

OLFATO E PERFORMANCE COGNITIVA EM IDOSOS NAS DOENÇAS DE PARKINSON E ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Emerson Faria Borges (autor)¹, Jacqueline Martins Siqueira (coautora)², Maren de Moraes e Silva (orientadora)³

Faculdades Pequeno Príncipe, emersonfariab@gmail.com

Resumo: Introdução: O processo natural do envelhecimento por si só já acarreta perdas olfatórias, contudo relaciona-se a hiposmia e o declínio cognitivo em idosos, principalmente em doenças como o Alzheimer e Parkinson. Dessa forma, os testes olfatórios têm o objetivo de funcionar como detecção precoce dessas doenças neurodegenerativas. **Método:** Foi realizada uma revisão da literatura na base de dados PubMed com os descritores “olfaction”, “cognition” and “elderly”, limitando a publicações dos últimos 5 anos abordando apenas idosos maiores que 65 anos, filtrando somente estudos em humanos com artigos completos. Ao selecionar os textos relacionados ao tema pelos títulos, totalizaram 47 artigos. **Resultados e Discussão:** Distúrbios olfatórios na Doença de Alzheimer são causados pela presença de placas amiloides no epitélio olfatório, no bulbo olfatório, no núcleo olfatório anterior e nas regiões límbicas associadas (uncus e amígdala). Distúrbios olfatórios na doença de Parkinson acontecem em cerca de 90% dos casos, sendo que o grau de comprometimento varia de leve a grave, se apresentando como sinal não motor precoce, no estágio 0-1 de Braak, que precede os sintomas motores em anos, contudo é inespecífico e insensível. **Conclusão:** As desordens olfativas e o declínio cognitivo apontam para a necessidade do conhecimento dos profissionais da relação entre hiposmia e declínio cognitivo, principalmente os testes olfativos, que possivelmente contribuirão para a detecção precoce das doenças neurodegenerativas. Estes testes (UPSIT, sniff test e homemade) ainda deverão passar por modificações para uma melhor sensibilidade e especificidade. Na atualidade, podem ser associados com testes neuropsicológicos para uma maior eficiência.

Palavras-chave: Olfato, cognição, transtorno cognitivo leve, demências e idosos

1. Introdução

O processo de envelhecimento natural do sistema olfativo gera perdas na sensibilidade olfatória. Estudos transversais sugerem que cerca de 50% da população dos EUA entre 65 e 80 anos tem comprometimento demonstrável do olfato. Esta taxa aumenta para cerca de 75% na faixa etária acima de 80 anos⁸. No entanto, muitos estudos têm notado uma correlação entre a hiposmia/anosmia e o declínio cognitivo em idosos, sobretudo em doenças como Alzheimer e Parkinson. A partir destas correlações, diversos testes olfativos têm sido utilizados em pesquisas para a detecção precoce de doenças neurodegenerativas. Sendo que o Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS - é consagrada no mundo todo - mas é uma escala ampla, que avalia todos os aspectos da doença de Parkinson. Para olfato, usa-se, no Brasil, o Sniff test - 16, contudo as canetas são importadas. O teste considerado padrão-ouro na avaliação olfatória é o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), usado mundialmente e considerado transcultural. Teste originariamente em inglês, já foi traduzido para mais de 12 línguas. O UPSIT versão em português foi validado para a população brasileira e tabelas normativas foram elaboradas para comparação do escore obtido segundo o sexo e idade do indivíduo em 2013. Este artigo se propõe a revisar alguns dos estudos realizados nos últimos anos que relacionam a perda olfativa com o envelhecimento e, principalmente, com o declínio cognitivo e doenças neurodegenerativas encontradas em idosos. Dessa forma, estabelecendo relação de performance cognitiva com os distúrbios olfatórios.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura na base de dados PubMed dos artigos dos últimos 5 anos, abordando apenas idosos maiores que 65 anos e somente estudos em humanos, selecionando apenas artigos escritos por completo. Além de selecionar os artigos relacionados ao tema pelos títulos, totalizando 47 artigos. Devido à extensa abordagem do tema na literatura, selecionamos 12 artigos de estudos-chaves com temas-âncoras em doença de Alzheimer e Parkinson, além de estudos menos específicos apenas em cognição.

3. Resultados e Discussão

3.1. Envelhecimento normal do olfato

Estudos transversais sugerem que cerca de 50% da população dos EUA entre 65 e 80

(83) 3322.3222

contato@cneh.com.br

www.cneh.com.br

anos tem comprometimento demonstrável do olfato. Esta taxa aumenta para cerca de 75% na faixa etária acima de 80 anos. Além disso, a capacidade de memória do odor também é perdida significativamente em idosos⁸.

Estas perdas da capacidade olfatória devido à idade ainda não foram completamente elucidadas, mas há algumas alterações características dos idosos descritas na literatura. O epitélio olfatório é afetado com a idade, passando a ter menor secreção de muco, diminuição do número de glomérulos no bulbo olfatório, diminuição da capacidade de regeneração e consequente perda de neurônios olfatórios. A menor capacidade de regeneração dos neurônios olfatórios pode contribuir também para uma suscetibilidade aumentada de infecções virais no sistema olfatório⁸. O risco de disfunções olfatórias aumenta conforme a idade, sendo maior em pessoas idosas com demência ou pré-demência. As causas mais comuns para essas disfunções, além do envelhecimento, são doenças sinonasais crônicas, medicamentos, rinite aguda, condições pós-traumáticas, bem como substâncias tóxicas, câncer e doenças degenerativas¹⁰.

3.2. Causas de hiposmia/anosmia e distúrbios do olfato

Quando a disfunção olfativa surge como pré-clínica aos distúrbios cognitivos, como no CCL e da doença de Alzheimer (DA), suas etiologias relacionam-se. Desse modo, há presença de emaranhados neurofibrilares no bulbo olfatório e diminuição dos níveis colinérgicos devido a defeitos nos núcleos da base - levando ao sintomas característicos de hiposmia⁶.

3.3. Correlação da perda do olfato e o transtorno cognitivo leve

Há uma correlação entre transtornos cognitivos e a perda do olfato. Em um estudo clínico italiano, 47% dos pacientes com escores olfativos baixos evoluíram para algum tipo de demência em dois anos, em comparação com 11% dos pacientes com escores olfativos normais no Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT)⁹.

Doenças neurodegenerativas envolvidas com o surgimento de corpúsculos de Lewy, como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy, têm em suas fases iniciais a deposição de corpúsculos em estruturas como amígdala, hipocampo e córtex orbitofrontal, regiões de processamento das funções olfativas^{4,7}. A presença dos sintomas associados a estas estruturas (perda olfativa) na fase pré-clínica é um importante sinal para detecção precoce da doença e pode auxiliar na diferenciação dessas doenças de outros

distúrbios, como degeneração corticobasal, paralisia supratroclear progressiva e atrofia sistêmica múltipla, nos quais o olfato é preservado ou apenas levemente alterado⁷. Déficits de identificação de odor, por exemplo, podem prever a transição entre CCL e demência da doença de Alzheimer. Em um estudo de acompanhamento de 3 anos, esses déficits foram associados com 4 a 5 vezes maior probabilidade de transição de CCL para demência da doença de Alzheimer⁹. Esses estágios pré-sintomáticos podem ser mostrados também através de exames de imagem (ressonância magnética e PET) e biomarcadores líquóricos. Ainda há muitas divergências pela dissociação clínico-radiológica e clínico-laboratorial, por isso a habilidade de identificar odores e conseguir nomeá-los é um possível marcador para as doenças¹. A perda da performance olfativa pode ser um sinal de uma deterioração cognitiva em idosos. Em um estudo em idosos, os participantes sem CCL apresentaram maiores pontuações no UPSIT do que os participantes com CCL não amnésico. Ainda assim, estes pacientes com CCL não amnésico obtiveram pontuações no UPSIT maiores do que os participantes com CCL amnésico⁹, mostrando a relação existente entre o grau de comprometimento cognitivo e a sensibilidade olfatória³. Outro achado que reverbera isso é que a diminuição dessa performance em pessoas saudáveis está ligada a doença de Alzheimer no *pos mortem*, além do aumento do biomarcador líquido nessa população com fatores de risco para Alzheimer (pai, mãe ou tios portadores da doença), com taxa de mutação no gene APOE- ϵ 4 maior que a média da população geral¹. Assim, estabelece-se também uma relação entre a disfunção olfatória, biomarcadores ($\alpha\beta_{1-42}$) e a genotipagem do APOE- ϵ 4. A exclusiva relação da identificação da função afetada com os biomarcadores foi inconclusiva em todos os pacientes do estudo. Contudo, nos indivíduos com níveis baixos de $\alpha\beta_{1-42}$ tiveram 48% de positividade para o APOE- ϵ 4, muito maior que a média da população geral, e proporção observada nos portadores de Alzheimer¹.

3.4. Correlação entre perda do olfato e demência

Distúrbios olfatórios na Doença de Alzheimer são causados pela presença de placas amiloides no epitélio olfatório, no bulbo olfatório, no núcleo olfatório anterior e nas regiões límbicas associadas com as funções olfatórias, como o uncus e as amígdalas cerebrais. Deficiência colinérgica pode também contribuir para os distúrbios olfatórios encontrados em pacientes com a doença de Alzheimer, pois a acetilcolina é fundamental para o processo de aprendizagem olfativa. Distúrbios olfatórios podem ser um indicativo precoce de demência devido à doença de Alzheimer e pode ajudar a promover um diagnóstico clínico precoce. Um problema encontrado pelos clínicos ao avaliar distúrbios olfatórios em pessoas idosas seria a

imprecisão nas queixas olfativas desses pacientes e isso poderia acarretar em uma variedade de diferentes distúrbios de cheiro e paladar. Ainda não há um padrão-ouro estabelecido e estudos publicados usaram ferramentas de avaliação visando diferentes aspectos dos distúrbios olfatórios e empregando diferentes odores, visto que estes são específicos de cada país e cultura. A avaliação do distúrbio olfatório é um método promissor para o desenvolvimento tanto do diagnóstico diferencial quanto do diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. No entanto, não houve consenso sobre qual método deve ser utilizado, o que não permite a integração da avaliação de distúrbio olfatório na clínica¹⁰. O método de avaliação de distúrbios olfatórios deve ser incentivado em pacientes idosos como uma ferramenta de auxílio para prever o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.¹⁰

Distúrbios olfatórios na doença de Parkinson acontecem em cerca de 90% dos casos, sendo que o grau de comprometimento varia de leve a grave, se apresentando como sinal não motor precoce, no estágio 0-1 de Braak, que precede os sintomas motores em anos, contudo é inespecífico e insensível^{2,13}. Não são encontrados corpos de Lewy nos neurônios olfatórios, por isso que a biópsia do epitélio olfatório não evidencia doença de Parkinson, aventando-se o envolvimento das vias de processamento central desse sentido, mas mesmo assim esse estudo anatomopatológico ainda está em discussão, já que tem sensibilidade de 95% e especificidade de 91% para distinguir entre depósito de α -sinucleína de outras alterações do epitélio olfatório.¹³ Um fato que corrobora para isso é que a perda no núcleo olfatório anterior se correlaciona com a quantidade de corpúsculos de Lewy e com a duração da doença.¹³ A degeneração responsável pela hiposmia é a do arquipólcortex límbico, uma denervação colinérgica, muito mais predominante que a degeneração nigrostriatal. A hiposmia severa é sim um fator preditor de doença de Parkinson, estudo com ressonância magnética não mostra perda em volume do bulbo olfatório, por isso a fisiopatogenia dessa alteração volta-se à alteração de neurotransmissores.

13

As estatísticas de hiposmia consistem em 73% dos parkinsonianos têm hiposmia (B-SIT ≤ 4). Hiposmia severa em 23%, esse grupo tem a particularidade de ter o Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS -III com escores mais altos, indicando doença mais avançada. Houve também pouco tempo de acompanhamento com os recém diagnosticados, além da hiposmia ser mais presente em tabagistas. A relação de hiposmia e doença de Parkinson é clássica, mas aventa-se a possibilidade da relação de que um grupo com o olfato normal tenha menos comprometimento cognitivo do que um grupo com hiposmia.² Ao fazer essa comparação há diferença pelas curvas de Kaplan-Meier no desenvolvimento demencial, com um melhor prognóstico cognitivo para os pacientes com olfato preservado e um pior aos

(83) 3322.3222

contato@cneh.com.br

www.cneh.com.br

portadores de hiposmia. Outra variável analisada por meio das curvas foi o comprometimento cognitivo leve, respectivamente, de melhor para pior prognóstico estão os grupos: olfato preservado com CCL, pacientes somente com hiposmia, pacientes somente com CCL e o grupo com hiposmia e CCL. ²

3.5. Implicações das correlações olfatórias e cognitivas

O comprometimento cognitivo leve (CCL) pode ser definido como um estágio de transição entre a condição “normal” e o quadro de “demência”. 80% dos pacientes com esse comprometimento desenvolvem a Doença de Alzheimer (DA) num período de 6 anos, o que o configura como sendo um processo inicial da DA. A identificação do risco de DA em pessoas com CCL é importante para a prevenção da demência. Além disso, o comprometimento olfatório foi um preditor do aumento de risco do desenvolvimento da DA. Foi observado atrofia cerebral e deposição de beta-amiloide no lobo temporal medial e hipocampo, que está relacionado com a perda de memória no estágio inicial da DA. Essas regiões são também substratos neurais para as vias olfativas. A identificação do odor foi associada à densidade do emaranhado do córtex entorrinal e hipocampo. Descobriu-se que a redução da densidade cerebral nessas regiões contribui para a previsão para a conversão à DA em indivíduos idosos com CCL.

A performance no teste de identificação olfatória pode ser um indicador precoce para o comprometimento cognitivo e isso pode estar relacionado com a função cognitiva global em pessoas idosas. Contudo, as associações entre a performance na identificação olfatória e as medidas neurofisiológicas em adultos mais velhos com CCL ainda são inconclusivas.

Sendo assim, M. Makizako et al. geraram a hipótese de que o decréscimo na habilidade de identificação de odor em indivíduos com CCL pode estar relacionado com o comprometimento da memória que reflete uma patologia inicial da DA. Se esta hipótese for comprovada, poderá contribuir para a prevenção de DA em indivíduos idosos com CCL. Neste estudo, foi investigado quais aspectos das medidas neurofisiológicas estão correlacionados com a performance na identificação olfatória em pessoas idosas com CCL¹¹. 220 participantes com CCL foram examinados. Foi utilizado o teste de Essência Aberta para avaliar a identificação do odor. Os participantes foram submetidos a uma avaliação neurocognitiva abrangente, incluindo medidas de memória, memória visual, memória de trabalho, função de atenção/execução, e velocidade de processamento ¹¹. **Participantes com hiposmia grave**

exibiram desempenho de memória verbal e visual significativamente ruins, função de atenção/execução e escores mais lentos de velocidade de processamento em comparação com aqueles sem hiposmia grave. Em modelos de regressão de logística multivariada, melhores escores de desempenho na memória verbal e visual foram significativamente associados à probabilidade de hiposmia grave após o ajuste para idade, sexo, educação e outros escores de desempenho cognitivo ¹¹. Estes achados sugerem que o comprometimento olfatório pode estar associado à perda de memória em comparação com outros aspectos do desempenho cognitivo em indivíduos com comprometimento cognitivo leve ¹¹.

Diversos estudos relatam a associação entre CCL e a capacidade de identificação olfativa, demonstrando proporcionalidade direta entre ambos. Um estudo realizado na China analisou a capacidade de reconhecimento de determinados odores, comparando os resultados apresentados por indivíduos sem alterações de cognição e aqueles com CCL⁴. A média do score de todos os participantes foi de 8.0, enquanto a média dos participantes com CCL foi de 7.1⁴. Na pesquisa, os participantes foram subdivididos por fatores de risco, como tabagismo, abuso de álcool, DM e HAS – na maioria das categorias os com alteração de cognição demonstraram menor capacidade olfativa, associando a diminuição desse sentido como fator independente do declínio cognitivo em idosos ⁴. Dentre os odores analisados, os de café, peixe, banana, rosas, couro e alcaçuz obtiveram a maior diferença de capacidade de identificação, sugerindo assim que alguns odores específicos possam ser indicadores mais sensíveis na detecção precoce do declínio cognitivo ⁴. Embora, o artigo em questão traga uma importante contribuição para o estudo do tema, não foi possível estabelecer se a CCL apresenta a disfunção olfativa como sintomas nos estágios iniciais, ou se o distúrbio é mais um fator de risco para o comprometimento cognitivo ⁴.

Além da relação bem estabelecida entre olfato e cognição, diversas evidências que sugerem que a presença de disfunções visuais, auditivas e olfativas, em conjunto ou de forma separada, também aumentam o risco do desenvolvimento de problemas cognitivos em até 15 vezes, quando comparado a indivíduos sem essas alterações ⁵.

A perspectiva para o futuro é que os testes de olfato sejam mais conhecidos e utilizados pelos neurologistas. Um estudo sul coreano, o primeiro longitudinal prospectivo a avaliar se a identificação do olfato e os testes neuropsicológicos detalhados podem distinguir demência com corpos de Lewy (DCL) de doença de Alzheimer e não conversores no estágio de CCL, obteve resultados interessantes. A avaliação do olfato foi realizada com o teste de identificação de odores transcultural (CCSI). Os participantes com CCL da DCL tiveram escores médios do

CCSI significativamente menores do que os com CCL da DA, assim como um maior grau de comprometimento na função frontal-executivo e visuoespacial nos testes neuropsicológicos. Já a memória de reconhecimento verbal foi mais prejudicada em pacientes com CCL da DA. Os dados deste estudo mostraram que o teste de identificação do olfato e o perfil neuropsicológico quando usados em conjunto podem ajudar a diferenciar o paciente com DCL de DA e não-conversores no estágio do CCL⁷. Outro estudo, estadunidense, que relaciona escores de olfato (utilizando o UPSIT) de um grupo de idosos com o declínio cognitivo da demência de Alzheimer, revelou que o volume do hipocampo na ressonância magnética não mostrou utilidade preditiva na coorte estudada, enquanto o UPSIT previu significativamente o declínio cognitivo, apoiando a vantagem potencial que o teste de identificação de odor relativamente barato tem sobre a custosa ressonância magnética para prever o declínio cognitivo futuro e também a demência de Alzheimer⁹.

Apesar dos pontos positivos, os testes de avaliação do olfato ainda precisam ser ajustados para serem utilizados com maior precisão. A identificação do odor é superior nas mulheres em comparação com os homens e diminui com a idade, principalmente após os 60 anos. Portanto, escores de testes como o UPSIT ainda não podem ser utilizados para definir anormalidades, pois necessitam de ajustes de idade e sexo. Além disso, uma diminuída identificação de odores tem especificidade limitada, porque ocorre também em anosmia não específica, doença de Parkinson, esquizofrenia e alcoolismo. Portanto, estes distúrbios precisam ser excluídos antes que o olfato seja usado como um preditor de declínio cognitivo ou de doenças como Alzheimer⁹.

4. Conclusão

Os resultados das pesquisas que correlacionam as disfunções olfativas com o declínio cognitivo apontam para a necessidade do conhecimento por parte dos médicos, principalmente neurologistas, da relação existente entre hiposmia e declínio cognitivo. Além disso, é importante também que estes profissionais conheçam os testes olfativos, que possivelmente contribuirão para a detecção precoces das doenças neurodegenerativas em um futuro não tão distante. Estes testes ainda deverão passar por modificações para uma melhor sensibilidade e especificidade. Na atualidade, eles podem ser associados com testes neuropsicológicos para uma maior eficiência⁷.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 LAFAILLE-MAGNAN, Marie-elyse et al. Odor identification as a biomarker of preclinical AD in older adults at risk. **Neurology**, [s.l.], v. 89, n. 4, p.327-335, 28 jun. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000004159>
- 2 DOMELLÖF, Magdalena Eriksson et al. Olfactory dysfunction and dementia in newly diagnosed patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, [s.l.], v. 38, p.41-47, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.017>
- 3 WARD, Amanda M. et al. Association between olfaction and higher cortical functions in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults. **Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology**, [s.l.], v. 39, n. 7, p.646-658, 20 nov. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2016.1253667>
- 4 LIANG, Xiaoniu et al. Association between olfactory identification and cognitive function in community-dwelling elderly: the Shanghai aging study. **Bmc Neurology**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.82-91, 20 out. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-016-0725-x>
- 5 FISCHER, Mary E. et al. Age-Related Sensory Impairments and Risk of Cognitive Impairment. **Journal Of The American Geriatrics Society**, [s.l.], v. 64, n. 10, p.1981-1987, 9 set. 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.14308>
- 6 ROBERTS, Rosebud O. et al. Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. **Jama Neurology**, [s.l.], v. 73, n. 1, p.93-100, 1 jan. 2016. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2952>

- 7 YOON, Jung Han et al. Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A 5-year follow-up study. **Journal Of The Neurological Sciences**, [s.l.], v. 355, n. 1-2, p.174-179, ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.013>
- 8 OTTAVIANO, Giancarlo et al. Olfaction deterioration in cognitive disorders in the elderly. **Aging Clinical And Experimental Research**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.37-45, 24 maio 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-015-0380-x>
- 9 DEVANAND, D. P. et al. Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. **Neurology**, [s.l.], v. 84, n. 2, p.182-189, 3 dez. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001132>
- 10 A GROS, et al. Olfactory disturbances in ageing with and without dementia: towards new diagnostic tools. **The Journal Of Laryngology & Otology**, [s.l.], v. 131, n. 07, p.572-579, 20 abr. 2017. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0022215117000858>.
- 11 MAKIZAKO, M. et al. Olfactory Identification and Cognitive Performance in Community-Dwelling Older Adults With Mild Cognitive Impairment. **Chemical Senses**, [s.l.], v. 39, n. 1, p.39-46, 7 nov. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjt052>.
- 12 VELAYUDHAN, Latha et al. Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. **International Psychogeriatrics**, [s.l.], v. 25, n. 07, p.1157-1166, 19 abr. 2013. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1041610213000446>.

- 13 JELLINGER, Kurt A.. Neuropathology of Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. **International Review Of Neurobiology**, [s.l.], p.13-62, 2017. Elsevier.
<http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.005>.