al. Olfactory screening of Parkinson's Disease patients and healthy subjects in China and

- Germany: A study of cross-cultural adaptation of the Sniffin' Sticks 12-identification test. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(11):e0224331. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2003727855>
11. Chen W, Chen S-DSS-D, Kang W-Y, Li B, Xu Z-M, Xiao Q, et al. Application of odor identification test in Parkinson's disease in China: A matched case-control study. *J Neurol Sci* [Internet]. 2012 May;316(1–2):47–50. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51878100>
  12. Guducu C, Taslica S, Cakmur R, Ozgoren M, Ikiz AO, Oniz A, et al. Assessing olfactory function in Parkinson's disease via entropy analysis of chemosensory event related potentials. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2015 Oct;237(2):111–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606160465>
  13. Antsov E, Silveira-Moriyama L, Kilk S, Kadastik-Eerme L, Toomsoo T, Lees A, et al. Adapting the Sniffin' Sticks olfactory test to diagnose Parkinson's disease in Estonia. *Mov Disord* [Internet]. 2014 Aug;27(8):S500. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70802860>
  14. Silveira-Moriyama L, Sirisena D, Gamage P, Gamage R, de Silva R, Lees AJ. Adapting the Sniffin' Sticks to diagnose Parkinson's disease in Sri Lanka. *Mov Disord* [Internet]. 2009 Jun;24(8):1229–33. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354980902>
  15. Fjaeldstad A, Kjaergaard T, Van Hartevelt TJ, Moeller A, Kringelbach ML, Ovesen T. Olfactory screening: Validation of Sniffin' Sticks in Denmark. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(6):545–50.
  16. Neumann C, Tsioulos K, Merkonidis C, Salam M, Clark A, Philpott C. Validation study of the "Sniffin" Sticks" olfactory test in a British population: A preliminary communication." *Clin Otolaryngol*. 2012;37(1):23–7.
  17. Konstantinidis I, Printza A, Genetzaki S, Mamali K, Kekes G, Constantinidis J. Cultural adaptation of an olfactory identification test: The Greek version of Sniffin' Sticks. *Rhinology*. 2008;46(4):292–6.
  18. Rodríguez-Violante M, Gonzalez-Latapi P, Camacho-Ordoñez A, Martínez-Ramírez D, Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A. Comparing the accuracy of different smell identification tests in Parkinson's disease: Relevance of cultural aspects. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2014;123:9–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.04.030>

19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339(7716):332–6.
20. Omoto S, Mori E, Fujioka K, Tsubota A, Kita J, Kinoshita M, et al. A novel device for estimating olfactory threshold for differential diagnosis of parkinsonian syndrome: A pilot study. *J Neurol Sci [Internet]*. 2017;381:722. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620184544>
21. Lawton M, Hu MTM, Baig F, Ruffmann C, Barron E, Swallow DMA, et al. Equating scores of the University of Pennsylvania Smell Identification Test and Sniffin' Sticks test in patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord [Internet]*. 2016 Dec;33:96–101. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612927283>
22. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: A 3 year longitudinal study. *Brain*. 2012;135(1):161–9.
23. Fullard ME, Tran B, Xie SX, Toledo JB, Scordia C, Linder C, et al. Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2016 Apr 1;25:45–51.
24. Camargo CHF, Jobbins VA, Serpa RA, Berbetz FA, Sabatini JS, Teive HAG. Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Oct 1;173:120–3.
25. Rossi M, Perez-Lloret S, Millar Vernetti P, Drucaroff L, Costanzo E, Ballesteros D, et al. Olfactory Dysfunction Evaluation Is Not Affected by Comorbid Depression in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2015;30(9):1275–9.
26. Millar Vernetti P, Perez Lloret S, Rossi M, Cerquetti D, Merello M. Validation of a new scale to assess olfactory dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord [Internet]*. 2012;18(4):358–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.12.001>
27. Terroba Chambi C, Rossi M, Bril A, Vernetti PM, Cerquetti D, Cammarota A, et al. Diagnostic Value of Combined Acute Levodopa Challenge and Olfactory Testing to Predict Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(6):824–8.
28. Rossi M, Perez-Lloret S, Millar P, Drucaroff L, Costanzo E, Ballesteros D, et al. Depression as a confounding factor for hyposmia evaluation in Parkinson's disease patients. *Mov Disord [Internet]*. 2014;29:S324. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71496928>
29. Evans AH, Chai CH. Evaluation of Nonmotor Symptoms in Diagnosis of

- Parkinsonism and Tremor. *Parkinsons Dis* [Internet]. 2016;2016. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611853683>
30. Scherfler C, Esterhammer R, Nocker M, Mahlknecht P, Stockner H, Warwitz B, et al. Correlation of dopaminergic terminal dysfunction and microstructural abnormalities of the basal ganglia and the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain* [Internet]. 2013 Oct;136(10):3028–37. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L369932662>
  31. Krismer F, Pinter B, Mueller C, Mahlknecht P, Nocker M, Reiter E, et al. Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative Parkinsonism. *Mov Disord* [Internet]. 2016 Feb;31:S70. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612038553>
  32. Mahlknecht P, Pechlaner R, Boesveldt S, Volc D, Pinter B, Reiter E, et al. Optimizing odor identification testing as quick and accurate diagnostic tool for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016;31(9):1408–13.
  33. Santin R, Fonseca VF, Bleil CB, Rieder CRM, Hilbig A. Olfactory function and Parkinson's disease in Southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(2):252–7.
  34. Cury R, Carvalho M, Santos Ghilardi MG, Estevo A, De Paiva A, Lopez F, et al. Effects of Deep Brain Stimulation on olfactory function in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2017;32:236–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616772280>
  35. Moscovich M, Moro A, Munhoz R, Teive HG, Moryiama L. Olfaction analysis in spinocerebellar ataxia type 10 and type 3 comparing with healthy controls and PD. *Mov Disord* [Internet]. 2016;31:S331–2. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612037291>
  36. Tremblay C, Durand Martel P, Frasnelli J. Trigeminal system in Parkinson's disease: A potential avenue to detect Parkinson-specific olfactory dysfunction. *Park Relat Disord* [Internet]. 2017;44:85–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.09.010>
  37. Parrao T, Chana P, Venegas P, Behrens MI, Aylwin ML. Olfactory deficits and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* [Internet]. 2012;10(1–4):179–82. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51869917>
  38. Wang Y, Wu JJ, Liu FT, Chen K, Chen C, Luo SS, et al. Olfaction in Parkin

- carriers in Chinese patients with Parkinson disease. *Brain Behav.* 2017;7(5):1–7.
39. Li D-K, Liu F-T, Chen K, Bu L-L, Yang K, Chen C, et al. Depressive symptoms are associated with color vision but not olfactory function in patients with parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2018;30(2):122–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621731743>
  40. Huang SF, Chen K, Wu JJ, Liu FT, Zhao J, Lin W, et al. Odor identification test in idiopathic REM-behavior disorder and Parkinson's disease in China. *PLoS One.* 2016;11(8):1–13.
  41. Chen W, Kang WY, Chen S, Wang Y, Xiao Q, Wang G, et al. Hyposmia correlates with SNCA variant and non-motor symptoms in Chinese patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2015;21(6):610–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.03.021>
  42. Wang X-Y, Han Y-Y, Li G, Zhang B. Association between autonomic dysfunction and olfactory dysfunction in Parkinson's disease in southern Chinese. *BMC Neurol* [Internet]. 2019 Feb;19(1):17. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L626172808>
  43. Lin YQ, Cui SS, Du JJ, Li G, He YX, Zhang PC, et al. N1 and P1 components associate with visuospatial-executive and language functions in normosmic Parkinson's disease: An event-related potential study. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2019;10(FEB). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L628316038>
  44. Wang RD. Iron metabolism in parkinson's disease patients with olfactory disorder. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2016;64:S374. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611887717>
  45. Knudsen K, Fedorova TD, Hansen AK, Sommerauer M, Haase A-M, Svendsen KB, et al. Objective intestinal function in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Park Relat Disord* [Internet]. 2019;58:28–34. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85051989426&doi=10.1016%2Fj.parkreldis.2018.08.011&partnerID=40&md5=43974c07ac9d6b3185e0209f959458e5>
  46. Antsov E, Silveira-Moriyama L, Kilk S, Kadastik-Eerme L, Toomsoo T, Lees A, et al. Adapting the Sniffin' Sticks olfactory test to diagnose Parkinson's disease in Estonia. *Park Relat Disord* [Internet]. 2014;20(8):830–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.012>
  47. Busse K, Heilmann R, Kleinschmidt S, Abu-Mugheisib M, Höppner J,

- Wunderlich C, et al. Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Apr;83(4):441–7.
48. Brockmann K, Srulijes K, Hauser AK, Schulte C, Csoti I, Gasser T, et al. GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology [Internet]*. 2011 Jul;77(3):276–80. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362309972>
  49. Casjens S, Eckert A, Woitalla D, Ellrichmann G, Turewicz M, Stephan C, et al. Diagnostic Value of the Impairment of Olfaction in Parkinson's Disease. *PLoS One [Internet]*. 2013;8(5):e64735. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368926581>
  50. Kalampokini S, Lyros E, Luley M, Schöpe J, Spiegel J, Bürmann J, et al. Facial emotion recognition in Parkinson's disease: Association with age and olfaction. *J Clin Exp Neuropsychol [Internet]*. 2018 Apr;40(3):274–84. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627107562>
  51. Paschen L, Schmidt N, Wolff S, Cnyrim C, van Eimeren T, Zeuner KE, et al. The olfactory bulb volume in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(7):1068–73.
  52. Wolz M, Hähner A, Meixner L, Löhle M, Reichmann H, Hummel T, et al. Accurate detection of parkinson's disease in tremor syndromes using olfactory testing. *Eur Neurol*. 2014;72(1–2):1–6.
  53. Haehner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhofer L, Fauser M, Storch A, et al. Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS One [Internet]*. 2013;8(4):e61680. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368743244>
  54. Haehner A, Hummel T, Wolz M, Klingelhofer L, Fauser M, Storch A, et al. Effects of rasagiline on olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord [Internet]*. 2013;28(var.pagings CC-Dementia and Cognitive Improvement CC-ENT):S141. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00871919/full>
  55. Löhle M, Wolz M, Beuthien-Baumann B, Oehme L, van den Hoff J, Kotzerke J, et al. Olfactory dysfunction correlates with putaminal dopamine turnover in early de novo Parkinson's disease. *J Neural Transm [Internet]*. 2020;127(1):9–16. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2003930709>

56. Iannilli E, Stephan L, Hummel T, Reichmann H, Haehner A. Olfactory impairment in Parkinson's disease is a consequence of central nervous system decline. *J Neurol* [Internet]. 2017;264(6):1236–46. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85019741334&doi=10.1007%2Fs00415-017-8521-0&partnerID=40&md5=4941b11f6d05f7cac387dd582367febd>
57. Ortiz J, Medina A, Pineda H, Gomez P, Medina R, Avila C. Implementation of sniffin sticks test in Honduran patients with Parkinson's disease: A matched case control study. *Mov Disord* [Internet]. 2018;33:S102. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623078603>
58. George J, Jose T, Behari M. Use of Indian smell identification test for evaluating olfaction in idiopathic Parkinson's disease patients in India. *Neurol India* [Internet]. 2013;61(4):365–70. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L369893935>
59. Cecchini MP, Osculati F, Ottaviani S, Boschi F, Fasano A, Tinazzi M, et al. Taste performance in Parkinson's disease. *J Neural Transm* [Internet]. 2014 Feb;121(2):119–22. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372293585>
60. Masala C, Solla P, Liscia A, Defazio G, Saba L, Cannas A, et al. Correlation among olfactory function, motors' symptoms, cognitive impairment, apathy, and fatigue in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(8):1764–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8913-9>
61. Solla P, Masala C, Cannas A, Defazio G. Gender differences in olfactory dysfunctions in Sardinian patients affected by Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2018;33:S720–1. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L624550954>
62. Passali GC, Bove F, Vargiu L, Bentivoglio AR, Anzivino R, De Corso E, et al. New olfactometric findings in Parkinson's disease. *Clin Otolaryngol* [Internet]. 2017;42(4):837–43. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85011559378&doi=10.1111%2Fcoa.12816&partnerID=40&md5=a0bc9b25218da8cfbea7e7b016c79132>
63. Cecchini MP, Federico A, Zanini A, Mantovani E, Masala C, Tinazzi M, et al. Olfaction and taste in Parkinson's disease: The association with mild cognitive impairment and the single cognitive domain dysfunction. *J Neural Transm* [Internet]. 2019;126(5):585–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-019-01996-z>



64. Ferraris A, Ialongo T, Passali GC, Pellecchia MT, Brusa L, Laruffa M, et al. Olfactory dysfunction in Parkinsonism caused by PINK1 mutations. *Mov Disord* [Internet]. 2009;24(16):2350–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L358095240>
65. Solla P, Masala C, Liscia A, Piras R, Ercoli T, Fadda L, et al. Sex-related differences in olfactory function and evaluation of possible confounding factors among patients with Parkinson's disease. *J Neurol* [Internet]. 2020;267(1):57–63. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2003426554>
66. De Rosa A, Nettore IC, Cantone E, Maione L, Desiderio S, Peluso S, et al. The flavor test is a sensitive tool in identifying the flavor sensorineural dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* [Internet]. 2019 Jul;40(7):1351–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L626841419>
67. Yoritaka A, Shimo Y, Shimo Y, Inoue Y, Yoshino H, Hattori N. Nonmotor symptoms in patients with PARK2 mutations. *Parkinsons Dis* [Internet]. 2011; Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361353053>
68. Boesveldt S, De Muinck Keizer RJO, Wolters EC, Berendse HW. Odor recognition memory is not independently impaired in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2009;116(5):575–8.
69. Verbaan D, Boesveldt S, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, Macedo MG, et al. Is olfactory impairment in Parkinson disease related to phenotypic or genotypic characteristics? *Neurology* [Internet]. 2008 Dec;71(23):1877–82. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354715783>
70. Boesveldt S, de Muinck Keizer RJO, Knol DL, Wolters EC, Berendse HW. Extended testing across, not within, tasks raises diagnostic accuracy of smell testing in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(1):85–90.
71. Boesveldt S, Verbaan D, Knol DL, Visser M, van Rooden SM, van Hilten JJ, et al. A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(14):1984–90.
72. Roos DS, Oranje OJM, Freriksen AFD, Berendse HW, Boesveldt S. Flavor perception and the risk of malnutrition in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* [Internet]. 2018 Jun;125(6):925–30. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620823285>

73. Sienkiewicz-Jarosz H, Scinska A, Swiecicki L, Lipczynska-Lojkowska W, Kuran W, Ryglewicz D, et al. Sweet liking in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* [Internet]. 2013 Jun;329(1–2):17–22. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52519689>
74. Izhboldina O, Zhukova I, Zhukova N, Alifirova V, Latypova A, Nikitina M, et al. Dopaminergic therapy and its influence on the olfactory function of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2016;31:S127. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612038046>
75. Yang H-J, Kim YE, Yun JY, Kim H-J, Jeon BS. Identifying the clusters within nonmotor manifestations in early Parkinson's disease by using unsupervised cluster analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(3):e91906. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372837946>
76. Lopez Hernandez N, Garcia Escriva A, Shalabi Benavent M. Diagnostic value of combined assessment of olfaction and substantia nigra hyperechogenicity for Parkinson's disease. *Neurologia* [Internet]. 2015 Oct;30(8):496–501. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53134898>
77. Cozac V V, Auschra B, Chaturvedi M, Gschwandtner U, Hatz F, Meyer A, et al. Among early appearing non-motor signs of parkinson's disease, alteration of olfaction but not electroencephalographic spectrum correlates with motor function. *Front Neurol* [Internet]. 2017;8(OCT). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618874034>
78. Meusel T, Westermann B, Fuhr P, Hummel T, Welge-Lussen A. The course of olfactory deficits in patients with Parkinson's disease-A study based on psychophysical and electrophysiological measures. *Neurosci Lett* [Internet]. 2010 Dec;486(3):166–70. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51105969>
79. Kijjavijit T, Jagota P, Boonrod N, Kaewwilai L, Jitkritisadakul O, Bhidayasiri R. The use of Sniffin' Stick-16 smell identification test in Thai Parkinson's disease patients: A pilot study. *Mov Disord* [Internet]. 2014;29:S48. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71735854>
80. Saatçi Ö, Yılmaz NH, Zırh A, Yulug B. The therapeutic effect of deep brain stimulation on olfactory functions and clinical scores in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2019;68:55–61. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

85071345664&doi=10.1016%2Fj.jocn.2019.07.055&partnerID=40&md5=a635ff10315e3b1911627c73db94600d

81. Barber TR, Lawton M, Rolinski M, Evetts S, Baig F, Ruffmann C, et al. Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2017;40(8):11–3.

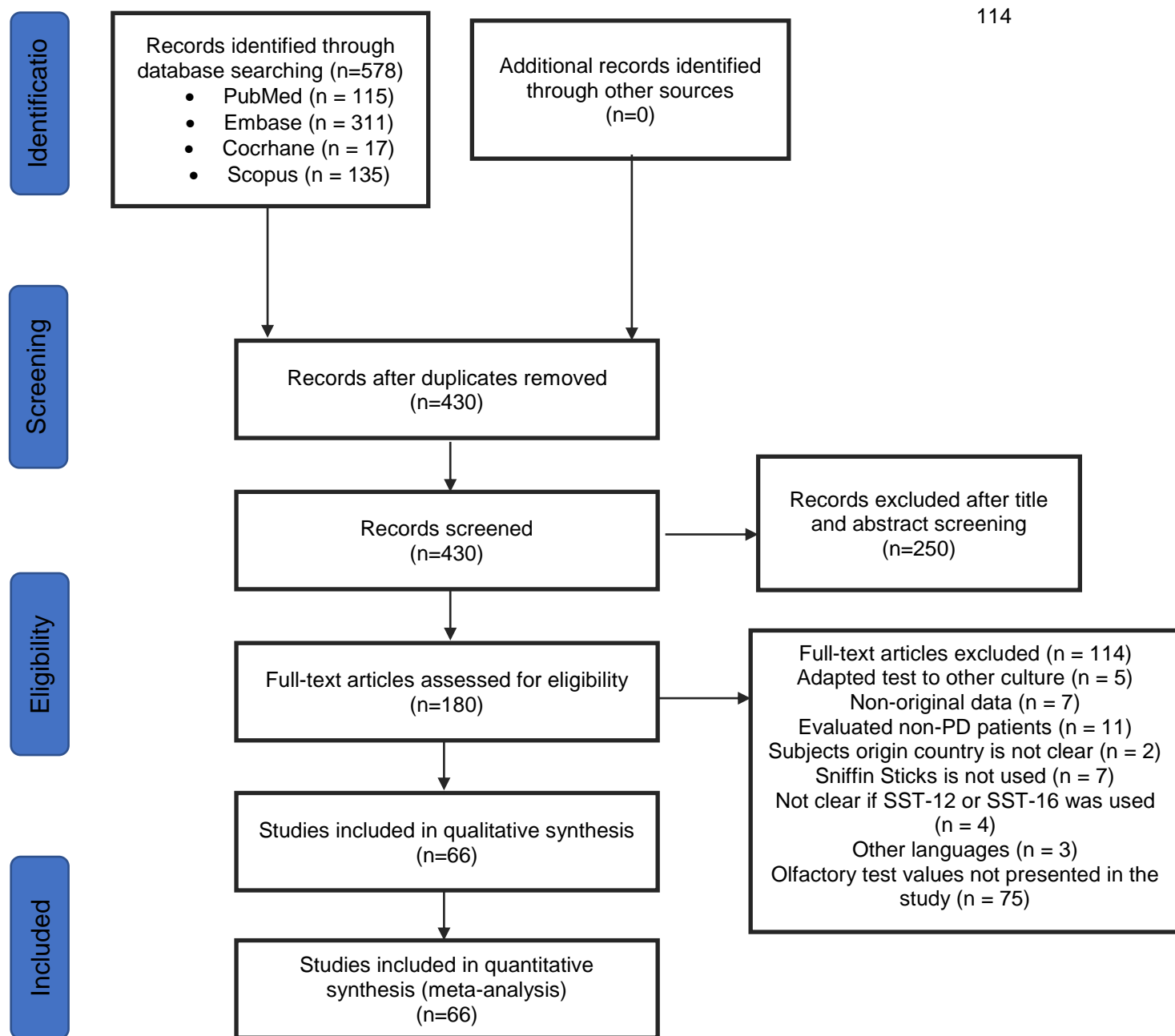


Figure 1 PRISMA flowchart of selected studies included in this systematic review (MOHER et al., 2009)

<b>Acronym</b>	<b>Definition</b>	<b>Determinants</b>
<b>P</b>	Patient or population	Patient's with PD and HC from different countries
<b>I</b>	Intervention	Sniffin' Sticks Test
<b>C</b>	Control or comparison	Patient's with PD and HC from different countries
<b>O</b>	Outcome	Olfaction performance on the complete SST or its subtests

*Table 1. PICO framework used to guide research question*

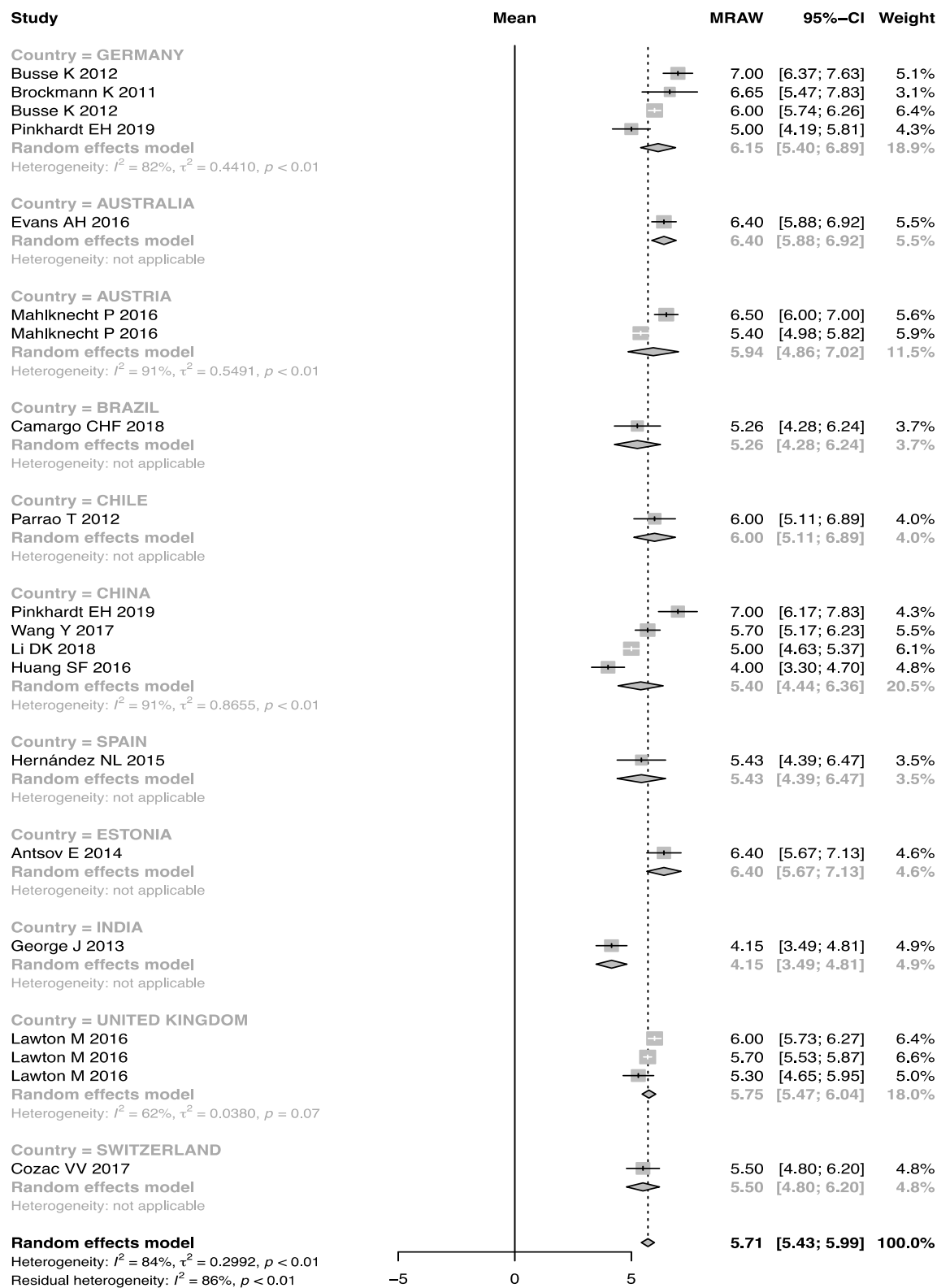


Figure 2

Forest plot of SST-12 olfaction test in Parkinson's disease in different countries

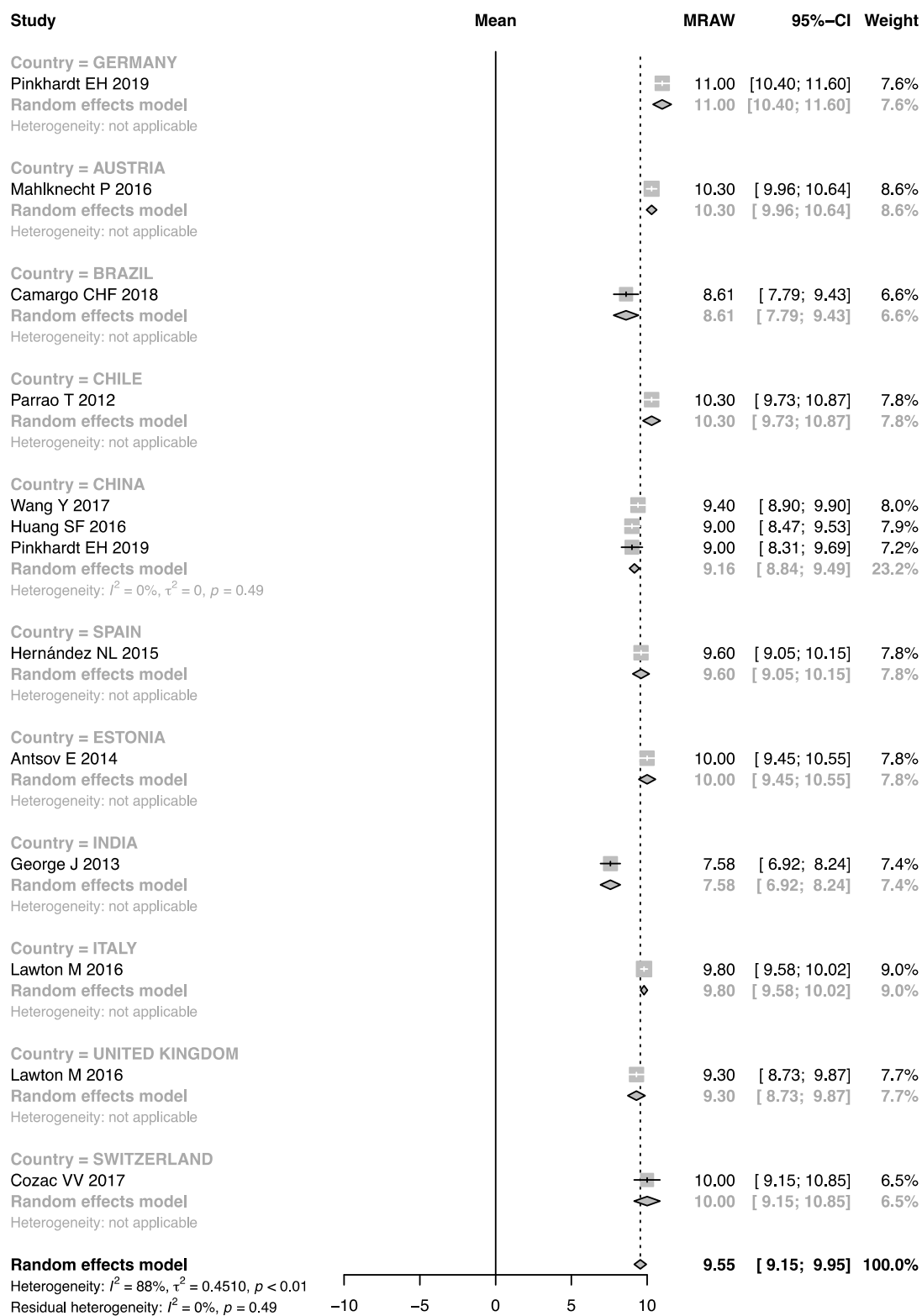


Figure 3.

Forest plot of SST-12 olfaction test in healthy individuals in different countries

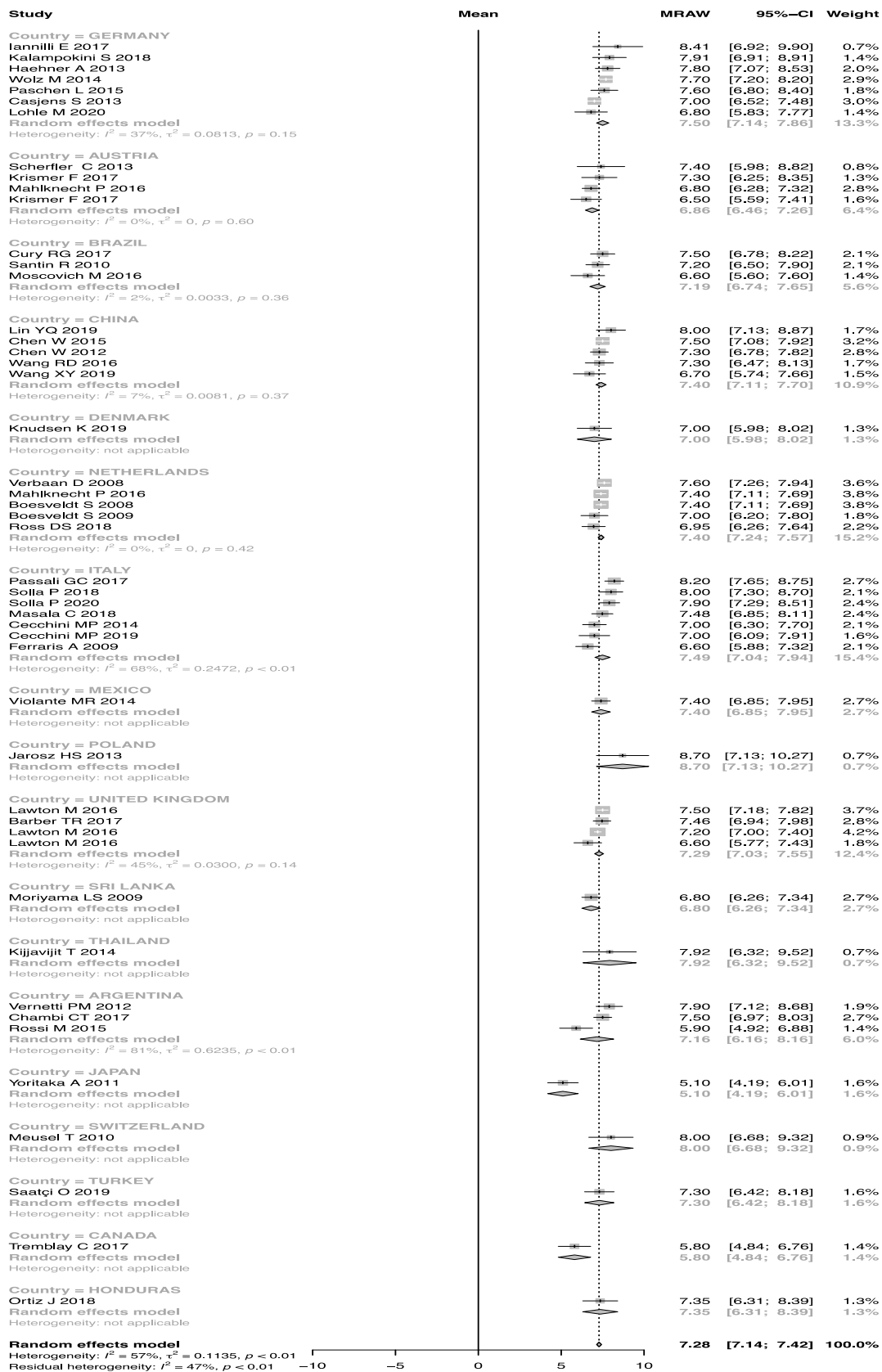


Figure 4. Identification of 16 odors in Parkinson's disease forest plot.



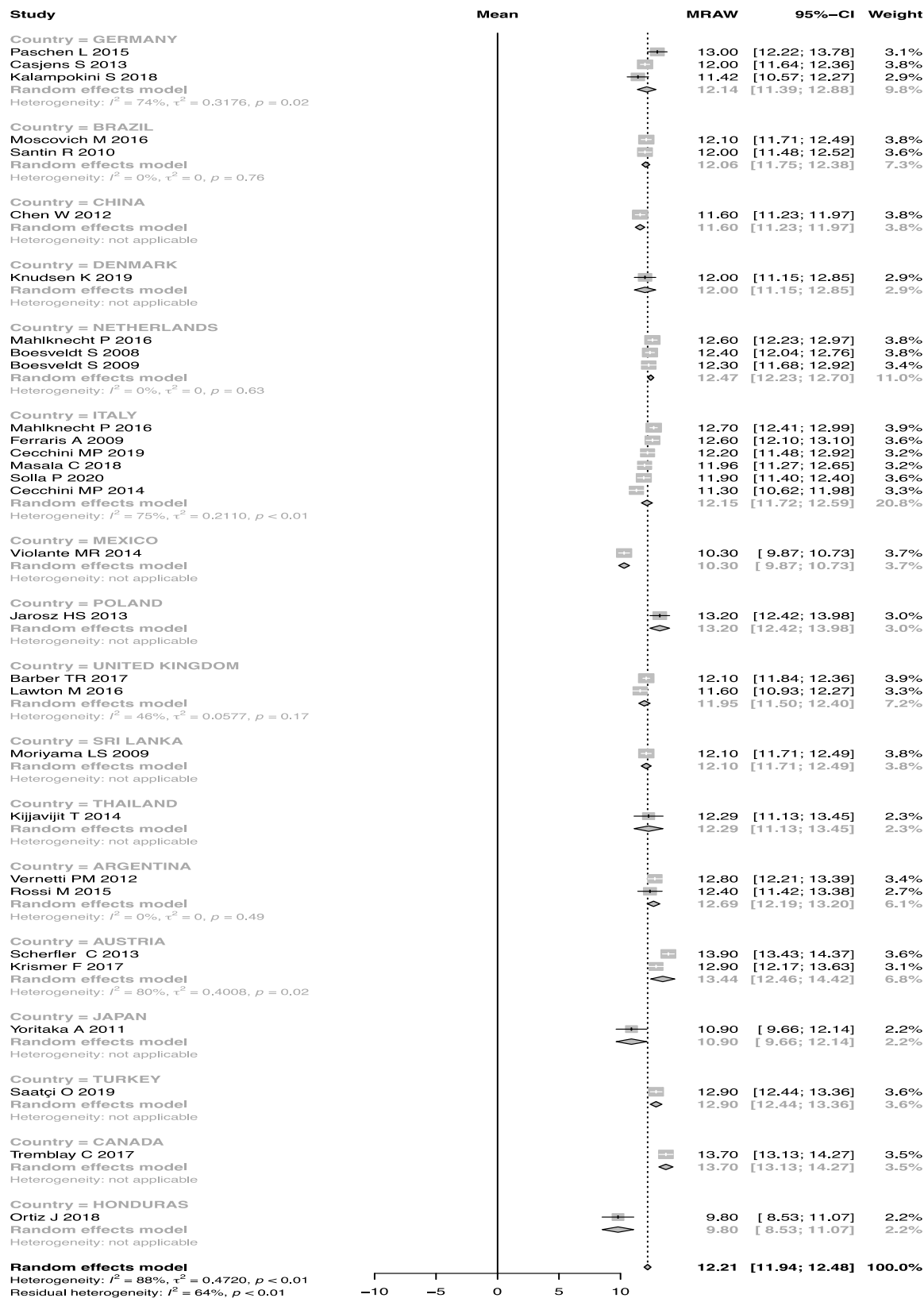


Figure 5 Identification of 16 odors - HC forest plot.

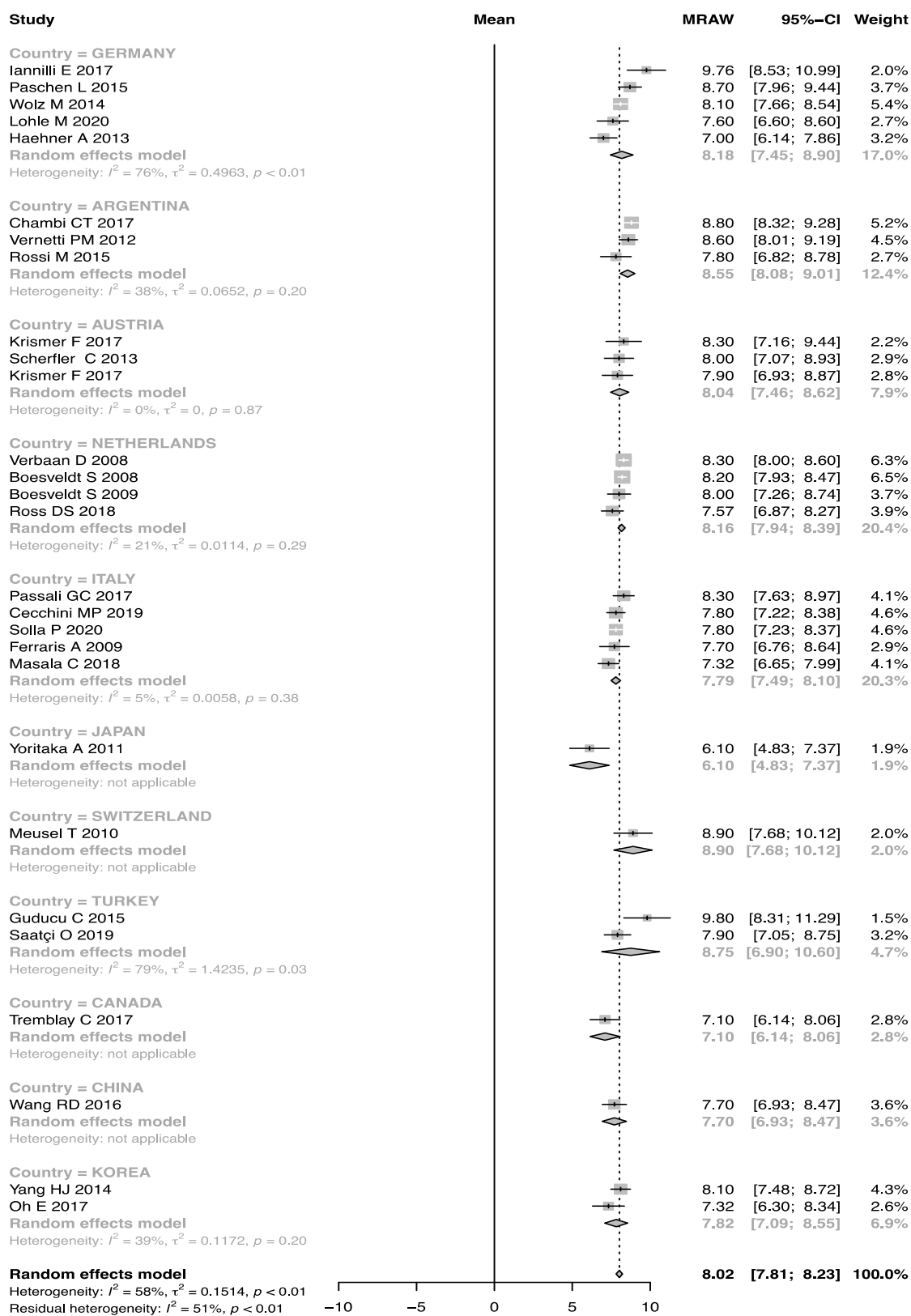


Figure 6. Discrimination - PD patient forest plot.

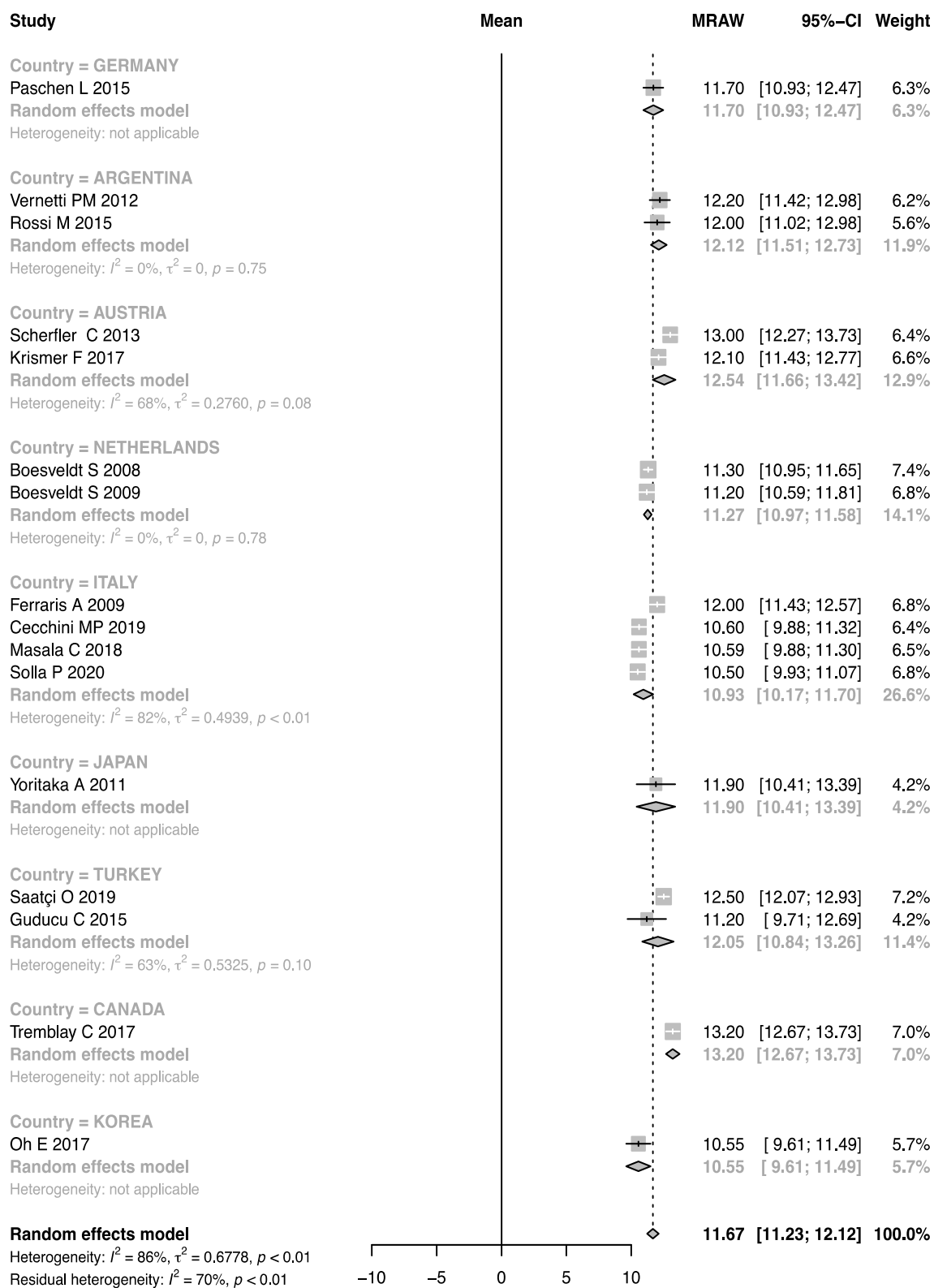


Figure 7. Discrimination - HC forest plot.

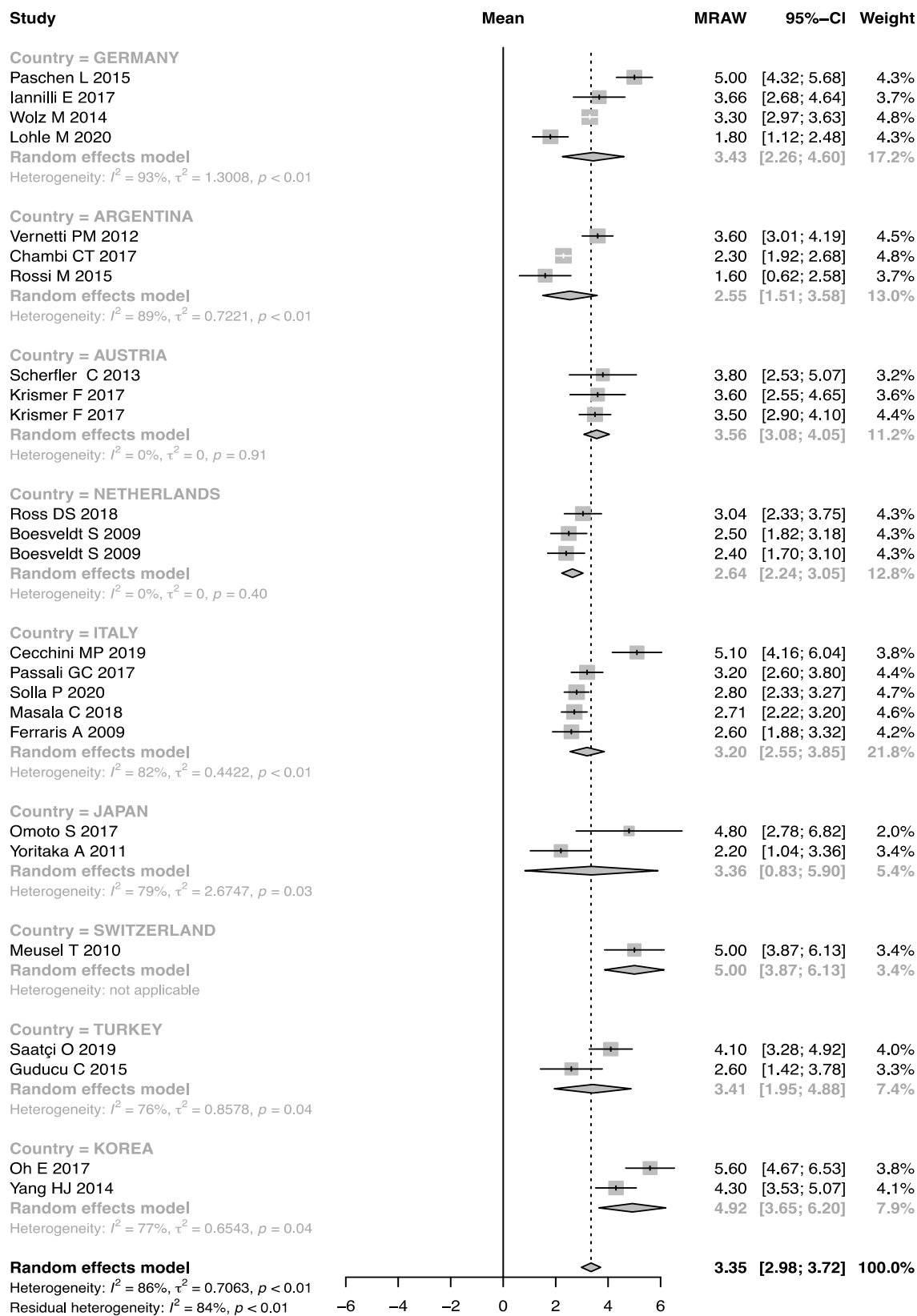


Figure 8. Threshold - PD patient florest plot.

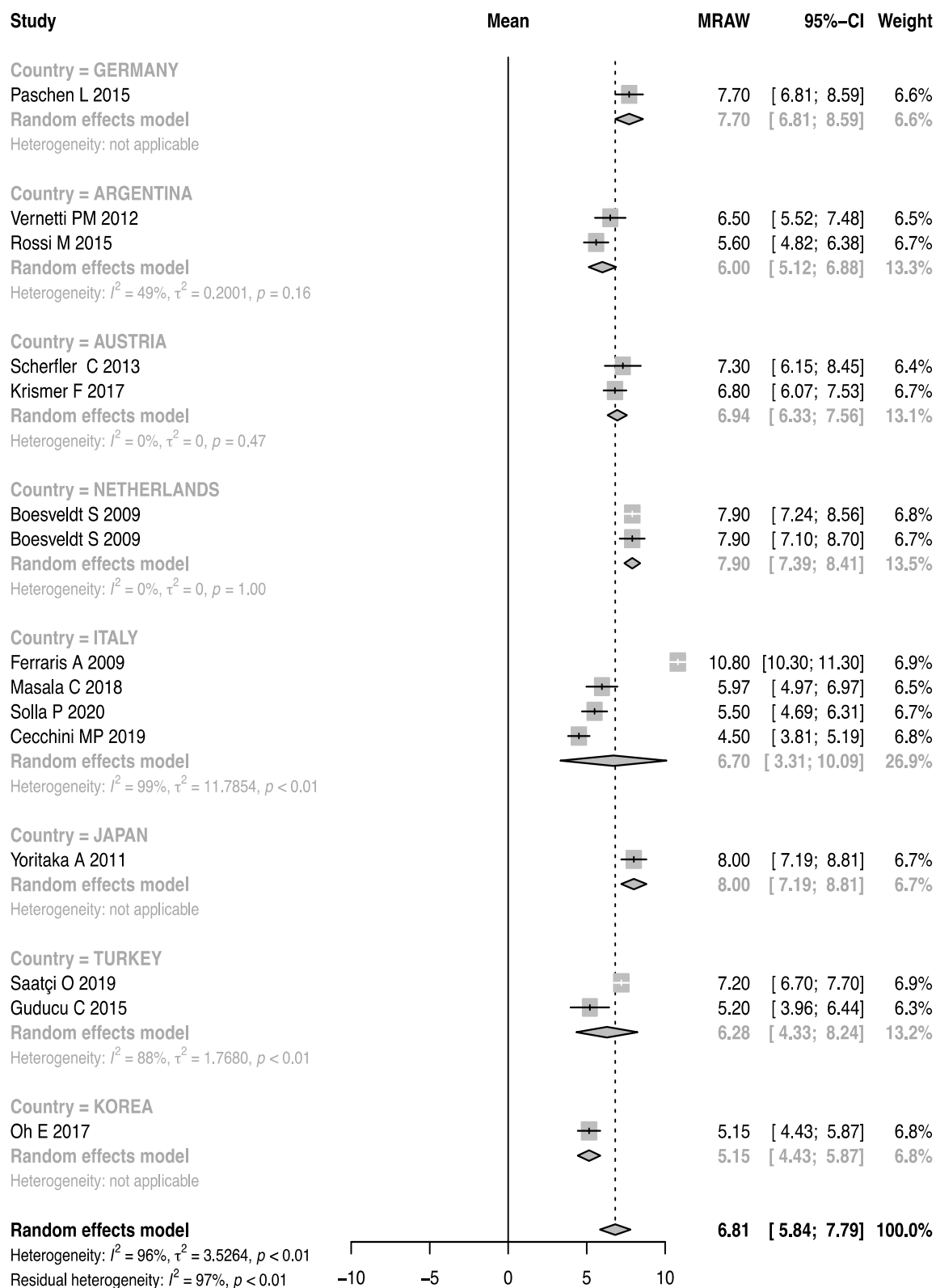


Figure 9. Threshold - HC forest plot.

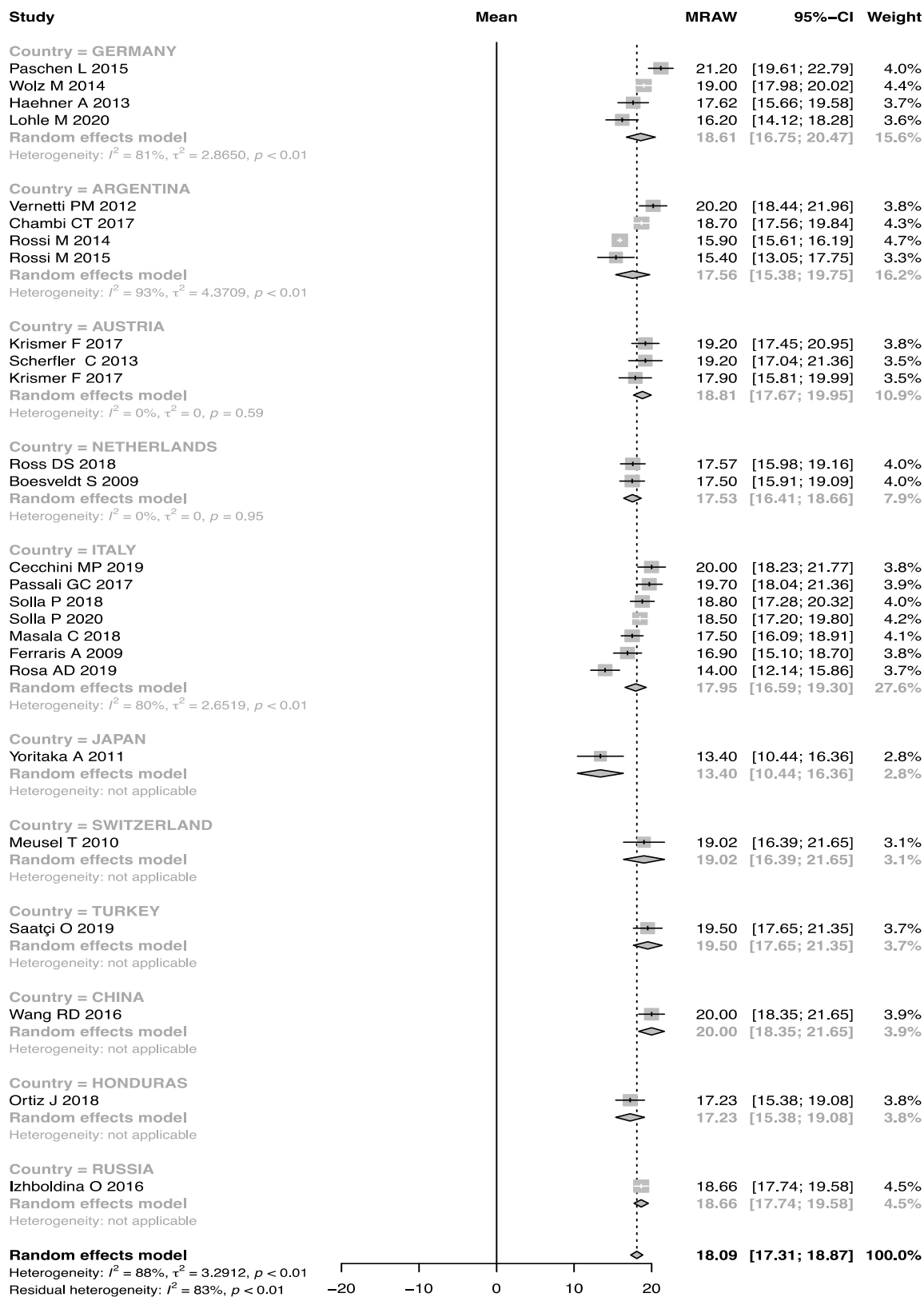


Figure 10. TDI - PD patient forest plot.

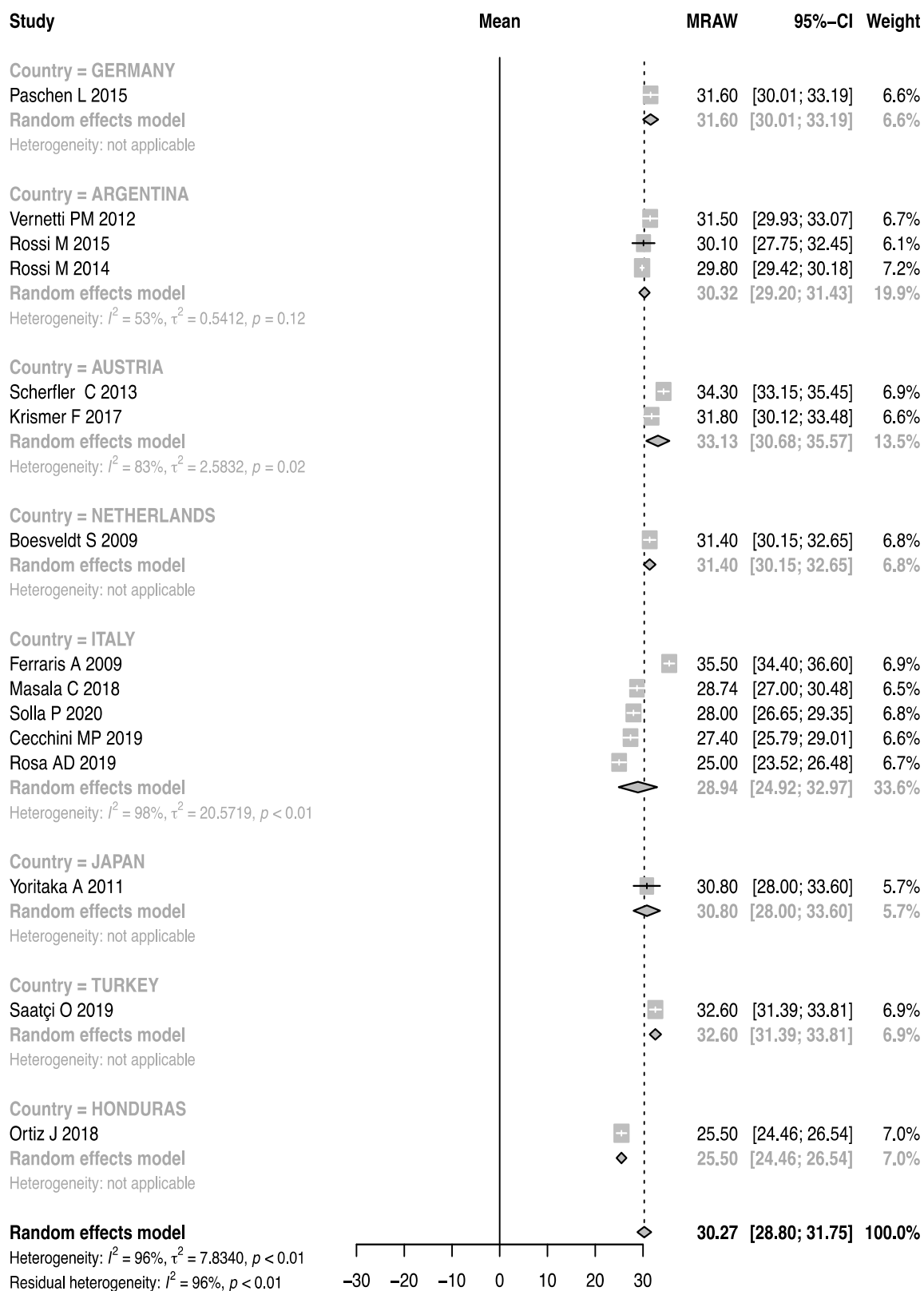


Figure 11. TDI - HC forest plot.

Author, year	Country	Sample Size	Age (mean)	Gender (% man)	Sniffin Sticks Test
Rossi, 2015 <sup>(25)</sup>	Argentina	PD = 30 HC = 30	PD = 62.7 HC = 63.4	PD = 50 HC = 47	<b>THR</b> - PD = 1.6 (2.7) - HC = 5.6 (2.2) <b>DIS</b> - PD = 7.8 (2.7) - HC = 12.0 (2.7) <b>ID</b> - PD = 5.9 (2.7) - HC = 12.4 (2.7) <b>TDI</b> - PD = 15.4 (6.6) - HC = 31.1 (6.6)
Vernetti, 2012 <sup>(26)</sup>	Argentina	PD = 72 HC = 25	PD = 65.3 HC = 60.9	PD = 56 HC = 36	<b>THR</b> - PD = 3.6 (2.5) - HC = 6.5 (2.5) <b>DIS</b> - PD = 8.6 (2.5) - HC = 12.2 (2.0) <b>ID</b> - PD = 7.9 (3.4) - HC = 12.8 (1.5) <b>TDI</b> - PD = 20.2 (7.6) - HC = 31.5 (4.0)
Chambi, 2017 <sup>(27)</sup>	Argentina	PD = 157	PD = 64.4	PD = 60	<b>THR</b> - PD = 2.3 (2.4) <b>DIS</b> - PD = 8.8 (3.1) <b>ID</b> - PD = 7.5 (3.4) <b>TDI</b> - PD = 18.7 (7.3)
Rossi, 2014 <sup>(28)</sup>	Argentina	PD = 56 HC = 32	PD = not reported HC = not reported	PD = not reported HC = not reported	<b>TDI</b> - PD = 15.9 (1.1) - HC = 29.8 (1.1)
Evans, 2016 <sup>(29)</sup>	Australia	PD = 128	PD = not reported	PD = 75	<b>SST-12</b> - PD = 6.4 (3.0)
Scherfler, 2013 <sup>(30)</sup>	Austria	PD = 16 HC = 14	PD = 68.1 HC = 67.3	PD = 37.5 HC = 42.8	<b>THR</b> - PD = 3.8 (2.6) - HC = 7.3 (2.2) <b>DIS</b> - PD = 8.0 (1.9) - HC = 13.0 (1.4) <b>ID</b> - PD = 7.4 (2.9) - HC = 13.9 (0.9) <b>TDI</b> - PD = 19.2 (4.4) - HC = 34.3 (2.2)
Krismer, 2017 <sup>(31)</sup>	Austria (cohorts 1 and 2)	PD cohort 1 = 20 HC cohort 1 = 41 PD cohort 2 = 47	PD cohort 1 = 68.2 HC cohort 1 = 66.8 PD cohort 2 = 66.2	PD cohort 1 = 65 HC cohort 1 = 56.1 PD cohort 2 = 65.9	<b>THR</b> - PD cohort 1 = 3.6 (2.4) - HC cohort 1 = 6.8 (2.4) - PD cohort 2 = 3.5 (2.1) <b>DIS</b> - PD cohort 1 = 8.3 (2.6) - HC cohort 1 = 12.1 (2.2) - PD cohort 2 = 7.9 (3.4) <b>ID</b> - PD cohort 1 = 7.3 (2.4) - HC cohort 1 = 12.9 (2.4) - PD cohort 2 = 6.5 (3.2)



					<b>TDI</b> (4.0) (5.5) (7.3) - PD cohort 1 = 19.2 - HC cohort 1 = 31.8 - PD cohort 2 = 17.9
Mahlknecht, 2016 <sup>(32)</sup>	Austria (cohorts 1 and 2) Netherlands (cohort 3) Italy (cohort 4)	PD cohort 1 = 134 PD cohort 2 = 112 HC cohort 2 = 120 PD cohort 3 = 400 HC cohort 3 = 150 PD cohort 4 = 336	PD cohort 1 = 68 PD cohort 2 = 69.2 HC cohort 2 = 67.4 PD cohort 3 = 61.4 HC cohort 3 = 59.2 PD cohort 4 = 68.8	PD cohort 1 = 62.7 PD cohort 2 = 50 HC cohort 2 = 41.7 PD cohort 3 = 62.5 HC cohort 3 = 58 PD cohort 4 = 46.4	<b>SST-12</b> (2.5) (2.7) (1.6) <b>SST-16</b> (3.1) (3.0) (2.3) (2.7) - PD cohort 1 = 5.4 - PD cohort 2 = 6.5 - HC cohort 2 = 10.3 - PD cohort 1 = 6.8 - PD cohort 3 = 7.4 - HC cohort 3 = 12.6 - PD cohort 4 = 12.7
Camargo, 2018 <sup>(24)</sup>	Brazil	PD = 42 HC = 38	PD = 70.67 HC = 69.21	PD = 61.9 HC = 52.63	<b>SST-12</b> - PD = 5.26 (3.25) - HC = 8.61 (2.58)
Santin, 2010 <sup>(33)</sup>	Brazil	PD = 70 HC = 70	PD = 61.6 HC = 63.8	PD = 54.2 HC = 54.3	<b>SST-16</b> - PD = 7.2 (3.0) - HC = 12.0 (2.2)
Cury, 2017 <sup>(34)</sup>	Brazil	PD = 46	PD = 55.7	PD = 67.4	<b>SST-16</b> - PD = 7.5 (2.5)
Moscovich, 2016 <sup>(35)</sup>	Brazil	PD = 30 HC = 100	PD = 66.4 HC = 46.6	PD = 56.7 HC = 31.8	<b>SST-16</b> - PD = 6.6 (2.8) - HC = 12.1 (2.0)
Tremblay, 2017 <sup>(36)</sup>	Canada	PD = 28 HC = 27	PD = 68.9 HC = 67.1	PD = 71.4 HC = 63	<b>DIS</b> - PD = 7.1 (2.6) - HC = 13.2 (1.4)  <b>ID</b> - PD = 5.8 (2.6) - HC = 13.7 (1.5)
Parrao, 2012 <sup>(37)</sup>	Chile	PD = 44 HC = 17	PD = 63.5 HC = 63.1	PD = not reported HC = not reported	<b>SST-12</b> - PD = 6.0 (3.0) - HC = 10.3 (1.2)
Wang, 2017 <sup>(38)</sup>	China	PD = 49 HC = 34	PD = 50.3 HC = 62.7	PD = 35 HC = 24	<b>SST-12</b> - PD = 5.7 (1.9) - HC = 9.4 (1.5)
Li, 2018 <sup>(39)</sup>	China	PD = 159	PD = 57.7	PD = 53.5	<b>SST-12</b> - PD = 5.0 (2.4)
Huang, 2016 <sup>(40)</sup>	China	PD = 54 HC = 54	PD = 65 HC = 65	PD = 79.6 HC = 79.6	<b>SST-12</b> - PD = 4.0 (2.63) - HC = 9.0 (1.99)
Chen, 2015 <sup>(41)</sup>	China	PD = 218	PD = 64.4	PD = 56	<b>SST-16</b> - PD = 7.5 (3.2)
Chen, 2012 <sup>(11)</sup>	China	PD = 110 HC = 110	PD = 64.6 HC = 64.4	PD = 60 HC = 60	<b>SST-16</b> - PD = 7.3 (2.8) - HC = 11.6 (2.0)
Wang, 2019 <sup>(42)</sup>	China	PD = 100	PD = 67.8	PD = 52	<b>SST-16</b> - PD = 6.7 (4.9)
Lin, 2019 <sup>(43)</sup>	China	PD = 43	PD = 63.7	PD = 44	<b>SST-16</b> - PD = 8.0 (2.9)

Wang, 2016 <sup>(44)</sup>	China	PD = 48	PD = not reported HC = not reported	PD = not reported HC = not reported	<b>DIS</b> - PD = 7.7 (2.7) <b>ID</b> - PD = 7.3 (2.9) <b>TDI</b> - PD = 20.0 (5.8)
Pinkhardt, 2019 <sup>(10)</sup>	China (cohort 1) Germany (cohort 2)	PD cohort 1 = 39 HC cohort 1 = 32 PD cohort 2 = 41 HC cohort 2 = 42	PD cohort 1 = 64.1 HC cohort 1 = 60.6 PD cohort 2 = 66.8 HC cohort 2 = 62.9	PD cohort 1 = 48.1 HC cohort 1 = 31.2 PD cohort 2 = 70.7 HC cohort 2 = 42.8	<b>SST-12</b> - PD cohort 1 = 7.0 (2.6) - HC cohort 1 = 9.0 (2.0) - PD cohort 2 = 5.0 (2.6) - HC cohort 2 = 11.0 (2.0)
Knudsen, 2019 <sup>(45)</sup>	Denmark	PD = 32 HC = 26	PD = 64.7 HC = 65.4	PD = 63 HC = 65	<b>SST-16</b> - PD = 7.0 (2.9) - HC = 12.0 (2.2)
Antsov, 2014 <sup>(46)</sup>	Estonia	PD = 50 HC = 50	PD = 70.5 HC = 49	PD = not reported HC = not reported	<b>SST-12</b> - PD = 6.4 (2.6) - HC = 10.0 (2.0)
Busse, 2012 <sup>(47)</sup>	Germany	PD cohort 1 = 385 PD cohort 2 = 68	PD cohort 1 = 65.6 PD cohort 2 = 61.1	PD cohort 1 = 66.8 PD cohort 2 = 72	<b>SST-12</b> - PD cohort 1 = 6.0 (2.6) - PD cohort 2 = 7.0 (2.6)
Brockmann, 2011 <sup>(48)</sup>	Germany	PD = 20	PD = 67.6	PD = not reported	<b>SST-12</b> - PD = 6.7 (2.7)
Casjens, 2013 <sup>(49)</sup>	Germany	PD = 148 HC = 148	PD = 67 HC = 62	PD = 52.7 HC = 54.7	<b>SST-16</b> - PD = 7.0 (3.0) - HC = 12.0 (2.2)
Kalampokini, 2018 <sup>(50)</sup>	Germany	PD = 34 HC = 24	PD = 68.3 HC = 69.5	PD = 53 HC = 58.3	<b>SST-16</b> - PD = 7.9 (3.0) - HC = 11.4 (2.1)
Paschen, 2015 <sup>(51)</sup>	Germany	PD = 52 HC = 31	PD = 64.4 HC = 62.6	PD = 63.5 HC = 45.2	<b>THR</b> - PD = 5.0 (2.5) - HC = 7.7 (2.5) <b>DIS</b> - PD = 8.7 (2.7) - HC = 11.7 (2.2) <b>ID</b> - PD = 7.6 (2.9) - HC = 13.0 (2.2) <b>TDI</b> - PD = 21.2 (5.8) - HC = 31.6 (4.5)
Wolz, 2014 <sup>(52)</sup>	Germany	PD = 167	PD = 63.9	PD = 69.5	<b>THR</b> - PD = 3.3 (2.2) <b>DIS</b> - PD = 8.1 (2.9) <b>ID</b> - PD = 7.7 (3.3) <b>TDI</b> - PD = 19.0 (6.7)
Haehner, 2013 <sup>(53)</sup>	Germany	PD = 35	PD = 61.5	PD = 77.1	<b>DIS</b> - PD = 7.0 (2.6) <b>ID</b> - PD = 7.8 (2.2)
Haehner, 2013 <sup>(54)</sup>	Germany	PD = 34	PD = not reported	PD = not reported	<b>TDI</b> - PD = 17.6 (5.8)
Lohle, 2020 <sup>(55)</sup>	Germany	PD = 30	PD = 61.7	PD = 73	<b>THR</b> - PD = 1.8 (1.9) <b>DIS</b> - PD = 7.6 (2.8) <b>ID</b> - PD = 6.8 (2.7) <b>TDI</b> - PD = 16.2 (5.8)

Iannilli, 2017 <sup>(56)</sup>	Germany	PD = 17	PD = 65.5	PD = not reported	<b>THR</b> - PD = 3.7 (2.1) <b>DIS</b> - PD = 9.8 (2.6) <b>ID</b> - PD = 8.4 (3.1)
Ortiz, 2018 <sup>(57)</sup>	Honduras	PD = 46 HC = 46	PD = not reported HC = not reported	PD = not reported HC = not reported	<b>ID</b> - PD = 7.3 (3.6) - HC = 9.8 (4.4) <b>TDI</b> - PD = 17.2 (6.4) - HC = 25.5 (3.6)
George, 2013 <sup>(58)</sup>	India	PD = 53 HC = 50	PD = 58.5 HC = 55.8	PD = 71.7 HC = 62	<b>SST-12</b> - PD = 4.1 (2.5) - HC = 7.6 (2.4)
Cecchini, 2014 <sup>(59)</sup>	Italy	PD = 61 HC = 66	PD = 70.1 HC = 67	PD = 52.4 HC = 42.4	<b>SST-16</b> - PD = 7.0 (2.8) - HC = 11.3 (2.8)
Masala, 2018 <sup>(60)</sup>	Italy	PD = 96 HC = 51	PD = 67.8 HC = 65.1	PD = not reported HC = not reported	<b>THR</b> - PD = 2.7 (2.4) - HC = 5.6 (3.6) <b>DIS</b> - PD = 7.3 (3.3) - HC = 10.6 (2.6) <b>ID</b> - PD = 7.5 (3.1) - HC = 12.0 (2.5) <b>TDI</b> - PD = 17.5 (7.0) - HC = 18.7 (6.3)
Solla, 2018 <sup>(61)</sup>	Italy	PD = 91	PD = not reported	PD = 64.8	<b>ID</b> - PD = 8.0 (3.4) <b>TDI</b> - PD = 18.8 (7.4)
Passali, 2017 <sup>(62)</sup>	Italy	PD = 78	PD = 69.7	PD = 64.1	<b>THR</b> - PD = 3.2 (2.7) <b>DIS</b> - PD = 8.3 (3.0) <b>ID</b> - PD = 8.2 (2.5) <b>TDI</b> - PD = 19.7 (7.5)
Cecchini, 2019 <sup>(63)</sup>	Italy	PD = 50 HC = 50	PD = 68.1 HC = 67.5	PD = 58 HC = 46	<b>THR</b> - PD = 5.1 (3.4) - HC = 4.5 (2.5) <b>DIS</b> - PD = 7.8 (2.1) - HC = 10.6 (2.6) <b>ID</b> - PD = 7.0 (3.3) - HC = 12.2 (2.6) <b>TDI</b> - PD = 20.0 (6.4) - HC = 27.4 (5.8)
Ferraris, 2009 <sup>(64)</sup>	Italy	PD = 19 HC = 67	PD = 68.7 HC = 43.2	PD = 58 HC = 51	<b>THR</b> - PD = 2.6 (1.6) - HC = 10.8 (2.1) <b>DIS</b> - PD = 7.7 (2.1) - HC = 12.0 (2.4) <b>ID</b> - PD = 6.6 (1.6) - HC = 12.6 (2.1) <b>TDI</b> - PD = 16.9 (4.0) - HC = 35.5 (4.6)

Solla, 2020 <sup>(65)</sup>	Italy	PD = 99 HC = 68	PD = 69 HC = 68.7	PD = 57.5 HC = 45.5	<b>THR</b> - PD = 2.8 (2.4) - HC = 5.5 (3.4) <b>DIS</b> - PD = 7.8 (2.9) - HC = 10.5 (2.4) <b>ID</b> - PD = 7.9 (3.1) - HC = 11.9 (2.1) <b>TDI</b> - PD = 18.5 (6.6) - HC = 28.0 (5.7)
Rosa, 2019 <sup>(66)</sup>	Italy	PD = 38 HC = 36	PD = 63.5 HC = 63.5	PD = 55.2 HC = 58.3	<b>TDI</b> - PD = 14.0 (5.8) - HC = 25.0 (4.5)
Yoritaka, 2011 <sup>(67)</sup>	Japan	PD = 15 HC = 10	PD = 69.6 HC = 46	PD = not reported HC = not reported	<b>THR</b> - PD = 2.2 (2.3) - HC = 8.0 (1.3) <b>DIS</b> - PD = 6.1 (2.5) - HC = 11.9 (2.4) <b>ID</b> - PD = 5.1 (1.8) - HC = 10.9 (2.0) <b>TDI</b> - PD = 13.4 (5.8) - HC = 30.8 (4.5)
Omoto, 2017 <sup>(20)</sup>	Japan	PD = 5	PD = not reported	PD = not reported	<b>THR</b> - PD = 4.8 (2.3)
Violante, 2014 <sup>(18)</sup>	Mexico	PD = 99 HC = 99	PD = 62.5 HC = not reported	PD = 64.6 HC = not reported	<b>SST-16</b> - PD = 7.4 (2.8) - HC = 10.3 (2.2)
Boesveldt, 2009 <sup>(68)</sup>	Netherlands	PD = 55 HC = 50	PD = 62 HC = 59.5	PD = 56.3 HC = 54	<b>THR</b> - PD = 2.4 (2.7) - HC = 7.9 (2.9)
Verbaan, 2008 <sup>(69)</sup>	Netherlands	PD = 295	PD = 60.2	PD = 65	<b>DIS</b> - PD = 8.3 (2.6) <b>ID</b> - PD = 7.6 (3.0)
Boesveldt, 2009 <sup>(70)</sup>	Netherlands	PD = 52 HC = 50	PD = 61.8 HC = 59.5	PD = 55.8 HC = 54	<b>THR</b> - PD = 2.5 (2.5) - HC = 7.9 (2.4) <b>DIS</b> - PD = 8.0 (2.7) - HC = 11.2 (2.2) <b>ID</b> - PD = 7.0 (2.9) - HC = 12.3 (2.2) <b>TDI</b> - PD = 17.5 (5.8) - HC = 31.4 (4.5)
Boesveldt, 2008 <sup>(71)</sup>	Netherlands	PD cohort 1 = 400 HC cohort 1 = 150 PD cohort 2 = 401 HC cohort 2 = 150	PD cohort 1 = not reported HC cohort 1 = not reported PD cohort 2 = not reported HC cohort 2 = not reported	PD cohort 1 = 62.5 HC cohort 1 = 58 PD cohort 2 = 62.6 HC cohort 2 = 58	<b>DIS</b> - PD cohort 2 = 8.2 (2.7) - HC cohort 2 = 11.3 (2.2) <b>ID</b> - PD cohort 1 = 7.4 (2.9) - HC cohort 1 = 12.4 (2.2)
Ross, 2018 <sup>(72)</sup>	Netherlands	PD = 63	PD = 65.9	PD = 66.6	<b>THR</b> - PD = 3.0 (2.9) <b>DIS</b> - PD = 7.6 (2.8) <b>ID</b> - PD = 6.9 (2.8) <b>TDI</b> - PD = 17.6 (6.4)
Jarosz, 2013 <sup>(73)</sup>	Poland	PD = 20 HC = 20	PD = 60.6 HC = 56.3	PD = 45 HC = 30	<b>SST-16</b> - PD = 8.7 (3.6) - HC = 13.2 (1.8)

Izboldina, 2016 <sup>(74)</sup>	Russia	PD = 52	PD = not reported	PD = not reported	<b>TDI</b> - PD = 18.7 (3.4)
Oh, 2017 <sup>(9)</sup>	South Korea	PD = 71 HC = 20	PD = 66.8 HC = 68.4	PD = 42.2 HC = 40	<b>THR</b> - PD = 5.6 (4.0) - HC = 5.1 (1.6) <b>DIS</b> - PD = 7.3 (4.4) - HC = 10.5 (2.1)
Yang, 2014 <sup>(75)</sup>	South Korea	PD = 83	PD = 64.2	PD = 49.4	<b>THR</b> - PD = 4.3 (3.6) <b>DIS</b> - PD = 8.1 (2.9)
Hernández, 2015 <sup>(76)</sup>	Spain	PD = 30 HC = 47	PD = 70 HC = 63	PD = 73.3 HC = 55.3	<b>SST-12</b> - PD = 5.4 (2.9) - HC = 9.6 (1.9)
Moriyama, 2009 <sup>(14)</sup>	Sri Lanka	PD = 89 HC = 100	PD = 60.4 HC = 61.3	PD = 56.2 HC = 52	<b>SST-16</b> - PD = 6.8 (2.6) - HC = 12.1 (2.0)
Cozac, 2017 <sup>(77)</sup>	Switzerland	PD = 54 HC = 21	PD = 68 HC = 67	PD = 69 HC = 67	<b>SST-12</b> - PD = 5.5 (2.6) - HC = 10.0 (2.0)
Meusel, 2010 <sup>(78)</sup>	Switzerland	PD = 19	PD = not reported	PD = 73.7	<b>THR</b> - PD = 5.0 (2.5) <b>DIS</b> - PD = 8.9 (2.7) <b>ID</b> - PD = 8.0 (2.9) <b>TDI</b> - PD = 19.0 (5.8)
Kijjavijit, 2014 <sup>(79)</sup>	Thailand	PD = 13 HC = 14	PD = not reported HC = not reported	PD = 46.1 HC = 64.2	<b>SST-16</b> - PD = 7.9 (2.9) - HC = 12.3 (2.2)
Guducu, 2015 <sup>(12)</sup>	Turkey	PD = 10 HC = 10	PD = 55.5 HC = 54	PD = 70 HC = 70	<b>THR</b> - PD = 2.6 (1.9) - HC = 5.2 (2.0) <b>DIS</b> - PD = 9.8 (2.4) - HC = 11.2 (2.4)
Saatçi, 2019 <sup>(80)</sup>	Turkey	PD = 39 HC = 40	PD = 61.0 HC = 69.8	PD = 69.2 HC = 62.5	<b>THR</b> - PD = 4.1 (2.6) - HC = 7.2 (1.6) <b>DIS</b> - PD = 7.9 (2.7) - HC = 12.5 (1.4) <b>ID</b> - PD = 7.3 (2.8) - HC = 12.9 (1.5) <b>TDI</b> - PD = 19.5 (5.9) - HC = 32.6 (3.9)
Lawton, 2016 <sup>(21)</sup>	United Kingdom	PD cohort 1 = 294 PD cohort 2 = 837 PD cohort 3 = 61 HC cohort 3 = 67	PD cohort 1 = 67.6 PD cohort 2 = 67.3 PD cohort 3 = 66.8 HC cohort 3 = 61	PD cohort 1 = 65.6 PD cohort 2 = 64.3 PD cohort 3 = 60.7 HC cohort 3 = 46.3	<b>SST-12</b> (2.4) - PD cohort 1 = 6.0 (2.5) - PD cohort 2 = 5.7 (2.6) - PD cohort 3 = 5.3 (2.4) - HC cohort 3 = 9.3 <b>SST-16</b> (2.8) - PD cohort 1 = 7.5 (2.9) - PD cohort 2 = 7.2 (3.3) - PD cohort 3 = 6.6 (2.8) - HC cohort 3 = 11.6
Barber, 2017 <sup>(81)</sup>	United Kingdom	PD = 119 HC = 296	PD = 66.9 HC = 64.9	PD = 70.6 HC = 49.9	<b>SST-16</b> - PD = 7.5 (2.9) - HC = 12.1 (2.3)

Table 2. Articles included in the systematic review

**7.3 Artigo 3** Submetido para *Parkinsonism and Related Disorders*, aguardando revisão

**Resting State fMRI in patients with olfaction impairment due to Parkinson's disease - Comparison between two groups with different degrees of hyposmia**

*Sheila Trentin<sup>1\*</sup>, Bruno Samuel Fraiman de Oliveira<sup>1,2</sup>, Yuri Ferreira Felloni*

*Borges<sup>1</sup>, Nathalia Bianchini Esper<sup>3</sup>, Marlise Araújo dos Santos<sup>4,5,6</sup>, Carlos Roberto de Mello Rieder<sup>7</sup>*

<sup>1</sup> Neurology Service, Hospital São Lucas da PUC-RS, Porto Alegre-RS, Brazil

<sup>2</sup> Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre-RS, Brazil

<sup>3</sup> Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS, Brazil

<sup>4</sup> Postgraduate Program in information technologies and health management at Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre-RS, Brazil

<sup>5</sup> Postgraduate Program in aerospace medicine at Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina

<sup>6</sup> InnovaSpace without Borders

<sup>7</sup> Neurology Service, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre-RS, Brazil

\*Corresponding author

E-mail: sheilatrentin@hotmail.com

## **ABSTRACT**

Hyposmia is one of the most prevalent signals and also one of the first nonmotor features in Parkinson's disease (PD). Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) can be used in order to identify the neural basis of olfactory dysfunction in PD, but there are heterogeneous results probably due to different methods used. This is a cross-sectional study whose aim was to study the olfactory networks of PD patients with different degrees of hyposmia using *resting-state* fMRI.

Ten PD patients were evaluated through Montreal Cognitive Assessment, Movement Disorders Society - United Parkinson's Disease Rating Scale and Sniffin Sticks Test. They were divided into two groups according to their olfactory scores:

mild or severe hyposmia. The functional connectivity of all subjects was investigated using both seed-based analysis and *independent component analysis* (ICA). Regional homogeneity (ReHo) analysis was also performed. A correlation analyses to investigate the relationship between function connectivity values and olfactory scores was carried out.

ICA and ReHo analysis did not show a statistically significant difference between groups. In the seed-based analysis, only the left pre-frontal lateral thalamus showed increased connectivity to the right middle frontal gyrus in the group with mild hyposmia when compared with the severe hyposmia group. There was a statistically significant positive correlation between the olfactory discrimination subscore and the functional connectivity between the right granular dorsal insula and the right primary somatosensory cortex.

In conclusion, PD patients with worse olfaction have decreased connectivity in the transthalamic olfactory pathway. Besides, we reinforce the function of the insula in odor discrimination.

**Key-words:** Parkinson's disease, olfactory impairment, hyposmia, resting-state fMRI, Sniffin-Sticks, functional connectivity

## 1.Introduction

Olfaction impairment (hyposmia) is more prevalent than any motor symptom in patients with Parkinson's Disease (PD), being present in about 90% of these patients (1). It can occur years before the appearance of the motor manifestations, on the prodromal phase of the disease (2).

Despite any pathological process, the ability to perceive odors tends to decline with aging and reaches up to 75% in populations older than 80 years (3)(4). This worsening in olfaction with age also seems to occur in patients with PD (5)(6), although this fact was not shown in a minority of studies (7)(8). Another controversial issue is whether the olfactory change is a marker of disease progression or not.

Some studies have shown that olfactory impairment in PD patients not only correlates with the development of cognitive changes but is an independent risk factor for the development of dementia (9)(10).

There are some possible mechanisms that can contribute to olfactory loss in PD, for example, the early deposition of Lewy bodies in the olfactory bulb and, in more advanced stages, in the olfactory cortex and limbic structures, which are

important for the interpretation of the stimulus (11). However, in an autopsy study, only half of the brains showed the caudo-cranial progression of Lewy bodies pathology described by Braak (12). Other possible mechanisms implied in the loss of olfaction involve the presence of a colocalization of *tau* and alphasynuclein (13), the presence of cholinergic deficits (14), volume reduction (15) and structural changes in the olfactory bulb (16), and atrophy of regions associated with olfaction (10).

Cortical regions that receive synapses directly from the olfactory bulb form the primary olfactory cortex which comprises the anterior olfactory nucleus, the olfactory tubercle, the piriform cortex, the amygdala and the entorhinal cortex (17). From these regions, fibers go to the orbito-frontal cortex, insula, thalamus, hypothalamus, basal ganglia, hippocampus, parahippocampal gyrus and cingulate gyrus. These areas are collectively called the secondary olfactory cortex (18).

Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) is a non-invasive imaging technique measuring the Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) response to task-induced or spontaneous neural activity, the latter being called resting-state fMRI (RS-fMRI) (19). This tool can be used in order to identify the neural basis of olfactory dysfunction in PD.

There are few studies investigating the neural basis of olfactory dysfunction in PD patients using fMRI with heterogeneous results. This could be due to different approaches, such as the use of task-driven versus RS-fMRI. Even using the same method of analysis, it could have variations like different protocols of stimulation and odors used in case of the task-driven fMRI, or different types of analysis such as using regions of interest or a model free method.

The advantages of RS-fMRI over task-fMRI are the fact that it has a good relationship between signal and noise, requires minimal patient collaboration and avoids potential confounders related to cognitive tasks and different stimuli paradigms (20).

The aim of this paper was to study the olfactory networks of PD patients with different degrees of hyposmia using RS-fMRI.



## **2. Material and Methods**

### *2.1 Study Design and Subjects*

This was a cross-sectional study. Ten PD patients were recruited at the movement disorders outpatient clinic at the São Lucas Hospital, PUCRS. All patients had long-term follow-up at the hospital and were diagnosed with PD by a neurologist, according to the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease (21).

All participants were submitted to a complete clinical interview and attended to the hospital four times. In the first evaluation, cognitive assessment was made through Montreal Cognitive Assessment (MoCA). In the second, patients were evaluated using Movement Disorders Society - United Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). In the third evaluation, the olfactory test was applied. And, in the last visit, the RS-fMRI was performed.

The patients were divided into two groups according to their olfactory scores: a group with mild hyposmia (MH) and a group with severe hyposmia / anosmia (SH).

All patients were under their recommended PD medication, during the “on” stage, for the olfactory test and for the fMRI.

The study was approved by the local ethics committee, and informed consent was obtained from all participants.

### *2.2 Exclusion criteria*

Individuals with psychosis or an established diagnosis of dementia or any condition which could cause a change in olfaction such as a history of severe head injury, chronic nasal diseases or chronic use of nasal solutions and use of certain medications such as opiates, anti-epileptics, and immunosuppressants or illicit drugs were excluded.

### *2.3 Olfactory test*

Participants underwent a standardized psychophysical olfactory test, the Sniffin Sticks Test (Burghart Medizintechnik, Germany) which comprises 3 subtests of

olfactory function: odor threshold (T), odor discrimination (D), and odor identification (I).

Odorants were presented in pen-like odor dispensers. The T subset consisted of the presentation of three sticks in randomized order, two containing only a solvent and the third the odorant at a particular dilution of *n-butanol*. The subjects had to identify the stick with the odorant. For the D test, triplets of odorants (two with the same odorant and one with a different one) were presented, and subjects were asked to identify the different one. The I test was performed on a multiple-forced-choice task, from a list of 4 descriptors each. The T subtest score ranges from 1 to 16 and the other two subtests (D and I) range from 0 to 16. The sum of the three subtests obtained a global score of olfaction, the Threshold-Discrimination-Identification (TDI) score.

#### *2.4 MRI Data acquisition*

All MRI images were obtained with a GE Signa Hdx 3.0 T scanner (General Electric Medical Systems, USA) with a normal eight-channel phased-array head coil. All subjects were asked to relax, keeping their eyes open, without fixating in a specific thought, while looking at a white cross sign in a black screen.

Functional images were obtained using an echo-planar image pulse sequence sensitive BOLD contrast, 29 interleaved axial slices with thickness of 4.5 mm, repetition time (TR) of 2000 ms, echo time (TE) of 30 ms, flip angle of 90°, matrix size of 64 X 64, field of view (FOV) of 240 X 240 mm<sup>2</sup>. The 210 time points were obtained in 7 min. Meanwhile, high-resolution 3D-T1 (with slice thickness 1.0 mm, TR 6.1 ms, TE 2.17 ms, flip angle 11°, matrix size 240 X 240, FOV 512 X 512 mm<sup>2</sup>) images were also obtained.

#### *2.5 Data preprocessing*

All preprocessing steps were performed in the AFNI (Analysis of Functional NeuroImages) software, using the command `afni_proc.py`, with the following steps:

removal of the first 3TRs (6s) to avoid the problem of magnetic field balance, despiking, slice- time correction, motion correction, band-pass filtered (0.01 - 0.1Hz), smoothing with a 6mm FWHM Gaussian Kernel and spatially normalization to the MNIa\_caez\_N27 template using nonlinear warping (T1 image as reference) and resampled voxels to be 3 x 3 x 3 mm<sup>3</sup> in size.

Time points with motion > 0.3 mm were removed. These points were taken away from the first level multiple regression. This regression used the 6 movement parameters (3 of rotation and 3 of translation) as regressors.

In the end, a correction was made for multiple comparisons, using the 3dClustSim program (available at AFNI). The calculation showed that for a threshold  $p < 0.005$  and alpha value  $< 0.05$ , at least 74 voxels per cluster are required for the cluster to be considered statistically significant.

## *2.6 Regions of interest*

The location of the regions of interest (ROIs) was selected using the Brainnetome atlas, which is an anatomical parcellation based on structural and functional connectivity. The ROIs used as seeds in the analysis were the ones that compose the olfactory areas: inferior frontal gyrus, orbital gyrus, insular gyrus, cingulate gyrus, amygdala, thalamus, parahippocampal gyrus, hippocampus, basal ganglia (22). Moreover, the coordinates of pyriform [(-22 0 -14) (22 2 -12)] and orbitofrontal cortex [(-24 30 -10) (28 34 -12)] were extracted from a meta-analysis that identified the most likely activated areas by an olfactory stimulus (23).

## *2.7 Regional homogeneity analysis*

Regional homogeneity (ReHo) is a RS-fMRI analysis method to detect the similarity between one voxel and its nearest neighbors within a functional cluster during a certain time span (24).

ReHo analysis, by calculation of Kendall's coefficient of concordance (KCC) (25), was performed for each subject using AFNI software to measure the similarity

of the timeseries of one voxel to its neighbor voxels within the whole-brain mask. We calculated the KCC for 7, 19 and 27 neighbors.

## *2.8 Functional Connectivity analysis*

Functional connectivity (FC) analysis was performed in a seed-based analysis with the ROIs made explicit above (see regions of interest). Additionally, an *independent component analysis* (ICA) was also executed. Unlike seed analysis - which highlights connectivity between the ROIs and all brain tissue voxels - ICA investigates the interaction of multiple voxels simultaneously revealing different neural networks. Several brain areas emit different signals over time. ICA uses a mathematical algorithm to identify these independent hidden sources, purifying the signal of any artifacts (noise). Regions that emit the same signal and are spatially separated are considered to form a network (26).

ICA, as implemented in MELODIC version 3.15, part of FSL 6.0, was carried out in an effort to separate the signal into resting-state networks and, then, identify the bilateral frontoparietal, dorsal attention, language, default mode network and sensorimotor networks. Preprocessed data were whitened and projected into a 20-dimensional subspace using Principal Component Analysis, in both first and second level analysis. The set of spatial maps from the group-average analysis was used to generate subject-specific versions of the spatial maps, and associated timeseries, using dual regression (27). First, for each subject, the group-average set of spatial maps was regressed (as spatial regressors in a multiple regression) into the subject's 4D space-time dataset. This resulted in a set of subject-specific timeseries, one per group-level spatial map. Next, those timeseries were regressed (as temporal regressors, again in a multiple regression) into the same 4D dataset, resulting in a set of subject-specific spatial maps, one per group-level spatial map. We tested for potential correlation among the olfactory test scores and the recruitment of the networks found.

## *2.9 Statistics*

The statistical analysis was performed through the SPSS 15.0.

Gaussian distribution was confirmed by visual analysis of Q-Q plots and the Kolmogorov-Smirnov test. To compare numerical scores among groups Student *t* tests were used and for the analysis of non-normal data (Hoehn & Yahr, Discrimination test and MDS-UPDRS part III) we performed Mann-Whitney U-tests for independent sample comparisons. The alpha value used was 0.05.

Statistical analyses for RS-fMRI data were performed by the software AFNI, and  $p < 0.005$  described statistical significance. Two-sample two-tailed t-test with Monte Carlo simulation correction (3dClustSim program correction,  $p < 0.005$  and cluster size  $>74$  voxels or  $X \text{ mm}^3$ ) was used to detect ReHo differences and FC differences among the groups.

For each selected seed, Pearson correlation coefficients were calculated between the mean time series of each seed region and that of each voxel of the whole brain. The correlation coefficient maps were converted to a Z-value using Fisher's Z transformation. Individual Z-values were entered into a one-sample t-test in a voxel-wise statistics to investigate brain regions showing significant FC with each seed in the resting state within each group.

We also carried out correlation analyses with 3dClustSim program correction ( $p < 0.005$  and cluster size  $>74$  voxels or  $1998 \mu\text{l}$ ) in order to investigate the relationship between function connectivity values and olfactory scores.

Since the age range from the participants of our study was very wide (54 to 89), it was corrected following the method proposed by Dukart et al.(28) A regression model for age was generated at each voxel and, using the estimated regression coefficients, it was then regressed out from the data of all subjects. This method was applied in all subsequent analyses.

### **3. Results**

#### *3.1 Demographic and clinical data*

This study comprised two groups of PD patients: one group with MH and one with SH, each one with 5 individuals. Demographic data for all subjects are summarized in **table 1**.

There were no significant differences in age, gender, disease duration, MoCA scores, education level, Hoehn & Yahr and MDS-UPDRS and its subdivisions between groups. Regarding the olfactory scores, there were statistically significant differences for the TDI, D and I subscores between groups. The T score did not reach the statistical significance threshold, however, by a small margin, probably, because of the small number of participants in each group. The same effect seems to have happened with MoCA scores.

### *3.2 ReHo analysis*

There was no statistically significant difference in the homogeneity clusters that appeared in the ReHo analysis when comparing the MH and SH groups.

### *3.3 FC analysis*

The selected ROIs were used in a seed-based analysis with a voxel-wise method to detect FC differences between the MH and SH groups. Only the left prefrontal lateral thalamus showed increased connectivity to the right middle frontal gyrus in the MH group when compared with the SH group ( $p < 0.005$ , 3dClustSim corrected). See **figure 1**.

The ICA approach yielded five independent components for the study participants, corresponding to the default mode network (posterior cingulate cortex, medial prefrontal cortex and lateral parietal cortex), sensorimotor network (primary motor and somatosensory cortex plus the supplementary motor area), frontoparietal network (dorsolateral prefrontal cortex, the inferior parietal lobe, the middle of the middle temporal gyrus and the dorsomedial prefrontal region, anterior and superior to the anterior cingulate cortex), dorsal attention network (gyri adjacent to the intraparietal sulcus, cortex close to the middle and superior temporal gyrus and

frontal and supplementary eye fields - middle frontal gyrus) and language network (Broca and Wernicke areas, the rest of the operculum not occupied by Broca's area, a wide part of the temporal lobe, dorsomedial prefrontal cortex, intraparietal sulcus/middle frontal gyrus and corresponding regions in the right hemisphere). However, dual regression analysis comparing the functional connectivity of these networks between MH and SH groups did not reveal any statistically significant difference.

### *3.4 Correlation analysis*

There was a statistically significant positive correlation between the olfactory discrimination subscore and the functional connectivity between the right granular dorsal insula and the right primary somatosensory cortex ( $p < 0.005$ , 3dClustSim corrected).

## **4. Discussion:**

There was no statistically significant difference in the demographic data between the two groups except in the TDI, D and I scores, as expected. The T score almost reached the statistical significance ( $p = 0.05$ ) and there is a tendency that the group with SH also had worse cognition measured by MoCA ( $p = 0.06$ ). This is in line with studies that have shown that decreased olfaction in PD patients correlates with cognitive decline (9)(10).

In the seed-based analysis the group of MH showed a higher FC between left prefrontal lateral thalamus and right medial frontal gyrus than the SH group.

A distinctive feature of the olfactory system is the absence of an obligatory thalamic relay between the sensory periphery and higher cortical areas. However, it doesn't mean that the thalamus is not important for the olfactory processing. There is a well-established olfactory pathway from the piriform cortex to the mediodorsal thalamus and from there to the orbitofrontal cortex (29). This is called the transthalamic olfactory pathway. The same region of the orbitofrontal cortex that

receives direct piriform input (direct olfactory pathway) also receives inputs from the transthalamic olfactory pathway (indirect olfactory pathway) (30). There is evidence that the transthalamic pathway is related to attentional modulation of odor processing involved in the conscious analysis of smell (31).

The role of thalamus in the olfactory processing was also shown in one study that performed ICA of olfactory fMRI which identified an olfactory network consisting of the posterior piriform cortex, insula, right orbitofrontal cortex and thalamus. The recruitment of this network was less significant for PD patients when compared with HC in that study (19). The participation of the thalamus in the olfactory processing was also noticed in a RS-fMRI study which used as seeds the piriform and orbitofrontal cortices (32). Another study using olfactory fMRI showed activation of brain regions that are essentially involved in the processing of olfaction, that is, the amygdaloid complex, hippocampus, thalamus and portions of the lateral orbitofrontal cortex. However, activity induced by stimulation in the left nostril showed that responses of the amygdala and hippocampus in patients with PD were restricted to left-hemispheric structures only, but occurred bilaterally in controls (33). The right thalamus also showed less activation in PD patients compared to HC when using a positive valence odor (rose-like odor). The thalamic activation was not seen when the olfactory stimulus had a negative valence (rotten egg-like odor) neither in PD patients nor in HC (34).

In the ICA analysis using the data from the 10 patients together, five networks were found: the default mode, sensorimotor, frontoparietal, dorsal attention and language networks. However, there was no statistically significant difference in the FC of these networks between the MH and SH groups.

The ReHo analysis also didn't reach statistically significant differences in the homogeneity clusters between groups.

A correlation analysis was made with all 10 participants, using the olfactory test results and the connectivity of the selected ROIs. It was found a direct correlation between the olfactory discrimination subscore and the connectivity between the right granular dorsal insula and the right primary somatosensory cortex. The implication of the insula in olfactory processing is supported by numerous functional neuro-



imaging data (37)(38). Additionally, one study that used positron emission tomography with olfactory paradigm has already showed the involvement of the anterior insula in an olfactory discrimination task (39). The insular cortex is widely connected to many brain areas and there are reciprocal links between the primary and secondary somatosensory cortices and the insula (40). These data support the role of the insula as a great hub for multimodal sensory integration (41).

Our study has some limitations, especially regarding the sample size of each group that was small. However, even with a small sample size, would the olfactory difference between the groups be greater, perhaps other significant findings would arise. Anyhow, even with few participants and correction for multiple comparisons, there were statistically significant results. Additionally, as there was a tendency for worse cognition in the group with the worse olfaction, some of the findings could be potentially attributed to the cognition itself instead of the olfaction. Consequently, our results should be interpreted cautiously, and more studies are needed to draw firm conclusions.

In summary, our findings showed that PD patients with worse olfaction (SH) have decreased connectivity in the transthalamic olfactory pathway, which seems to be especially important in the positive valence odor processing and attentional modulation of odor processing, involved in the conscious analysis of smell. Besides, we reinforce the function of the insula in odor discrimination by its role in sensory integration through its widespread connections with somatosensory cortices.

### **Conflicts of interest**

None of the authors have any conflicts to declare

### **Acknowledgments**

This research was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul - FAPERGS (2035-2551/13-0).

## References

1. Deeb J, Shah M, Muhammed N, Gunasekera R, Gannon K, Findley LJ, et al. A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: Comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease. *Qjm*. 2010;103(12):941–52.
2. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2012 May;8(6):329–39.
3. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology*. 2015;61(6):485–90.
4. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. 1984 Mar;32(3):489–502.
5. Casjens S, Eckert A, Voitalla D, Ellrichmann G, Turewicz M, Stephan C, et al. Diagnostic Value of the Impairment of Olfaction in Parkinson's Disease. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(5):e64735. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368926581>
6. Krismer F, Pinter B, Mueller C, Mahlknecht P, Nocker M, Reiter E, et al. Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. *Park Relat Disord* [Internet]. 2017 Feb;35:36–41. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612038553>
7. Chen W, Chen S-DSS-D, Kang W-Y, Li B, Xu Z-M, Xiao Q, et al. Application of odor identification test in Parkinson's disease in China: A matched case-control study. *J Neurol Sci* [Internet]. 2012 May;316(1–2):47–50. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51878100>
8. Silveira-Moriyama L, Sirisena D, Gamage P, Gamage R, de Silva R, Lees AJ. Adapting the Sniffin' Sticks to diagnose Parkinson's disease in Sri Lanka. *Mov Disord* [Internet]. 2009 Jun;24(8):1229–33. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354980902>
9. Fullard ME, Tran B, Xie SX, Toledo JB, Scordia C, Linder C, et al. Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2016 Apr 1;25:45–51.
10. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: A 3 year longitudinal study. *Brain*. 2012 Jan;135(1):161–9.
11. Beach TG, White CL, Hladik CL, Sabbagh MN, Connor DJ, Shill HA, et al. Olfactory bulb  $\alpha$ -synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2009;117(2):169–74.
12. Zaccai J, Brayne C, McKeith I, Matthews F, Ince PG. Patterns and stages of alpha-synucleinopathy: Relevance in a population-based cohort. *Neurology*. 2008 Mar;70(13):1042–8.

13. Ishizawa T, Mattila P, Davies P, Wang D, Dickson DW. Colocalization of tau and alpha-synuclein epitopes in Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Apr;62(4):389–97.
14. Bohnen NI, Müller MLTM, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*. 2010;133(6):1747–54.
15. Wang J, You H, Liu J-F, Ni D-F, Zhang Z-X, Guan J. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Apr;32(4):677–81.
16. Zapiec B, Dieriks B V., Tan S, Faull RLM, Mombaerts P, Curtis MA. A ventral glomerular deficit in Parkinson's disease revealed by whole olfactory bulb reconstruction. *Brain*. 2017;140(10):2722–36.
17. Gottfried JA. Central mechanisms of odour object perception. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2010;11(9):628–41. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrn2883>
18. Zhou G, Lane G, Cooper SL, Kahnt T, Zelano C. Characterizing functional pathways of the human olfactory system. *Elife*. 2019;8:1–27.
19. Georgiopoulos C, Witt ST, Haller S, Dizdar N, Zachrisson H, Engström M, et al. A study of neural activity and functional connectivity within the olfactory brain network in Parkinson's disease. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2019;23:101946. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158219302967>
20. Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:19.
21. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
22. Fan L, Li H, Zhuo J, Zhang Y, Wang J, Chen L, et al. The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cereb Cortex* [Internet]. 2016/05/26. 2016 Aug;26(8):3508–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230218>
23. Seubert J, Freiherr J, Djordjevic J, Lundström JN. Statistical localization of human olfactory cortex. *Neuroimage* [Internet]. 2013;66:333–42. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912010336>
24. Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage* [Internet]. 2004;22(1):394–400. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811904000035>
25. Willerman B. The adaptation and use of Kendall's coefficient of concordance (W) to sociometric-type rankings. *Psychol Bull*. 1955 Mar;52(2):132–3.
26. Smitha KA, Akhil Raja K, Arun KM, Rajesh PG, Thomas B, Kapilamoorthy TR, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J* [Internet]. 2017/03/29. 2017 Aug;30(4):305–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353416>
27. Nickerson LD, Smith SM, Öngür D, Beckmann CF. Using Dual Regression to Investigate Network Shape and Amplitude in Functional Connectivity Analyses. *Front Neurosci*. 2017;11:115.

28. Dukart J, Schroeter ML, Mueller K. Age correction in dementia--matching to a healthy brain. *PLoS One*. 2011;6(7):e22193.
29. Yarita H, Iino M, Tanabe T, Kogure S, Takagi SF. A transthalamic olfactory pathway to orbitofrontal cortex in the monkey. *J Neurophysiol*. 1980 Jan;43(1):69–85.
30. Price JL, Slotnick BM. Dual olfactory representation in the rat thalamus: an anatomical and electrophysiological study. *J Comp Neurol*. 1983 Mar;215(1):63–77.
31. Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA. Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *J Neurosci* [Internet]. 2008 May 14;28(20):5257–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18480282>
32. Tobia MJ, Yang QX, Karunanayaka P. Intrinsic intranasal chemosensory brain networks shown by resting-state functional MRI. *Neuroreport*. 2016;27(7):527–31.
33. Westermann B, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, Husner A, Fuhr P, Gratzl O, et al. Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jan;79(1):19–24.
34. Hummel T, Fließbach K, Abele M, Okulla T, Reden J, Reichmann H, et al. Olfactory fMRI in patients with Parkinson's disease. *Front Integr Neurosci*. 2010;4(OCTOBER 2010):1–7.
35. Seitzman BA, Snyder AZ, Leuthardt EC, Shimony JS. The State of Resting State Networks. *Top Magn Reson Imaging*. 2019 Aug;28(4):189–96.
36. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul;102(27):9673–8.
37. Royet J-P, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarth C. fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage* [Internet]. 2003;20(2):713–28. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811903003884>
38. Royet J-P, Morin-Audebrand L, Cerf-Ducastel B, Haase L, Issanchou S, Murphy C, et al. True and false recognition memories of odors induce distinct neural signatures. *Front Hum Neurosci*. 2011;5:65.
39. Plailly J, Radnovich AJ, Sabri M, Royet J-P, Kareken DA. Involvement of the left anterior insula and frontopolar gyrus in odor discrimination. *Hum Brain Mapp*. 2007 May;28(5):363–72.
40. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev*. 1996 Oct;22(3):229–44.
41. Arnold TC, You Y, Ding M, Zuo X-N, de Araujo I, Li W. Functional Connectome Analyses Reveal the Human Olfactory Network Organization. *eNeuro* [Internet]. 2020 Aug 10;7(4):ENEURO.0551-19.2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32471848>

Table 3. Demographic and clinical variables

	Mild Hyposmia Group (Mean ± SD) n = 5	Severe Hyposmia Group (Mean ± SD) n = 5	p
Age, years	66.6 (1.5)	66.6 (6.0)	1.0
Male sex, N° (%)	2 (40)	3 (60)	0.52
Disease Duration, years	11.0 (2.3)	11.0 (1.8)	1.0
Schooling, years	10.2 (3.0)	5.0 (1.0)	0.13
MoCA	24.2 (1.3)	19.6 (1.7)	0.06
Hoehn & Yahr	2.0 (0.3)	1.8 (0.2)	0.69
MDS-UPDRS - total	43.2 (11.3)	50.2 (9.9)	0.65
MDS-UPDRS - Part I	13.8 (5.5)	7.4 (2.5)	0.33
MDS-UPDRS - Part II	7.8 (1.7)	11.8 (3.5)	0.34
MDS-UPDRS - Part III	17.4 (4.2)	29.6 (6.7)	0.42
MDS-UPDRS - Part IV	4.2 (2.4)	1.4 (1.2)	0.34
Olfactory Threshold	5.0 (1.2)	1.9 (0.4)	0.05
Olfactory Discrimination	10.2 (0.8)	6.4 (0.4)	<b>&lt;0.01*</b>
Olfactory Identification	10.2 (0.8)	5.4 (0.9)	<b>0.04*</b>
TDI	25.4 (1.1)	13.7 (1.3)	<b>&lt;0.01*</b>

\* p &lt; 0.05

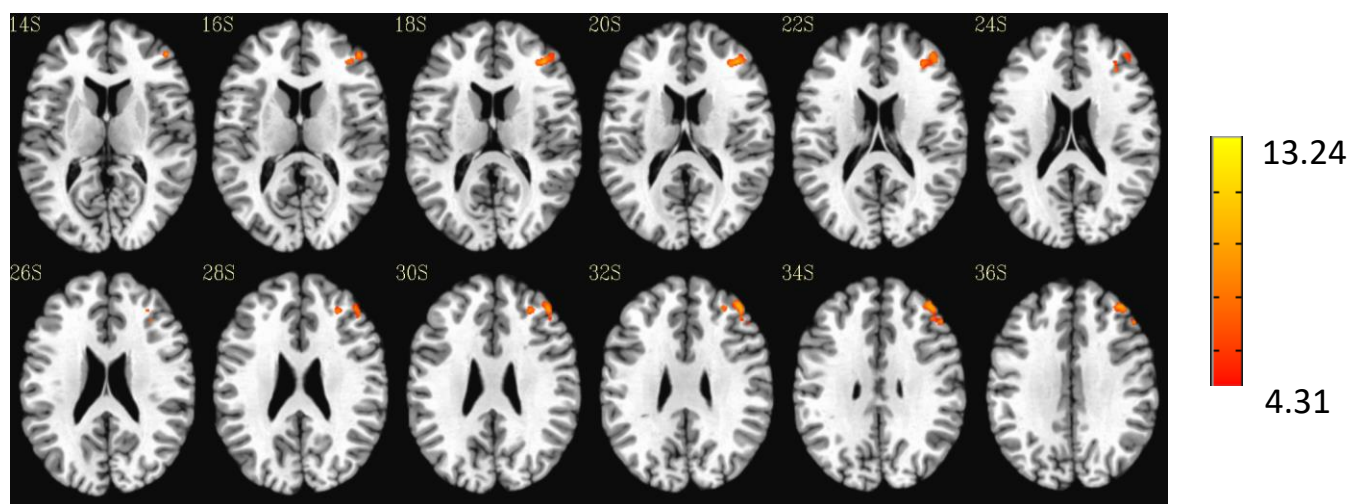


Figure 12 Functional connectivity alterations for the left lateral pre-frontal thalamus and right middle frontal gyrus in the MH group compared to SH group. Hot colors indicate increased functional connectivity. T-score bar is shown on the right.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho trouxe as seguintes contribuições:

- 1) avaliou, pela primeira vez, o desempenho olfatório de pacientes com DP através da aplicação do teste completo do SST, verificando que a proporção de cada subtteste no escore total (TDI) tanto em pacientes, quanto em controles é muito similar;
- 2) reforçou a hipótese da associação direta entre olfato e cognição nos pacientes com DP, e que o melhor teste olfatório para discriminar pacientes de controles é o SST completo, seguido do subtteste de identificação;
- 3) evidenciou que a influência das questões culturais no desempenho olfatório não parece ser tão importante como se poderia imaginar. Outros fatores talvez possam ser mais determinantes para tal como cognição, idade e poluição;
- 4) localizou a conectividade da via olfatória transtalâmica como sendo um diferencial entre pacientes com DP com hiposmia leve e grave, sendo maior nos com melhor olfato. Além disso, reforçou o papel da ínsula na capacidade de discriminação olfatória.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS

A ampla heterogeneidade no desempenho do SST - mesmo dentro de um mesmo país - traz o questionamento sobre a fragilidade desta forma de avaliar o olfato. São poucos os estudos que controlam para fatores que sabidamente influenciam o desempenho no teste, como cognição. Sendo assim, seria adequado que estudos futuros levassem este fato em consideração. Outra questão está relacionada à dificuldade de controlar a concentração do aroma liberado com os testes mais utilizados atualmente: canetas com odores – que têm validade de um ano - ou liberação de aroma mediante fricção. Esses testes podem ser práticos para serem aplicados à beira do leito, porém, talvez para pesquisas que queiram aprofundar-se no estudo do olfato, o melhor seria o uso de olfatômetros, que têm sido utilizados em RMf com paradigma olfatório;

Como a alteração olfatória é, geralmente, uma manifestação precoce, sua detecção pode ser muito útil para o diagnóstico de doenças em fases iniciais, quando possíveis futuras terapias modificadoras de doença teriam mais chances de serem eficazes;

Novas técnicas de neuroimagem, ainda de forma insipiente, têm contribuído com a ampliação do conhecimento acerca das vias olfatórias, antes apenas acessíveis em estudos patológicos e de eletrofisiologia. Entender como doenças diferentes afetam o olfato através dessas técnicas pode ser de grande valia na compreensão fisiopatológica dessas doenças.



## 10. ANEXOS

### 10.1 - Anexo 1 – STROBE checklist – Artigo 1

	Item No	Recommendation	Pages
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	78
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	78 and 79
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	79 and 80
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	80
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	80
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	80 and 81
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	80 and 81
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	81 and 82
Data sources/measurement	8	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	81 and 82
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	80 and 81
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	NA
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	82 and 83
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	82 and 83
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	NA
		(c) Explain how missing data were addressed	NA
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	NA
		(e) Describe any sensitivity analyses	NA
<b>Results</b>			
Participants	13	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	NA
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	NA
		(c) Consider use of a flow diagram	NA

Descriptive data	14	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	83
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	NA
Outcome data	15	Report numbers of outcome events or summary measures	84
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	84 - 87
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	82
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	NA
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	NA
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	87 and 88
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	89
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	89
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	89
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	NA

NA = Not applicable

## 10.2 - Anexo 2 – PRISMA checklist – Artigo 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	92
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	92 - 93
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	94 - 95
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	95 - 96
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	NA
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	96
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	96
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	97
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	97
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	97
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	97
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	97 - 98
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	98
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each	98 - 99

		meta-analysis.	
--	--	----------------	--

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	NA
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	99
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	99
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	99 - 100
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	100
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	126 - 131
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	116 - 125
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	NA
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	101
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	101 - 102
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	102 - 103
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	103 - 104
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	NA

### 10.3 - Anexo 3 – STROBE checklist – Artiglo 3

	Item No	Recommendation	Pages
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	132
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	132 and 133
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	133 and 134
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	134
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	135
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	135
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	135
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	135 and 136
Data sources/measurement	8	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	135 and 136
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	135 and 136
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	NA
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	135-138
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	139
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	NA
		(c) Explain how missing data were addressed	NA
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	NA
		(e) Describe any sensitivity analyses	NA
<b>Results</b>			
Participants	13	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	NA
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	NA
		(c) Consider use of a flow diagram	NA

			156
Descriptive data	14	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	147
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	NA
Outcome data	15	Report numbers of outcome events or summary measures	140 and 141
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	140 and 141
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	NA
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	NA
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	NA
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	141 - 143
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	143
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	143
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	143
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	143

NA = Not applicable

## 10.4 - Anexo 4 – TCLE - CASOS

### 1. Convite a participar do Estudo:

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa intitulado **"AVALIAÇÃO DO OLFATO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON E CONTROLES."**

### 2. Objetivo e benefícios do estudo:

Este estudo, que faz parte de um projeto de doutorado, pretende aplicar um teste de olfato (teste da capacidade de sentir os cheiros) em pessoas com doença de Parkinson e sem esta doença para fins de comparação, visando entender melhor a redução do olfato nos pacientes com doença de Parkinson. Além disso, algumas pessoas com doença de Parkinson e outras sem esta doença serão selecionados para a realização de uma ressonância da cabeça capaz de mostrar quais são as regiões cerebrais que estão mais envolvidas na capacidade de sentir cheiros e que, eventualmente, possam estar afetadas na Doença de Parkinson.

### 3. Procedimentos do estudo:

Você responderá a perguntas e será examinado tanto física como mentalmente. Boa parte das perguntas e do exame serão os mesmos que você já está habituado a responder nas consultas. Além disso, vai passar por teste de olfato aplicado em dia de consulta, o qual vai durar, no total, cerca de duas horas (entre consulta e exames para o estudo). O teste consiste em cheirar canetas cujas pontas tem um aroma, algumas vezes de olhos vendados e outras não. Haverá cheiros bons e ruins e você terá algumas alternativas para adivinhar qual é o cheiro. Em outros momentos você só terá de dizer se sente diferença entre alguns cheiros que serão apresentados. Após essa etapa, você poderá ou não ser selecionado para realizar a ressonância, que será agendada em um dia de consulta. Este exame vai durar cerca de uma hora. **Sua participação é voluntária e você só responderá a essas avaliações se concordar. A não participação não mudará em nada seu atendimento normalmente no ambulatório.**

### 4. Duração na Participação de Estudo e Acompanhamento:

A coleta dos dados para o estudo inicia em agosto de 2017 e o máximo que sua participação no estudo poderá durar é até agosto de 2019, prazo máximo para a realização da ressonância nos pacientes que forem selecionados. Durante o estudo, e após o mesmo, seu atendimento seguirá o de sempre em termos de qualidade e frequência de consultas.

### 5. Benefícios, possíveis riscos e desconfortos:

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, porém contribuirá para o aumento do conhecimento científico acerca da Doença de Parkinson, mais especificamente no que se refere a alterações no olfato. Este conhecimento pode contribuir com estudos futuros que visem ajudar no diagnóstico precoce da doença. Não são conhecidos riscos associados aos testes do olfato e a ressonância (naqueles que não tem contra-indicação a este exame). O possível desconforto do participante está relacionado às perguntas (sobre questões íntimas e emocionais ou sobre sintomas físicos), ao cansaço, desconforto com os odores e/ou com o ambiente fechado da RM de encéfalo, naqueles que forem submetidos a este exame.

#### **6. Direito de desistência:**

Sua participação é completamente voluntária e o (a) senhor(a) tem o direito de desistir da avaliação, caso desejar, em qualquer momento sem qualquer prejuízo do atendimento que recebe ou pode vir a receber um dia nesta instituição por causa desta decisão.

#### **7. Ressarcimento:**

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo. O participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

#### **8. Sigilo:**

Todas as informações obtidas neste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, preservando-se o completo anonimato dos participantes, os quais serão identificados apenas por um número.

#### **9. Esclarecimentos e Contatos:**

Este projeto de Pesquisa está vinculado ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas da UFRGS, mas os dados serão coletados no Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS), que é a instituição co-participante.

Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes, durante e após a pesquisa, através de contato com o pesquisador responsável, o Dr Carlos Rieder, neurologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do HSL-PUCRS, pelo telefone (51) 32225885. O professor responsável pela pesquisa no HSL-PUCRS, Dr André Luis Fernandes Palmirini, pode ser contatado pelo telefone (51) 33203000, ramal 3218. Outra pesquisadora que estará à disposição para esclarecimentos é a Dra Sheila Trentin, neurologista do HSL-PU- CRS no telefone (51) 33391476 e também por e-mail: [sheilatrentin@hotmail.com](mailto:sheilatrentin@hotmail.com).

Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) do HCPA e HSL-PUCRS têm por função também esclarecer eventuais dúvidas referentes ao estudo que possam



ocorrer, bem como servir como espaço de escuta a qualquer comentário que os participantes do estudo tenham a fazer. O CEP do HCPA pode ser contatado na rua Ramiro Barcellos, 2350, segundo andar, sala 2227A do HCPA, ou por telefone (51) 33597640 das 8 as 17 horas. O CEP do HSL- PUCRS fica na Av Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703 e o telefone é (51) 33203345. O horário de funcionamento do CEP do HSL-PUCRS vai das 8:30 às 12 hs e das 13:30 às 17 horas. Este documento será elaborado em duas vias ficando uma delas com o participante e outra com os pesquisadores.

**10. Assinaturas:**

**Nome do participante** \_\_\_\_\_ **Assinatura** \_\_\_\_\_

**Nome do responsável** \_\_\_\_\_ **Assinatura** \_\_\_\_\_

**Nome do pesquisador** \_\_\_\_\_ **Assinatura** \_\_\_\_\_

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_.

## 10.5 - Anexo 5 - TCLE - CONTROLES

### 1. Convite a participar do Estudo:

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa intitulado **"AVALIAÇÃO DO OLFATO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON E CONTROLES "**

### 2. Objetivo e benefícios do estudo:

Este estudo, que faz parte de um projeto de doutorado, pretende aplicar um teste de olfato (teste da capacidade de sentir os cheiros) em pessoas com doença de Parkinson e sem esta doença para fins de comparação, visando entender melhor a redução do olfato nos pacientes com doença de Parkinson. Além disso, algumas pessoas com doença de Parkinson e outras sem esta doença serão selecionados para a realização de uma ressonância da cabeça capaz de mostrar quais são as regiões cerebrais que estão mais envolvidas na capacidade de sentir cheiros e que eventualmente possam estar afetadas na Doença de Parkinson.

### 3. Procedimentos do estudo:

Você responderá a perguntas e será examinado tanto física como mentalmente. Além disso, vai passar por teste de olfato aplicado em dias de consulta da pessoa de quem você é acompanhante. A avaliação vai durar cerca de uma hora. O teste do olfato consiste em cheirar canetas cujas pontas tem um aroma, algumas vezes de olhos vendados e outras não. Haverá cheiros bons e ruins e você terá algumas alternativas para adivinhar qual é o cheiro. Em outros momentos você só terá de dizer se sente diferença entre alguns cheiros que serão apresentados. **Sua participação é voluntária e você só responderá a essas avaliações se concordar. A não participação não mudará em nada a qualidade do atendimento da pessoa que você acompanha no ambulatório.** É importante lembrar que neste tipo de estudo é necessária a comparação entre pessoas com a doença e sem ela. Você faz parte do grupo de pessoas **SEM** doença de Parkinson.

### 4. Duração na Participação de Estudo e Acompanhamento:

A coleta dos dados para o estudo inicia em agosto de 2017 e o máximo que sua participação no estudo poderá durar é até agosto de 2019.

### 5. Benefícios, possíveis riscos e desconfortos

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, porém contribuirá para o aumento do conhecimento científico acerca da Doença de Parkinson, mais especificamente no que se refere a alterações no olfato. Este conhecimento pode contribuir com estudos futuros que visem ajudar no diagnóstico precoce da doença. Não são conhecidos riscos associados aos testes do olfato. O

possível desconforto do participante está relacionado às perguntas (sobre questões íntimas e emocionais ou sobre a sintomas físicos), ao cansaço e/ou desconforto com os odores.

#### **6. Direito de desistência:**

Sua participação é completamente voluntária e o (a) senhor(a) tem o direito de desistir da avaliação, caso desejar, em qualquer momento sem qualquer prejuízo do atendimento que a pessoa que você acompanha recebe ou pode vir a receber um dia nesta instituição por causa desta decisão.

#### **7. Ressarcimento:**

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo, assim como o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

#### **8. Sigilo:**

Todas as informações obtidas neste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, preservando-se o completo anonimato dos participantes, os quais serão identificados apenas por um número.

#### **9. Esclarecimentos e Contatos:**

Este projeto de Pesquisa está vinculado ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas da UFRGS, mas os dados serão coletados no Hospital São Lucas da PUCRS, que é a instituição co-participante.

Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes, durante e após a pesquisa, através de contato com o pesquisador responsável, o Dr Carlos Rieder, neurologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do HSL-PUCRS, pelo telefone (51) 32225885. O professor responsável pela pesquisa no HSL-PUCRS, Dr André Luis Fernandes Palmirini, pode ser contatado pelo telefone (51) 33203000, ramal 3218. Outra pesquisadora que estará à disposição para esclarecimentos é a Dra Sheila Trentin, neurologista do HSL-PUCRS no telefone (51) 33391476 e também por e-mail: [sheilatrentin@hotmail.com](mailto:sheilatrentin@hotmail.com).

Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) do HCPA e HSL-PUCRS têm por função também esclarecer eventuais dúvidas referentes ao estudo que possam ocorrer, bem como servir como espaço de escuta a qualquer comentário que os participantes do estudo tenham a fazer. O CEP do HCPA pode ser contatado na rua Ramiro Barcellos, 2350, segundo andar, sala 2227A do HCPA, ou por telefone (51) 33597640 das 8 as 17 horas. O CEP do HSL-PUCRS fica na Av Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703 e o telefone é (51) 33203345. O horário de funcionamento do CEP do HSL-PUCRS vai das 8:30 às 12 hs e das 13:30 às 17 horas. Este do-

cumento será elaborado em duas vias ficando uma delas com o participante e outra com os pesquisadores.

**10. Assinaturas:**

**Nome do participante** \_\_\_\_\_ **Assinatura** \_\_\_\_\_

**Nome do responsável** \_\_\_\_\_ **Assinatura** \_\_\_\_\_

**Nome do pesquisador** \_\_\_\_\_ **Assinatura** \_\_\_\_\_

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_.

## 10.6 - Anexo 6 - MDS UPDRS

### Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD) Parte 1A: Comportamentos complexos: [preenchido pelo avaliador]

#### 1.1 Disfunção cognitiva

Instruções para o avaliador: Considere todos os tipos de alteração das funções cognitivas, incluindo lentidão cognitiva, alteração do raciocínio, perda de memória, déficit de atenção e orientação. Pon- tue o seu impacto nas atividades da vida diária, tal como estas são identificadas pelo paciente e/ou cuidador.

Instruções para os pacientes [e cuidador]: *Durante a última semana, teve dificuldade em lembrar-se de coisas, acompanhar conversas, prestar atenção, pensar claramente ou em orientar-se em casa ou na cidade? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor es- clarecimento].*

0: Normal: Sem disfunção cognitiva.

1: Discreto: Disfunção cognitiva identificada pelo paciente ou cuidador, sem interferência concreta na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais normais.

2: Ligeiro: Disfunção cognitiva clinicamente evidente, mas apenas com interferência mínima na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais normais.

3: Moderado: As disfunções cognitivas interferem, mas não impedem, que o paciente desempenhe as suas atividades e interações sociais normais.

4: Grave: A disfunção cognitiva impede que o paciente desempenhe as suas atividades e interações sociais normais.

#### 1.2 Alucinações e Psicose

Instruções para o avaliador: Considere ilusões (interpretações falsas de estímulos reais) e alucinações (sensações falsas espontâneas). Considere todos os principais domínios sensoriais (visual, auditivo, tátil, olfativo e gustativo). Determine a presença de sensações não formadas (por exem- plo, sensação de presença ou falsas impressões transitórias) bem como de sensações formadas (completamente desenvolvidas e detalhadas). Avalie a noção de realidade que o paciente tem em relação às alucinações e identifique delírios e pensamentos psicóticos.

Instruções para o paciente [e cuidador]: *Durante a última semana, viu, ouviu, cheirou ou sentiu coisas que não estavam realmente lá? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].*

0: Normal: Sem alucinações ou comportamento psicótico.

1: Discreto: Ilusões ou alucinações não formadas, mas o paciente reconhece-as sem perda de noção da realidade.

2: Ligeiro: Alucinações formadas, independentes de estímulos ambientais. Sem perda de noção da realidade.

3: Moderado: Alucinações formadas com perda de noção da realidade.

4: Grave: O paciente tem delírios ou paranóia.

### **1.3. Humor depressivo**

Instruções para o avaliador: Considere desânimo, tristeza, desespero, sentimentos de vazio ou perda da capacidade de sentir prazer (anedonia). Determine a sua presença e duração na última semana e pontue a sua interferência na capacidade do paciente desempenhar rotinas diárias e envolver-se em interações sociais.

Instruções para o paciente [e cuidador]: *Durante a última semana, sentiu-se mal, triste, desesperado ou incapaz de apreciar coisas? Se sim, esse sentimento durou mais de um dia de cada vez? Este sentimento trouxe-lhe dificuldades em desempenhar as suas atividades habituais ou em estar com outras pessoas? [Se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].*

0: Normal: Sem humor depressivo.

1: Discreto: Episódios de humor depressivo que não se prolongam por mais de um dia de cada vez. Sem interferência na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

2: Ligeiro: Humor depressivo mantido por vários dias, mas sem interferência na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

3: Moderado: Humor depressivo que interfere mas não impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

4: Grave: Humor depressivo que impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

## 1.4 Ansiedade

Instruções para o avaliador: Determine a presença da sensação de nervosismo, tensão, preocupação ou ansiedade (incluindo ataques de pânico) durante a última semana e pontue a sua duração e interferência com a capacidade do paciente desempenhar rotinas diárias e envolver-se em interações sociais.

Instruções para o paciente [e cuidador]: *Durante a última semana, sentiu-se nervoso, preocupado ou tenso? Se sim, este sentimento durou mais de um dia de cada vez? Isto fez com que tivesse dificuldade em realizar as suas atividades habituais ou em estar com outras pessoas? [Se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].*

0: Normal: Sem ansiedade.

1: Discreto: Sentimento de ansiedade presente mas não mantido por mais de um dia de cada vez. Sem interferência na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

2: Ligeiro: Sentimento de ansiedade presente e mantido por mais de um dia de cada vez. Sem interferências na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

3: Moderado: O sentimento de ansiedade interfere mas não impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

4: Grave: O sentimento de ansiedade impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

## 1.5 Apatia

Instruções para o avaliador: Considere os níveis de atividade espontânea, assertividade, motivação e iniciativa e pontue o seu impacto no desempenho das rotinas diárias e interação social. Aqui, o avaliador deve tentar distinguir entre apatia e sintomas semelhantes que são melhor explicados pela depressão.

Instruções para o paciente (e cuidador): *Durante a última semana, sentiu-se sem interesse em realizar atividades ou estar com pessoas? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].*

0: Normal: Sem apatia.

1: Discreto: Apatia referida pelo paciente e/ou cuidador, mas sem interferência na realização das suas atividades e interações sociais habituais.

2: Ligeiro: Apatia que interfere com atividades e interações sociais esporádicas.

3: Moderado: Apatia que interfere com a maioria das atividades e interações sociais.

4: Grave: Passivo e com completa perda de iniciativa.

## 1.6 ASPECTOS DA SÍNDROME DE DESREGULAÇÃO DOPAMINÉRGICA

Instruções para o avaliador: Considere o envolvimento em várias atividades, incluindo jogo atípico ou excessivo (e.x., cassinos ou bilhetes de loteria), ímpeto sexual atípico ou excessivo (e.x., interesse incomum por pornografia, masturbação, exigências sexuais ao parceiro), outras atividades repetitivas (e.x., passatempos, desmontar, ordenar ou organizar objetos), ou tomar medicação extra não prescrita por razões não relacionadas com o estado físico (ou seja, comportamentos aditivos). Pontue o impacto destas atividades ou comportamentos anormais do paciente na sua vida pessoal, familiar e relações sociais (incluindo a necessidade de pedir dinheiro emprestado ou outras dificuldades financeiras como a suspensão do cartão de crédito, conflitos graves com a família, perda de horas de trabalho, de refeições ou de sono devido à atividade).

Instruções para o paciente [e cuidador]: *Durante a última semana, teve algum desejo extremamente forte e difícil de controlar? Sentiu-se tentado a fazer ou pensar algo e depois teve dificuldade em parar essa atividade? [dê ao paciente exemplos como jogar, limpar, usar o computador, tomar medicação a mais, obsessão pela comida ou sexo, tudo variando de pessoa para pessoa].*

0: Normal: Ausência de problemas.

1: Discreto: Os problemas estão presentes mas geralmente não causam dificuldades ao paciente ou família/cuidador.

2: Ligeiro: Os problemas estão presentes e geralmente causam algumas dificuldades na vida pessoal e familiar do paciente.

3: Moderado: Os problemas estão presentes e geralmente causam muitas dificuldades na vida pessoal e familiar do paciente.

4: Grave: Os problemas estão presentes e impedem o paciente de desempenhar as atividades habituais e interações sociais ou impedem a manutenção dos padrões anteriores na vida pessoal e familiar.

### Questionário do Paciente:

#### Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD)

## 1.7 PROBLEMAS DO SONO



Durante a última semana, você teve algum problema para adormecer à noite ou em permanecer dormindo durante a noite? Considere o quanto descansado se sentiu ao acordar de manhã.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Os problemas do sono existem, mas habitualmente não impedem que tenha uma noite de sono completa.

2: Ligeiro: Os problemas do sono causam habitualmente alguma dificuldade em ter uma noite de sono completa.

3: Moderado: Os problemas do sono causam muitas dificuldades em ter uma noite de sono completa, mas habitualmente ainda durmo mais de metade da noite.

4: Grave: Habitualmente não consigo dormir durante a maior parte da noite.

### **1.8 SONOLÊNCIA DIURNA**

Durante a última semana, teve dificuldade em manter-se acordado durante o dia?

0: Normal: Sem sonolência durante o dia.

1: Discreto: Tenho sonolência durante o dia, mas consigo resistir e permaneço acordado.

2: Ligeiro: Por vezes adormeço quando estou sozinho e relaxado. Por exemplo, enquanto leio ou vejo televisão.

3: Moderado: Por vezes adormeço quando não deveria. Por exemplo, enquanto como ou falo com outras pessoas.

4: Grave: Adormeço frequentemente quando não deveria. Por exemplo, enquanto como ou falo com outras pessoas.

### **1.9 DOR E OUTRAS SENSações**

Durante a última semana, teve sensações desconfortáveis no seu corpo tais como dor, sensação de ardor, formigamento ou câimbras?

0: Normal: Não tenho estas sensações desconfortáveis.

1: Discreto: Tenho estas sensações desconfortáveis. No entanto, consigo fazer coisas e estar com outras pessoas sem dificuldade.

2: Ligeiro: Estas sensações causam alguns problemas quando faço coisas ou estou com outras pessoas.

3: Moderado: Estas sensações causam muitos problemas, mas não me impedem de fazer coisas ou de estar com outras pessoas.

4: Grave: Estas sensações impedem-me de fazer coisas ou de estar com outras pessoas.

## **1.10 PROBLEMAS URINÁRIOS**

Durante a última semana, teve problemas em reter a urina? Por exemplo, necessidade urgente em urinar, necessidade de urinar vezes de mais, ou perder controlo da urina?

0: Normal: Sem problemas em reter a urina.

1: Discreto: Preciso de urinar frequentemente ou tenho urgência em urinar. No entanto, estes problemas não me causam dificuldades nas atividades diárias.

2: Ligeiro: Os problemas com a urina causam-me algumas dificuldades nas atividades diárias. No entanto, não tenho perdas acidentais de urina.

3: Moderado: Os problemas com a urina causam-me muitas dificuldades nas atividades diárias, incluindo perdas acidentais de urina.

4: Grave: Não consigo reter a minha urina e uso uma fralda ou tenho sonda urinária.

## **1.11 PROBLEMAS DE OBSTIPAÇÃO INTESTINAL (prisão de ventre)**

Durante a última semana, teve problemas de obstipação intestinal (prisão de ventre) que lhe tenham causado dificuldade em evacuar?

0: Normal: Sem obstipação (prisão de ventre).

1: Discreto: Tive obstipação (prisão de ventre). Faço um esforço extra para evacuar. No entanto, este problema não perturba as minhas atividades ou o meu conforto.

2: Ligeiro: A obstipação (prisão de ventre) causa-me alguma dificuldade em fazer coisas ou em estar confortável.

3: Moderado: A obstipação (prisão de ventre) causa-me muita dificuldade em fazer coisas ou em estar confortável. No entanto, não me impede de fazer o que quer que seja.

4: Grave: Habitualmente preciso da ajuda física de outra pessoa para evacuar.

## **1.12 TONTURAS AO SE LEVANTAR**

Durante a última semana, sentiu que iria desmaiar, ficou tonto ou com sensação de cabeça vazia quando se levantou, após ter estado sentado ou deitado?

0: Normal: Não tenho a sensação de cabeça vazia ou tonturas.

1: Discreto: Tenho a sensação de cabeça vazia ou de tonturas, mas não me causam dificuldade em fazer coisas.

2: Ligeiro: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que tenha de me segurar a alguma coisa, mas não preciso de me sentar ou deitar.

3: Moderado: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que tenha de me sentar ou deitar para evitar desmaiar ou cair.

4: Grave: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que caia ou desmaie.

## **1.13 FADIGA**

Durante a última semana, sentiu-se habitualmente fatigado? Esta sensação não é por estar com sono ou triste.

0: Normal: Sem fadiga.

1: Discreto: Sinto fadiga. No entanto, não me causa dificuldade em fazer coisas ou em estar com pessoas.

2: Ligeiro: A fadiga causa-me alguma dificuldade em fazer coisas ou em estar com pessoas.

3: Moderado: A fadiga causa-me muita dificuldade em fazer coisas ou em estar com pessoas. No entanto, não me impede de fazer nada.

4: Grave: A fadiga impede-me de fazer coisas ou de estar com pessoas.

## **Parte II: Aspectos Motores de Experiências da Vida Diária (M-EVD)**

### **2.1 FALA**

Durante a última semana, teve dificuldades com a sua fala?

0: Normal: Não (sem problemas).

1: Discreto: A minha forma de falar é com uma voz baixa, arrastada ou irregular, mas os outros não me pedem para repetir.

2: Ligeiro: A minha forma de falar faz com que, ocasionalmente, as pessoas me peçam para repetir, mas não todos os dias.

3: Moderado: A minha forma de falar é pouco clara, de tal modo que, as outras pessoas me pedem para repetir todos os dias, apesar da maioria da minha fala ser compreendida.

4: Grave: A maioria ou toda a minha fala não é compreendida.

## **2.2 SALIVA E BABA**

Durante a última semana, teve habitualmente excesso de saliva enquanto estava acordado ou enquanto estava dormindo?

0: Normal: Não (sem problemas).

1: Discreto: Eu tenho saliva em excesso, mas não babo.

2: Ligeiro: Eu babo um pouco durante o sono, mas não quando estou acordado.

3: Moderado: Eu babo um pouco quando estou acordado, mas habitualmente não preciso de lenço.

4: Grave: Eu babo tanto que preciso habitualmente de usar lenços para proteger as minhas roupas.

## **2.3 MASTIGAÇÃO E DEGLUTIÇÃO**

Durante a última semana, teve habitualmente problemas em engolir comprimidos ou em comer as refeições? Precisa que os seus comprimidos sejam cortados ou amassados ou que as suas refeições sejam pastosas, picadas ou batidas para evitar engasgar-se?

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Estou ciente da minha lentidão ao mastigar ou da minha maior dificuldade para engolir, mas eu não me engasgo nem necessito de ter a minha comida especialmente preparada.

2: Ligeiro: Preciso que os meus comprimidos sejam partidos ou que a minha comida seja especialmente preparada devido aos meus problemas em mastigar ou engolir, mas não me engasguei na última semana.

3: Moderado: Engasguei-me pelo menos uma vez na última semana.

4: Grave: Devido aos meus problemas em mastigar ou engolir, preciso de ser alimentado por uma sonda.

## **2.4 TAREFAS PARA COMER**

Durante a última semana, teve habitualmente problemas em manipular os alimentos e em utilizar os talheres para comer? Por exemplo, teve dificuldade em manusear a comida com as mãos ou a usar garfos, facas, colheres ou pauzinhos?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda para manipular os alimentos e não tenho entornado alimentos enquanto como.

2: Ligeiro: Sou lento com a minha alimentação e ocasionalmente entorno comida. Posso precisar de ajuda em algumas tarefas, como cortar carne.

3: Moderado: Preciso de ajuda em muitas tarefas durante a alimentação, mas consigo fazer algumas tarefas sozinho.

4: Grave: Preciso de ajuda na maioria ou para todas as tarefas relacionadas com a alimentação.

## **2.5 VESTIR**

Durante a última semana, teve habitualmente dificuldade em vestir-se? Por exemplo: é lento ou precisa de ajuda para abotoar botões, usar fechecler, vestir ou despir roupa, ou colocar ou retirar jóias?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda.

2: Ligeiro: Sou lento e preciso de ajuda para algumas tarefas relacionadas com o vestir (botões, braceletes).

3: Moderado: Preciso de ajuda em várias tarefas relacionadas com o vestir.

4: Grave: Preciso de ajuda na maioria ou em todas as tarefas relacionadas com o vestir.

## **2.6 HIGIENE**

Durante a última semana, você tem estado lento ou precisou de ajuda para se lavar, tomar banho, barbear, escovar os dentes, pentear o cabelo ou para outras tarefas de higiene pessoal?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda para nenhuma tarefa.

2: Ligeiro: Preciso da ajuda de outra pessoa para algumas tarefas de higiene.

3: Moderado: Preciso de ajuda para várias tarefas de higiene.

4: Grave: Preciso de ajuda para a maioria ou para todas as tarefas de higiene.

## **2.7 ESCRITA**

Durante a última semana, as pessoas tiveram, habitualmente, dificuldade em ler o que escreveu?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: A minha escrita é lenta, desajeitada ou irregular, mas todas as palavras são claras.

2: Ligeiro: Algumas palavras são pouco claras e difíceis de ler.

3: Moderado: Muitas palavras são pouco claras e difíceis de ler.

4: Grave: A maioria ou todas as palavras são ilegíveis.

## **2.8 PASSATEMPOS E OUTRAS ATIVIDADES**

Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em praticar os seus passatempos ou outras coisas que gosta de fazer?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou um pouco lento, mas faço estas atividades facilmente.

2: Ligeiro: Tenho alguma dificuldade em fazer estas atividades.

3: Moderado: Tenho grandes problemas em fazer estas atividades, mas ainda faço a maior parte delas.

4: Grave: Sou incapaz de fazer a maioria ou todas estas atividades.

## **2.9 VIRAR-SE NA CAMA**

Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em virar-se na cama?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Tenho alguma dificuldade, mas não preciso de nenhuma ajuda.

2: Ligeiro: Tenho muita dificuldade em virar-me, e ocasionalmente preciso de ajuda de outra pessoa.

3: Moderado: Preciso frequentemente de ajuda de outra pessoa para me virar.

4: Grave: Sou incapaz de me virar sem a ajuda de outra pessoa.

## **2.10 TREMOR**

Durante a última semana, teve, habitualmente, tremor?

0: Normal: Não, eu não tenho tremor.

1: Discreto: O tremor ocorre, mas não me causa problemas em nenhuma atividade.

2: Ligeiro: O tremor causa problemas apenas em poucas atividades.

3: Moderado: O tremor causa problemas em muitas atividades diárias.

4: Grave: O tremor causa problemas na maioria ou em todas as atividades.

## **2.11 SAIR DA CAMA, DO CARRO OU DE UMA CADEIRA BAIXA**

Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em levantar-se da cama, do assento do carro, ou de uma cadeira baixa?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou lento ou desajeitado, mas consigo, normalmente, na minha primeira tentativa.

2: Ligeiro: Preciso de mais de uma tentativa para me levantar, ou ocasionalmente preciso de ajuda.

3: Moderado: Por vezes, preciso de ajuda para me levantar, mas na maioria das vezes consigo fazê-lo sozinho.

4: Grave: Preciso de ajuda a maior parte ou todo o tempo.

## **2.12 MARCHA E EQUILÍBRIO**

Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em equilibrar-se e em andar?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou discretamente lento ou arrasto uma perna. Nunca uso um auxílio para andar.

2: Ligeiro: Ocasionalmente, utilizo um auxílio para andar (bengala, muleta, andador), mas não preciso de ajuda de outra pessoa.

3: Moderado: Habitualmente, utilizo um auxílio para andar com mais segurança, sem cair. No entanto, geralmente não preciso do apoio de outra pessoa.

4: Grave: Habitualmente, utilizo o apoio de outra pessoa para andar de forma segura, sem cair.

## **2.13 BLOQUEIOS NA MARCHA**

Durante a última semana, num dia normal, enquanto anda, fica de repente bloqueado ou parado como se os seus pés ficassem colados ao chão?

0: Normal: Não (sem problemas).

1: Discreto: Tenho bloqueios breves mas consigo facilmente começar a andar novamente. Não preciso da ajuda de outra pessoa ou de um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) devido aos bloqueios.

2: Ligeiro: Bloqueio e tenho problemas quando começo a andar novamente, mas não preciso de ajuda de outra pessoa ou de um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) devido aos bloqueios.

3: Moderado: Quando bloqueio tenho muita dificuldade em começar a andar novamente e, devido aos bloqueios, preciso, por vezes, de usar um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) ou a ajuda de outra pessoa.

4: Grave: Devido aos bloqueios, na maior parte ou todo o tempo, preciso de usar um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) ou a ajuda de outra pessoa.

## **Parte III: Avaliação Motora**

### **3.1 FALA**



Instruções para o avaliador: Escute a fala espontânea do paciente e participe da conversa se necessário. Tópicos sugeridos: pergunte sobre o trabalho do paciente, passatempos, exercício, ou como ele chegou ao consultório. Avalie o volume, modulação (prosódia) e a clareza, incluindo fala arrastada, palilalia (repetição de sílabas) e taquifemia (discurso rápido, juntando as sílabas).

0: Normal: Sem problemas de fala.

1: Discreto: Perda de modulação, dicção ou volume, mas todas as palavras são facilmente compreensíveis.

2: Ligeiro: Perda de modulação, dicção ou volume, com algumas palavras não claras, mas a frase como um todo é fácil de compreender.

3: Moderado: A fala é difícil de compreender ao ponto de algumas, mas não a maioria das frases, serem difíceis de compreender.

4: Grave: A maioria da fala é difícil de compreender ou ininteligível.

### **3.2 EXPRESSÃO FACIAL**

Instruções para o avaliador: Observe o paciente sentado em repouso durante 10 segundos, sem falar e também enquanto fala. Observe a frequência do piscar de olhos, face tipo máscara ou perda de expressão facial, sorriso espontâneo ou afastamento dos lábios.

0: Normal: Expressão facial normal.

1: Discreto: Mínima fâcies inexpressiva manifestada apenas pela diminuição na frequência do piscar de olhos.

2: Ligeiro: Além da diminuição da frequência do piscar de olhos, presença de fâcies inexpressiva na parte inferior da face, particularmente nos movimentos da boca, tal como menos sorriso espontâneo, mas sem afastamento dos lábios.

3: Moderado: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios por algum tempo quando a boca está em repouso.

4: Grave: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios na maior parte do tempo quando a boca está em repouso.

### **3.3 RIGIDEZ**

Instruções para o avaliador: A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes

articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço. Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente. Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez.

0: Normal: Sem rigidez.

1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação.

2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada.

3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço.

4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.

### **3.4 BATER DOS DEDOS DA MÃO (PINÇA)**

Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.

2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições

3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

### 3.5 MOVIMENTOS DAS MÃOS

Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de abrir e fechar.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

### 3.6 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS

Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência.

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

### **3.7 BATER DOS DEDOS DOS PÉS**

Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o calcanhar no chão numa posição confortável e depois tocar com os dedos dos pés 10 vezes no chão, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui a meio da tarefa.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira repetição.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

### **3.8 AGILIDADE DAS PERNAS**

Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés confortavelmente no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o pé no chão numa posição confortável e depois a levantá-lo e batê-lo no chão 10 vezes, o mais rápido e alto possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão discreta; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos

### **3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA**

Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia. Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13.

0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações.

1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira.

2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade.

3: Moderado Necessita de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda.

4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.

### **3.10 MARCHA**

Instruções para o avaliador: A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente

caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade do passos, altura da elevação do pés, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanceio dos braços, mas não o bloqueio da marcha (freezing). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (freezing) (próximo item 3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração.

2: Ligeiro: Marcha independente mas com alteração substancial.

3: Moderado Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa.

4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa.

### **3.11 BLOQUEIO NA MARCHA (FREEZING)**

Instruções para o avaliador: Enquanto avalia a marcha, avalie também a presença de qualquer episódio de bloqueio na marcha (freezing). Procure hesitações no início e titubeação nos movimentos especialmente quando se vira e atinge o final da tarefa. Na medida em que a segurança permitir, os pacientes NÃO podem usar truques sensoriais durante a avaliação.

0: Normal: Sem bloqueio na marcha (freezing).

1: Discreto: Bloqueio ao iniciar a marcha, ao se virar ou ao atravessar portas com apenas uma interrupção durante qualquer um destes eventos, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.

2: Ligeiro: Bloqueio no início, nas voltas ou ao atravessar portas com mais de uma interrupção durante qualquer uma destas atividades, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.

3: Moderado: Bloqueia uma vez durante a marcha em linha reta.

4: Grave: Bloqueia várias vezes durante a marcha em linha reta.

### **3.12 ESTABILIDADE POSTURAL**

Instruções para o avaliador: Este teste avalia a resposta ao movimento súbito do corpo produzido por um puxão rápido e forte sobre os ombros, enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés confortavelmente afastados e paralelos um ao outro. Teste a retropulsão. Posicione-se atrás do paciente e instrua-o sobre o que ocorrerá. Explique ao paciente que pode dar um passo atrás para evitar a queda. Deve haver uma parede sólida atrás do avaliador a, pelo menos, 1-2 metros de distância para permitir a observação do número de passos atrás. O primeiro puxão é uma demonstração instrutiva e é deliberadamente mais suave e não pontuado. Na segunda vez os ombros devem ser puxados rápida e bruscamente em direção ao avaliador com força suficiente para deslocar o centro de gravidade de modo a que o paciente tenha de dar um passo para trás. O avaliador deve estar preparado para amparar o paciente, mas deve estar suficientemente afastado para permitir espaço suficiente para o paciente dar vários passos e recuperar de forma independente. Não permita que o paciente flexione o corpo anormalmente em antecipação ao puxão. Observe o número de passos para trás ou a queda. Até inclusive dois passos para a recuperação é considerado normal, por isso uma pontuação anormal começa aos três passos. Se o paciente não compreender o teste, o avaliador pode repetí-lo para que a pontuação seja baseada numa avaliação que o avaliador sinta que reflete as limitações do paciente e não a falta de compreensão ou preparação. Observe a postura em pé para o item 3.13.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Recupera com um ou dois passos. 3 a 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.

2: Ligeiro: Mais de 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.

3: Moderado: Mantém-se de pé em segurança, mas com ausência de resposta postural; cai se não for aparado pelo avaliador.

4: Grave: Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente ou com um ligeiro puxão nos ombros.

### **3.13 POSTURA**

Instruções para o avaliador: A postura é avaliada com o paciente em posição ereta após se ter levantado da cadeira, durante a marcha, e enquanto são testados os reflexos posturais. Se notar uma postura incorreta, diga ao paciente para se posicionar direito e observe se a postura melhora (ver a opção 2 abaixo). Pontue a pior postura observada nestes três momentos de observação. Esteja atento à flexão e inclinação lateral.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: O paciente não está completamente ereto, mas a postura pode ser normal para uma pessoa mais idosa.

2: Ligeiro: Evidente flexão, escoliose ou inclinação lateral, mas o paciente consegue corrigir e adotar uma postura normal quando solicitado.

3: Moderado: Postura encurvada, escoliose ou inclinação lateral, que não pode ser voluntariamente corrigida pelo paciente até uma postura normal.

4: Grave: Flexão, escoliose ou inclinação com postura extremamente anormal.

### **3.14: ESPONTANEIDADE GLOBAL DE MOVIMENTO (BRADICINESIA CORPORAL)**

Instruções para o avaliador: Esta pontuação global combina todas as observações de lentidão, hesitação e pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral, incluindo a redução da gesticulação e do cruzamento de pernas. Esta avaliação é baseada na impressão global do avaliador após observar os gestos espontâneos enquanto sentado, e a forma do levantar e andar.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos discreta.

2: Ligeiro: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos ligeira.

3: Moderado: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos moderada.

4: Grave: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos grave.

### **3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS**

Instruções para o avaliador: Todo o tremor, incluindo o tremor de repouso reemergente, que está presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos.

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.

2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.

3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm, mas menos de 10 cm de amplitude.



4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.

### **3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS**

Instruções para o avaliador: Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja ocultado, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente. O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada.

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.

2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.

3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude.

4: Grave: O tremor tem pelo pelo menos 10 cm de amplitude.

### **3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO**

Instruções para o avaliador: Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor. Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.

#### **Extremidades**

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto.:  $\leq 1$  cm de amplitude máxima.

2: Ligeiro: > 1 cm mas < 3 cm de amplitude máxima.

3: Moderado: 3 - 10 cm de amplitude máxima.

4: Grave: > 10 cm de amplitude máxima.

### **Lábio/ Mandíbula**

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto:  $\leq 1$  cm de amplitude máxima.

2: Ligeiro: > 1 cm mas  $\leq 2$  cm de amplitude máxima.

3: Moderado: > 2 cm mas  $\leq 3$  cm de amplitude máxima.

4: Grave: > 3 cm de amplitude máxima.

### **3.18 PERSISTÊNCIA DO TREMOR DE REPOUSO**

Instruções para o avaliador: Este item recebe uma pontuação única para todo o tremor de repouso e foca-se na persistência do tremor de repouso durante o período de avaliação quando diferentes partes do corpo estão em repouso. Este item é pontuado deliberadamente no final da avaliação para que vários minutos de informação possam ser reunidos em uma única pontuação.

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto: Tremor de repouso presente durante  $\leq 25\%$  do tempo de avaliação.

2: Ligeiro: Tremor de repouso presente durante 26-50% do tempo de avaliação.

3: Moderado: Tremor de repouso presente durante 51-75% do tempo de avaliação.

4: Grave: Tremor de repouso presente durante > 75% do tempo de avaliação.

### **IMPACTO DAS DISCINESIAS NAS PONTUAÇÕES DA PARTE III**

A. Estiveram presentes discinesias (coreia ou distonia) durante a avaliação? Não Sim

B. Se sim, estes movimentos interferiram com as suas pontuações? Não Sim

### **ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR**

- 0: Assintomático.
- 1: Apenas envolvimento unilateral.
- 2: Envolvimento bilateral sem alteração do equilíbrio.
- 3: Envolvimento ligeiro a moderado, alguma instabilidade postural mas independente fisicamente; necessita de ajuda para recuperar do teste do puxão.
- 4: Incapacidade grave; ainda consegue andar ou ficar de pé sem ajuda.
- 5: Confinado a cadeira de rodas ou acamado, se não for ajudado.

**Parte IV: Complicações Motoras**  
**A . DISCINESIAS [excluindo distonia do período OFF]**

**4.1 TEMPO COM DISCINESIAS**

Instruções para o avaliador: Determine o número de horas por dia em que o paciente está acordado e depois o número de horas com discinesias. Calcule a percentagem. Se o paciente apresentar discinesias no consultório, pode usá-las como referência para assegurar que os pacientes e os cuidadores compreendem o que estão pontuando. Você pode também fazer uma representação dos movimentos discinéticos que observou anteriormente no paciente ou mostrar-lhe movimentos discinéticos típicos de outros pacientes. Exclua desta questão a distonia dolorosa matinal e noturna.

Instruções para o paciente [e cuidador]: *Durante a última semana quantas horas habitualmente dormiu no total, incluindo o sono noturno e as sonecas diurnas? Muito bem, se dorme \_\_\_ horas, está acordado \_\_\_ horas. Dessas horas acordado(a), em quantas horas no total tem movimentos irregulares, repentinos ou de contorção? Não considere os períodos em que está com tremor, que é um movimento regular oscilante, nem períodos em que tem câibras dolorosas ou espasmos nos pés no início da manhã ou à noite. Eu irei perguntar-lhe acerca destes mais tarde. Concentre-se apenas nesses tipos de movimentos irregulares, repentinos ou de contorção. Some todo o tempo durante o dia em que está acordado quando estes movimentos habitualmente ocorrem. Quantas horas \_\_\_\_\_ (utilize este número para os seus cálculos)?*

- 0: Normal: Sem discinesias.
- 1: Discreto:  $\leq 25\%$  do período do dia em que está acordado.
- 2: Ligeiro: 26 - 50% do período do dia em que está acordado.
- 3: Moderado: 51 - 75% do período do dia em que está acordado.

4: Grave: > 75% do período do dia em que está acordado.

1. Total Horas acordado:\_\_\_\_\_

2. Total Horas com discinésias:\_\_\_\_\_

3. % Discinesias =  $((2/1)*100)$ :\_\_\_\_\_

## 4.2 IMPACTO FUNCIONAL DAS DISCINESIAS

Instruções para o avaliador: Determine o grau do impacto das discinesias na funcionalidade diária do paciente em termos das atividades e interações sociais. Use as respostas do paciente e do cuidador, bem como as suas observações durante a consulta para chegar à melhor resposta.

Instruções para o paciente [e cuidador]: *Durante a última semana você teve habitualmente dificuldade em fazer coisas ou estar com outras pessoas quando estes movimentos involuntários acontecem? Os movimentos impediram-no(a) de fazer as coisas ou de estar com outras pessoas?*

0. Normal: Sem discinesias ou sem impacto das discinesias nas atividades ou interações sociais.

1. Discreto: As discinesias têm impacto em algumas atividades mas o paciente habitualmente realiza todas as suas atividades e participa em interações sociais durante o período em que tem discinesias.

2. Ligeiro: As discinesias têm impacto sobre muitas atividades mas o paciente habitualmente realiza todas as suas atividades e participa em interações sociais durante os episódios de discinesias.

3. Moderado: As discinesias têm impacto em atividades ao ponto de o paciente habitualmente não realizar algumas das suas atividades ou não participa em algumas atividades sociais durante o período em que tem discinesias.

4: Grave: As discinesias têm impacto na funcionalidade ao ponto de o paciente habitualmente não realizar a maioria das atividades ou não participar na maioria das atividades sociais durante os episódios de discinesias.

## B. FLUTUAÇÕES MOTORAS

### 4.3 TEMPO EM OFF

Instruções para o avaliador: Use o número de horas que o paciente está acordado proveniente do item 4.1 e determine o número de horas passadas em “OFF”. Calcule a percentagem. Se o paciente tiver um período OFF no consultório, pode apontar esse estado como uma referência. Pode também usar o seu conhecimento do paciente para descrever o período OFF típico. Pode ainda fazer uma representação de um período OFF que observou anteriormente no paciente ou mostrar-lhe o típico estado de OFF de outro paciente. Escreva o número típico de horas em OFF porque precisará desse número para completar o item 4.6.

Instruções para o paciente [e cuidador]: *Alguns pacientes com doença de Parkinson têm um bom efeito da medicação durante o período em que estão acordados e chamamos a isso período “ON”. Outros pacientes tomam a sua medicação mas ainda assim têm alguns momentos maus, momentos difíceis, momentos de lentidão ou momentos do tremor. Os médicos chamam a isso período “OFF”. Durante a semana passada, já me disse que estava geralmente acordado(a) \_\_\_\_\_ horas por dia. Dessas horas acordado(a), quantas horas no total é que tem este tipo de período difícil ou em OFF \_\_\_\_\_ (use este número para os seus cálculos).*

0: Normal: Sem período OFF.

1: Discreto: ≤ 25% do período do dia em que está acordado.

2: Ligeiro: 26 - 50% do período do dia em que está acordado.

3: Moderado: 51 - 75% do período do dia em que está acordado.

4: Grave: > 75% do período do dia em que está acordado.

1. Total Horas acordado: \_\_\_\_\_

2. Total Horas em OFF: \_\_\_\_\_

3. % OFF =  $((2/1)*100)$ : \_\_\_\_\_

#### **4.4 IMPACTO FUNCIONAL DAS FLUTUAÇÕES**

Instruções para o avaliador: Determine o grau de impacto das flutuações motoras na funcionalidade diária do paciente em termos de atividades e interações sociais. Esta questão concentra-se na diferença entre o período ON e o período OFF. Se o paciente não tem períodos OFF, a pontuação deve ser 0, mas se o paciente tem flutuações muito ligeiras, é também possível pontuar 0 neste item se não houver impacto nas atividades. Utilize as respostas do paciente e do cuidador e as suas observações no consultório para chegar à melhor resposta.

Instruções para o paciente [e cuidador]: *Pense naqueles períodos difíceis ou em “OFF” que ocorreram durante a última semana. Tem habitualmente mais problemas*

*para fazer coisas ou em estar com pessoas, com- parando estas horas com o resto do dia quando sente que a medicação está fazendo efeito? Há alguma coisa que faz durante o seu período bom que tenha dificuldade em fazer ou interrompe quando está no seu período difícil?*

0: Normal: Sem flutuações ou flutuações sem impacto nas atividades ou interações sociais.

1: Discreto: As flutuações têm impacto em algumas atividades, mas durante o OFF o paciente realiza habitualmente todas as suas atividades e participa em interações sociais que tipicamente ocorrem durante o período ON.

2: Ligeiro: As flutuações têm impacto sobre muitas atividades, mas durante o OFF, o paciente ainda realiza habitualmente todas as suas atividades e participa em interações sociais que tipicamente ocorrem durante o estado ON.

3: Moderado: As flutuações têm impacto sobre as atividades durante o OFF ao ponto de o paciente não realizar habitualmente algumas atividades ou não participar em algumas interações sociais que são realizadas no período ON.

4: Grave: As flutuações têm impacto sobre a funcionalidade ao ponto de, durante o OFF, o paciente não desempenhar a maioria das atividades ou não participar na maioria das interações sociais que ocorrem durante o período ON.

#### **4.5 COMPLEXIDADE DAS FLUTUAÇÕES MOTORAS**

Instruções para o avaliador: Determine a previsibilidade do aparecimento do período em OFF, quer devido à dose, hora do dia, ingestão de alimentos ou outros fatores. Use a informação fornecida pelo paciente e cuidador e complemente com as suas observações. Pergunte ao paciente se consegue prever o seu aparecimento sempre num momento específico, predominantemente em um momento específico (caso em que deverá investigar mais para distinguir mínima de ligeira), aparece apenas por vezes num momento específico ou se são totalmente imprevisíveis? Restringir a percentagem permitirá que você descubra a resposta correta.

Instruções para o paciente [e cuidador]: *Para alguns pacientes, os períodos difíceis ou “OFF” ocorre em momentos específicos do dia ou quando fazem atividades como comer ou exercício. Durante a última semana, soube habitualmente quando iam ocorrer estes períodos difíceis? Em outras palavras, esses períodos difíceis aparecem sempre num momento específico? Aparecem a maioria das vezes em um momento específico? Aparecem apenas algumas vezes num momento específico? Esses períodos são totalmente imprevisíveis?*

0: Normal: Sem flutuações motoras.

- 1: Discreto: Períodos de OFF são previsíveis em todo ou quase todo o tempo (>75%).
- 2: Ligeiro: Períodos de OFF são previsíveis a maior parte do tempo (51-75%).
- 3: Moderado: Períodos de OFF são previsíveis alguma parte do tempo (26-50%).
- 4: Grave: Episódios de OFF são raramente previsíveis (< 25%).

### C. DISTONIA EM “OFF”

#### 4.6 DISTONIA DOLOROSA DO PERÍODO OFF

Instruções para o avaliador: Para os pacientes que têm flutuações motoras, determine qual a proporção habitual dos episódios de OFF que incluem distonia dolorosa? Você já determinou o número de horas do período “OFF” (4.3). Determine quantas dessas horas estão associadas com distonia e calcule a porcentagem. Se não houver períodos de OFF, marque 0.

Instruções para o paciente [e cuidador]: *Numa questão que lhe coloquei anteriormente, disse-me que normalmente tem \_\_\_ horas em “OFF” quando a sua doença de Parkinson está mal controlada. Durante estes períodos difíceis ou em “OFF”, em geral, tem câibras dolorosas ou espasmos? Do total de \_\_\_\_\_ horas deste período difícil, se somar todo o tempo em um dia quando estas câibras dolorosas ocorrem, quantas horas perfaz?*

0: Normal: Sem distonia OU SEM PERÍODO OFF.

1: Discreto: ≤ 25% do tempo do período OFF.

2: Ligeiro: 26-50% do tempo do período OFF.

3: Moderado: 51-75% do tempo do período OFF.

4: Grave: > 75% do tempo do período OFF.

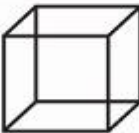
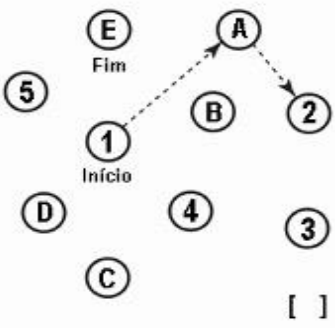
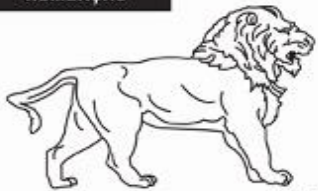
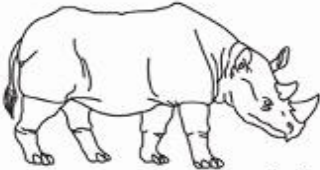
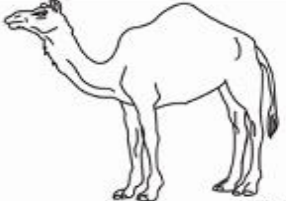
1. Total Horas em OFF: \_\_\_\_\_

2. Total Horas c/ Distonia: \_\_\_\_\_

3. % Distonia OFF = ((2/1)\*100): \_\_\_\_\_

10.7 - Anexo 7 - MoCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: / /  
 Versão Experimental Brasileira Escolaridade: \_\_\_\_\_ Data de avaliação: / /  
 Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

<b>VISUOESPACIAL / EXECUTIVA</b>		 Copiar o cubo <input type="checkbox"/>		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos) <input type="checkbox"/>		Pontos ____/5		
		<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Ponteiros						
<b>NOMEAÇÃO</b>								
 <input type="checkbox"/>		 <input type="checkbox"/>		 <input type="checkbox"/>		____/3		
<b>MEMÓRIA</b>								
Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
		1ª tentativa						
		2ª tentativa						
<b>ATENÇÃO</b>								
Leia a seqüência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta <input type="checkbox"/> 7 4 2				____/2		
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		<input type="checkbox"/> F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				____/1		
Subtração de 7 começando pelo 100		<input type="checkbox"/> 93	<input type="checkbox"/> 86	<input type="checkbox"/> 79	<input type="checkbox"/> 72	<input type="checkbox"/> 65	____/3	
4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto								
<b>LINGUAGEM</b>								
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.		<input type="checkbox"/>		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala.		<input type="checkbox"/>	____/2	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que começam pela letra F (1 minuto).		<input type="checkbox"/>		_____ (N ≥ 11 palavras)			____/1	
<b>ABSTRAÇÃO</b>								
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta		<input type="checkbox"/>		trem - bicicleta <input type="checkbox"/> relógio - régua <input type="checkbox"/>		____/2		
<b>EVOCAÇÃO TARDIA</b>								
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>OPCIONAL</b>								
Pista de categoria								
Pista de múltipla escolha								
<b>ORIENTAÇÃO</b>								
<input type="checkbox"/> Dia do mês		<input type="checkbox"/> Mês	<input type="checkbox"/> Ano	<input type="checkbox"/> Dia da semana	<input type="checkbox"/> Lugar	<input type="checkbox"/> Cidade	____/6	
© Z. Nasreddine MD <a href="http://www.mocatest.org">www.mocatest.org</a> Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP - SP 2007)						TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade <input type="checkbox"/> 30		



### 10.8 - Anexo 8 - Tradução utilizada do teste de identificação do SST

(Silveira-Moriyama et al. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. Mov Disord. 2008 Dec 15;23(16):2328-34.)

SS-16 items	Options
1	<b>laranja</b> , morango, amora, abacaxi
2	fumaça, <b>couro</b> , cola, grama
3	mel, chocolate, baunilha, <b>canela</b>
4	cebolinha, “pinho-sol”, <b>menta</b> , cebola
5	coco, nozes, <b>banana</b> , cereja
6	pêssego, <b>limão galego</b> , maçã, laranja lima
7	<b>alcaçuz</b> , menta, cereja, bolacha
8	mostarda, bala de menta, borracha, <b>solvente de tinta</b>
9	cebola, <b>alho</b> , repolho, cenoura
10	cigarro, vinho, <b>café</b> , fumaça
11	melão, laranja, pêsego, <b>maçã</b>
12	<b>cravo</b> , canela, pimenta, mostarda
13	pêra, pêsego, ameixa, <b>abacaxi</b>
14	camomila, <b>rosa</b> , framboesa, cereja
15	<b>aniz</b> , mel, pinga, “pinho-sol”
16	pão, queijo, <b>peixe</b> , presunto

