

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

**HIPOSMIA: CORRELAÇÃO COM O DESEMPENHO
COGNITIVO EM PACIENTES COM DOENÇA DE
PARKINSON**

SABRINA VILANOVA CARDOSO

Porto Alegre

2016

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

**HIPOSMIA: CORRELAÇÃO COM O DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES
COM DOENÇA DE PARKINSON**

SABRINA VILANOVA CARDOSO

Orientador: Prof. Dr. Carlos R. M. Rieder

Coorientadora: Profa. Dra. Maira R. Olchik

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do grau de mestre.

Porto Alegre

2016

CIP - Catalogação na Publicação

Cardoso, Sabrina Vilanova

Hiposmia: Correlação com o desempenho cognitivo em pacientes com Doença de Parkinson / Sabrina Vilanova Cardoso. -- 2016.

67 f.

Orientador: Carlos Roberto de Mello Rieder.

Coorientador: Maira Rozenfeld Olchik.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Doença de Parkinson. 2. Sintomas não motores. 3. Olfato. 4. Cognição. I. Rieder, Carlos Roberto de Mello, orient. II. Olchik, Maira Rozenfeld, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Aos pacientes que convivem com a Doença de Parkinson e aos profissionais que os assistem, contribuindo com a melhora de sua qualidade de vida.

AGRADECIMENTO

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Rieder, pela oportunidade de aprendizado, crescimento profissional e por toda a sabedoria compartilhada;

A Profa. Dra. Maira Olchik, minha Coorientadora, pela minha introdução na pesquisa, conhecimento compartilhado, e por toda a acolhida durante esses anos em que trabalhamos juntas;

A Larissa Freire, que de colega passou a amiga, por dividir comigo os piores e os melhores momentos desta jornada que trilhamos juntas.

Ao Dr. Carlos Mantese, pela colaboração na pesquisa e aprendizado;

Ao Dr. Luis Henrique Fornari, Dra. Camila Carpenedo, Dra. Taiane Pigozzo e ao Acadêmico Douglas Nakata, por me acolherem na Santa Casa, por todo o auxílio durante as coletas e por dividirem bons momentos;

À bolsista Aline Vianna, por toda dedicação e auxílio durante as coletas;

As Secretárias do Centro de Pesquisa Clínica do HCPA, Andreia e Eloísa, por todos os ensinamentos burocráticos e pela disponibilidade em ajudar;

Ao Grupo de Pesquisa em Parkinson, por todos os ensinamentos, motivações e perspectivas futuras;

À toda equipe do Serviço de Neurologia do HCPA, com quem convivi durante estes dois anos, pelo profissionalismo e amizades;

À equipe do ambulatório de Distúrbios do Movimento, pela assistência;

Aos meus tios, Paulo e Rita, meus maiores incentivadores, pelo carinho e apoio incondicional de sempre;

A minha prima, Mariana, por sempre me lembrar que a felicidade está nas pequenas coisas;

Ao Gustavo, minha dupla dinâmica, pelo incentivo constante, cuidado, paciência, amor e carinho;

As minhas irmãs, que mesmo na distância se fazem presentes;

Aos meus amigos, Amanda e Juliano, os irmãos que eu escolhi, por entenderem as ausências e apoiarem nos momentos difíceis;

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina pela oportunidade ímpar de qualificação com excelência.

EPÍGRAFE

A Deus que me deu a vida e que iluminou todo o meu caminho, sem Ele nada seria possível.

"O Senhor é o meu pastor e nada me faltará."
Salmos 23

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Arlete Hilbig

Prof. Dr. Artur Francisco Schumacher Schuh

Prof. Dr. Fernando Kowacs

Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

RESUMO

INTRODUÇÃO: Cada vez mais a Doença de Parkinson (DP) é reconhecida como um processo multisistêmico, caracterizando-se por uma combinação de sintomas motores e diversos sintomas não motores (SNM). Dentre os SNM, a disfunção olfatória vem sendo amplamente estudado, uma vez que esse parece estar relacionado com diversos aspectos da DP, dentre esses a cognição. Além do mais, o olfato pode ser avaliado de forma rápida e fácil, tornando-se assim, um atraente biomarcador da DP. Atualmente um grande número de estudos busca relacionar o déficit olfatório com as alterações cognitivas na DP, visando estabelecer com segurança essa associação, que ainda é de certa forma, contraditória na literatura.

OBJETIVO: Correlacionar a disfunção olfatória com o desempenho cognitivo de pacientes com DP.

MÉTODOS: Estudo transversal, observacional. A população do estudo foi composta por pacientes com diagnóstico de DP acompanhados em dois centros especializados em Distúrbios do Movimento, na cidade de Porto Alegre, Brasil. Foi realizada a avaliação do olfato por meio da aplicação do Sniffing Sticks Test - etapa de identificação (SS-16) - e responderam a uma avaliação cognitiva ampla, composta pelos testes Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Teste de Fluência Verbal com restrição semântica, Teste de Fluência Verbal com Restrição Fonológica (FAS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Bateria de Avaliação Frontal (FAB), Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey (RAVLT). Os pacientes passaram também por uma avaliação clínica, onde foi realizada a Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) e a Hoehn & Yahr Scale (H&Y), além da coleta de dados clínicos e sociodemográficos.

RESULTADOS: Participaram do estudo 86 pacientes divididos em dois grupos, de acordo com o resultado do teste de olfato (grupo hiposmia e grupo normosmia). Não houve correlação significativa entre os grupos com relação às variáveis clínicas e sociodemográficas. Com relação ao desempenho cognitivo, o grupo de pacientes com hiposmia apresentou piores escores nos testes cognitivos, sendo que houve correlação significativa ($p < 0,05$) com os testes: MoCA, FAS, FAB e RAVLT.

CONCLUSÃO: Existe correlação entre os déficits olfatórios e a função cognitiva.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson, Sintomas não motores, Disfunção olfatória, Cognição.

ABSTRACT

BACKGROUND: Increasingly, Parkinson's disease (PD) is recognized as a multisystemic process, characterized by a combination of motor symptoms and several non-motor symptoms (NMS). Among the NMS, the olfactory dysfunction has been widely studied, since this appears to be related to several aspects of PD, among them cognition. Moreover, the olfaction can be evaluated quickly and easily, thus becoming an attractive biomarker of PD. Currently a large number of studies seek to relate the olfactory deficit to cognitive changes in PD, aiming to establish this association, which is still somewhat contradictory in the literature.

OBJECTIVE: Correlate the olfactory dysfunction with the cognitive performance of patients with PD.

METHODS: Cross-sectional, observational study. The study population consisted of patients diagnosed with PD was followed with regular visits at a two specialized Movement Disorders clinic in Porto Alegre, Brazil. The evaluation of smell was carried out through the application of the Sniffing Sticks Test (SS-16) - and responded to a wide cognitive evaluation, consisting of Mini Mental State Examination (MMSE), Verbal Fluency Test with restriction Semantics, Verbal Fluency with Phonological Restriction (FAS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Evaluation Battery (FAB), Verbal King's Hearing Learning Test (RAVLT). The patients also underwent a clinical evaluation, in which the Movement Disorder Society of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) and the Hoehn & Yahr Scale (H & Y) were performed, as well as clinical and sociodemographic data collection.

RESULTS: Eighty-six patients were divided into two groups, according to the olfaction test result (hyposmia group and normosmia group). There was no significant correlation between the groups in relation to the clinical and demographic variables. When compared to cognitive performance, the group of patients with hyposmia presented worse scores in the cognitive tests, and there was a significant correlation ($p < 0.05$) with the tests: MoCA, FAS, FAB, R and RAVLT.

CONCLUSION: Our findings suggest that there is a correlation between olfactory deficits and reduced cognitive function

KEYWORDS: Parkinson's disease, Non-motor symptom, Olfactory dysfunction, Cognition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas.....	18
Figura 2: Representação do estadiamento de Braak	20
Figura 3: Marco conceitual esquemático	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios diagnósticos para doença de Parkinson segundo o Banco do Cérebro de Londres	23
--	----

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela1: Perfil clínico, motor e sociodemográficos da amostra.	55
Tabela 2: Comparação do perfil clínico, motor e sociodemográfico.	56
Tabela 3: Comparação entre o olfato e o desempenho cognitivo	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP	Doença de Parkinson
SN	Substância negra
SNC	Sistema nervoso central
DA	Doença de Alzheimer
MPTP	1-metil - 1 - fenil - 1,2,3,6 - tetra-hidropiridina
TD	Tremor Dominante
IPMD	Instabilidade postural distúrbio de marcha
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
	<i>Rating Scale</i>
H&Y	<i>Hoehn & Yahr Scale</i>
SNM	Sintoma não motor
SS	<i>Sniffin' Sticks Test</i>
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
SS - 16	Etapa de identificação de odores do <i>Sniffin' Sticks Test</i>

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	13
LISTA DE TABELAS	14
LISTA DE TABELAS DO ARTIGO	14
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	15
SUMÁRIO	16
1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	18
2.2 Doença de Parkinson	19
2.2.1 Histórico e Fisiopatologia	19
2.2.2 Epidemiologia	20
2.2.3 Etiologia	21
2.2.4 Diagnóstico	22
2.2.5 Manifestações Clínicas	23
2.2.6 Subtipos Clínicos na Doença de Parkinson	23
2.2.7 Escalas Clínicas da Doença de Parkinson	24
2.2.8 Manifestações não motoras na DP	25
2.3 Disfunção Olfatória e Doença de Parkinson	25
2.3.1 Avaliação do Olfato	26
2.4 Cognição e Doença de Parkinson	27
2.5 Olfato e Cognição na Doença de Parkinson	28
3 MARCO TEÓRICO	30
4 JUSTIFICATIVA	31
5 OBJETIVO	32
5.1 Objetivo Primário	32
5.2 Objetivos secundários	32
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
7 ARTIGO CIENTÍFICO (Versão Preliminar)	39
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	59
10 APÊNDICES	60
11 ANEXOS	62

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo (Van Den Eeden *et al.*, 2003). Sua fisiopatologia envolve a degeneração dos neurônios dopaminérgicos, em especial da substância negra (SN), por corpos de inclusão intracelulares (Corpos de Lewy). Outros locais no SNC também são afetados, como bulbo olfatório, núcleo basal de Meynert, *locus coeruleus*, núcleo dorsal do vago e córtex cerebral (Braak *et al.* 2003).

Por não ter uma etiologia definida, a DP é tida como idiopática, trata-se de uma desordem complexa, onde múltiplas vias e diferentes mecanismos patogênicos podem levar ao desenvolvimento da doença (Teive, 2006; Bronstein *et al.*, 2009).

Clinicamente, a DP caracteriza-se por uma síndrome extrapiramidal do tipo parkinsoniana, com bradicinesia (lentidão e redução de amplitude dos movimentos), rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. Além das alterações motoras, a DP apresenta diversos sintomas não motores, tais como: distúrbios do sono, distúrbios do olfato, distúrbios gastrointestinais, distúrbios sensoriais e sintomas neuropsiquiátricos dentre outros (Sveinbjornsdottir, 2016; Pont-Sunyer *et al.*, 2015; Schrag *et al.*, 2015; Pfeiffer, 2015). Dentre os SNM na DP a disfunção do olfato apresenta grande prevalência e vem sendo amplamente estudada.

A diminuição do olfato, ou hiposmia, chega a ocorrer em até 90% dos pacientes com DP, sendo mais prevalente, inclusive, que o tremor (Alves *et al.*, 2008). Sob esta ótica, a princípio, a alteração olfativa seria um bom critério diagnóstico e pode se tornar um excelente biomarcador. Os estudos atuais buscam associar a avaliação do olfato às manifestações motoras e não motoras, com intuito de aumentar a acurácia do diagnóstico e prognóstico ainda na fase pré-motora da doença.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão de literatura está focada nos aspectos relacionados à Doença de Parkinson, déficit olfatório e cognição. As principais referências para esta revisão foram buscadas no site PubMed, através da combinação das palavras chaves —Parkinson's Disease, Non-motor symptom, Olfactory dysfunction e —Cognition. Foi consultada também a base de dados Medline. Nas diferentes formas de busca, vários artigos se repetiram. Foram avaliados e selecionados apenas os estudos cujo título, resumo ou corpo do artigo apresentasse relação com o objeto de estudo. Além disso, ao longo da leitura, houve uma busca ativa de referências citadas que não haviam sido encontradas pela primeira forma de pesquisa. Também fizeram parte do estudo obras literárias publicadas em forma de livro. A figura 1 apresenta de forma esquemática a estratégia de busca utilizada.

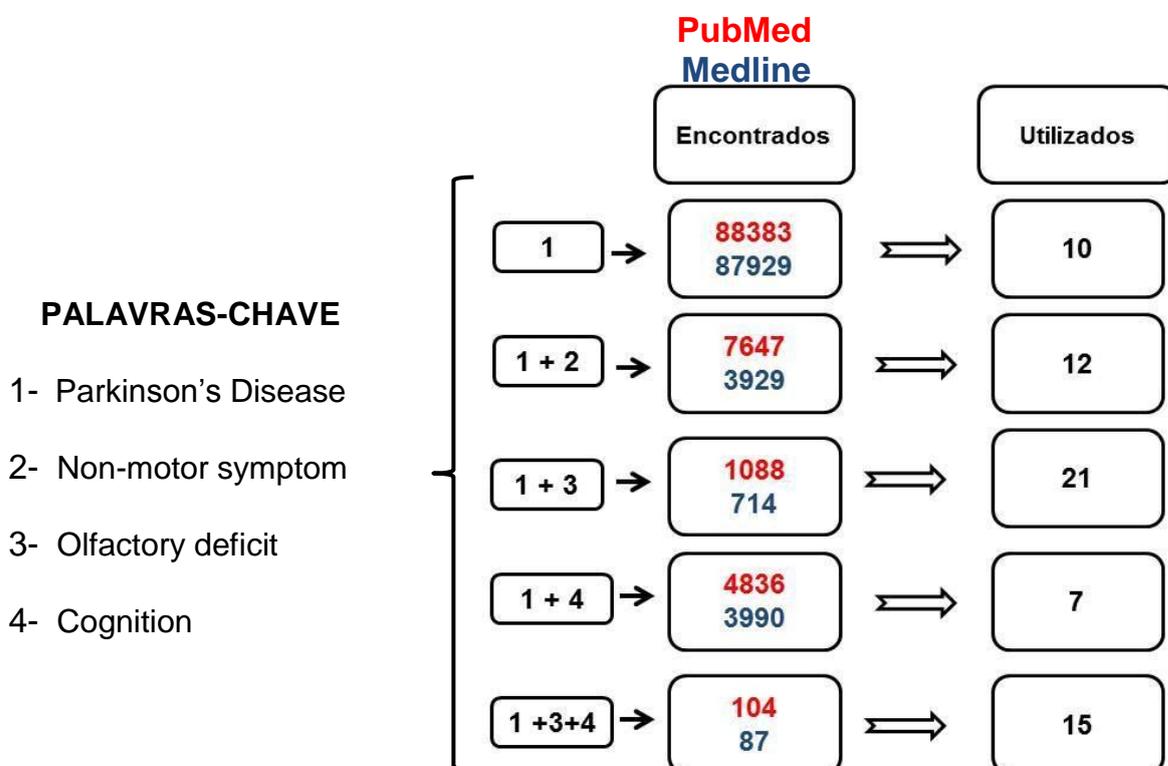


Figura 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamenta este estudo. Fonte: Elaborado por Cardoso (2016).

2.2 Doença de Parkinson

2.2.1 Histórico e Fisiopatologia

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que foi descrita inicialmente em 1817, pelo médico inglês James Parkinson, em seu trabalho intitulado *-An Essay on the Shaking Palsy*” (Parkinson, 1817). Desde então, diversas manifestações clínicas têm sido descritas e, ainda hoje, novas alterações neurológicas e sistêmicas são documentadas, demonstrando a grande heterogeneidade da doença.

Sua fisiopatologia envolve a formação de corpos de inclusão citoplasmáticos por α -sinucleína (Corpos de Lewy) em diversas regiões encefálicas. O principal sistema acometido, e responsável pela maior parte dos sinais e sintomas, é o circuito dopaminérgico nigroestriatal, através da degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra (SN). Essas alterações patológicas acometem também outras regiões encefálicas, como bulbo olfatório, núcleo basal de Meynert, locus coeruleus, núcleo dorsal do vago e córtex cerebral (Shannon et al., 2012; Devic et al., 2011; Mollenhauer et al., 2011). É importante ressaltar que o sistema dopaminérgico, entretanto, não é o único a ser afetado na DP, havendo também a perda de neurônios colinérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos (Bohnen et al., 2011).

Braak et al. (2003) fizeram um amplo estudo anatomopatológico sobre a distribuição dos achados patológicos típicos da DP e propuseram um modelo progressivo de evolução da neurodegeneração (Figura 1), segundo este, antes de a degeneração acometer o sistema nervoso central (SNC) e os sintomas motores surgirem, há o comprometimento de núcleos do tronco cerebral (bulbo olfatório e núcleos anteriores), caracterizando as fases 1 e 2 da doença (fase pré-sintomáticas), nesta fase teríamos a presença dos sintomas não motores. Após este início, a lesão se estende para a SNC e para outros núcleos no telencéfalo basal, caracterizando as fases 3 e 4 (fases sintomáticas), nestas fases, passamos a perceber as manifestações motoras. As fases 5 e 6 são as fases mais avançadas da

doença, onde vemos também corpos de inclusão na corticalidade cerebral, com prejuízo cognitivo e sintomas psiquiátricos.

Estimava-se que a fase pré-sintomática, em que já há degeneração nigroestriatal, durasse em torno de 5 anos. No entanto, esse período pode chegar a 20 anos em pacientes jovens (de la Fuente-Fernández *et al.*, 2011). No momento em que as manifestações clínicas tornam-se evidentes, já existe uma redução de até 80% na dopamina estriatal (Fearnley *et al.*, 1991).

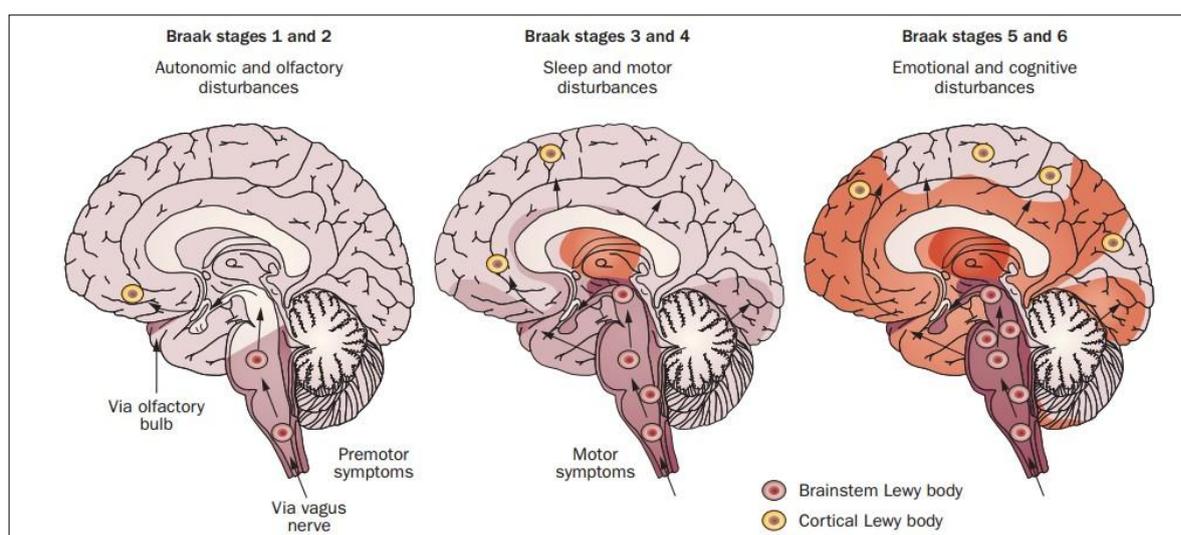


Figura 2: Representação do estadiamento de Braak, mostrando o início e a progressão dos corpos de Lewy através do bulbo olfatório e bulbo encefálico até a posterior infiltração nas regiões corticais, e as respectivas manifestações clínicas. (Adaptado de HALLIDAY *et al.*, 2011)

2.2.2 Epidemiologia

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, acometendo de 1 a 2% da população acima de 60 anos, ficando atrás, apenas, da doença de Alzheimer (DA) (Lee; Gilbert, 2016; De Lau *et al.*, 2006; Tanner; Goldman, 1996). Pode ter início nas mais diversas faixas etárias, porém a idade média de início dos sintomas encontra-se em torno de 63 anos de idade (Pezzoli *et al.*, 2014). Sua incidência aumenta com a idade, sendo este seu principal fator de risco. No Brasil, um estudo de base populacional identificou a prevalência de 3,3% para a DP entre maiores de 60 anos (Barbosa *et al.*, 2006). Embora haja um predomínio

da doença em idosos, há casos em pacientes mais jovens, DP de início precoce, nestes casos há uma contribuição genética mais evidente, em especial nos pacientes com início dos sintomas antes dos 45 anos de idade (Aguiar et al., 2008). Com relação ao sexo há um discreto predomínio no sexo masculino, tanto a incidência quanto a prevalência de DP são 1,5 a 2,0 vezes maiores nos homens do que em mulheres (Gillies et al., 2014; Haaxma et al., 2007).

2.2.3 Etiologia

Por não ter uma etiologia definida, a DP é tida como idiopática, trata-se de uma desordem complexa, onde múltiplas vias e diferentes mecanismos patogênicos podem levar ao desenvolvimento da doença. Dentro do indivíduo há muitos determinantes do risco de se desenvolver a doença, e dentro das populações, as causas são heterogêneas (Teive, 2006; Bronstein et al., 2009).

É tido que o envelhecimento é o principal fator de risco para se desenvolver a doença (Tanner; Goldman, 1996), mas de fato, acredita-se que a interação entre fatores ambientais e composição genética influencia no risco de desenvolver DP. Na década de 1980, o estudo de Langston e colaboradores revelou que a exposição intravenosa de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) seria capaz de causar parkinsonismo em seres humanos, este achado trouxe informações importantes sobre os fatores ambientais na DP (Langston et al., 1983). Estudos atuais indicam que a presença de história familiar de DP ou tremor e a ausência de tabagismo são fortes fatores de risco (Noyce et al., 2012). História de traumatismo craniano, exposição tóxicos ambientais como pesticidas e solventes são fatores de risco relevantes segundo estudos recentes (Jafari et al., 2013; Pezzoli et al., 2013). Ademais, a exposição a estes compostos durante períodos críticos do neurodesenvolvimento, in útero, durante a infância e adolescência pode ser ainda mais prejudicial (Zheng et al., 2003; Needham et al., 2011).

2.2.4 Diagnóstico

Apesar do enorme conhecimento da neuroquímica dos mecanismos fisiopatológicos e da etiopatogenia da DP, ainda não se descobriu um marcador biológico que possa ser utilizado em seu diagnóstico, assim, o diagnóstico definitivo da doença só pode ser obtido pela necropsia. O diagnóstico clínico da DP é baseado em um conjunto de sinais e sintomas, os critérios diagnósticos atuais são derivados do Banco de Cérebro de Londres (Hughes et al., 1992) (Tabela 1).

Tabela 1: Critérios diagnósticos para doença de Parkinson segundo o Banco do Cérebro de Londres (Adaptado de Hughes et al., 1992).

CRITÉRIOS NECESSÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE PARKINSON	
BRADICINESIA (e pelo menos um dos seguintes sintomas abaixo)	
<ul style="list-style-type: none"> • Rigidez • Tremor de repouso 4-6Hz • Instabilidade postural 	
CRITÉRIOS DE EXCLUDENTES PARA DOENÇA DE PARKINSON	
<ul style="list-style-type: none"> • História de AVCs de repetição • História de TCEs de repetição • História definida de encefalite • Crises oculógiras • Tratamento com neurolépticos no início dos sintomas • Remissão sustentada • Acometimento apenas unilateral após 3 anos do início dos sintomas • Paralisia supranuclear do olhar vertical para baixo 	<ul style="list-style-type: none"> • Sinais cerebelares • Sinais de disautonomia precoces e acentuados • Sinal de Babinski • Falta de resposta a doses adequadas de levodopa • Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante em exame de neuroimagem
CRITÉRIOS DE SUPORTE POSITIVO PARA O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE PARKINSON	
<ul style="list-style-type: none"> • Início unilateral • Presença de tremor de repouso • Quadro progressivo • Assimetria persistente, afetando mais o lado inicialmente acometido • Tem resposta excelente á levodopa (70-100%) • Tem coréia importante induzida pela levodopa • Mantém reposta à levodopa por 5 ou mais anos • Curso clínico de 10 anos ou mais 	

Embora o diagnóstico clínico baseado nos critérios acima expostos tenha uma boa acurácia, sensibilidade acima de 90% (Hughes et al., 2002), na grande maioria dos casos, quando os sintomas motores aparecem e a DP é diagnosticada, os pacientes já perderam grande parte dos seus neurônios dopaminérgicos (Recasens et al., 2014).

2.2.5 Manifestações Clínicas

Clinicamente, a DP caracteriza-se por uma síndrome extrapiramidal do tipo parkinsoniana, com bradicinesia (lentidão e redução de amplitude dos movimentos), rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. O início da DP caracteriza-se por ser assimétrico e insidioso. A evolução dos sintomas é usualmente lenta e o prognóstico clínico na DP é muito variável. A velocidade de progressão da doença e as manifestações que incapacitam o indivíduo no final da vida são diferentes entre os pacientes. As características clínicas e epidemiológicas que interferem nesta evolução ainda não são bem estabelecidas ou compreendidas (Macleod et al., 2014).

2.2.6 Subtipos Clínicos na Doença de Parkinson

A heterogeneidade clínica da DP pode apontar para a existência de subtipos, de acordo com o conjunto de manifestações motoras predominantes. Em seu estudo Van Rooden e colaboradores (2010) agruparam os pacientes de acordo com suas manifestações motoras, utilizando análises de *cluster*, foram identificados os seguintes grupos:

- Idade de início avançada com progressão rápida;
- Idade de início precoce com progressão lenta;
- Predomínio de instabilidade postural/distúrbio de marcha;
- Predomínio de tremor.

Já Stebbins e colaboradores (2013) basearam-se nos escores da escala Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) para dividir os pacientes em dois subgrupos motores:

- Tremor dominante (TD);
- Instabilidade postural/distúrbio de marcha (IPDM).

Se pensarmos que os subtipos clínicos podem refletir características como evolução e etiologia da DP, sua identificação pode auxiliar em estudos farmacológicos e manejo clínico dos pacientes com DP.

2.2.7 Escalas Clínicas da Doença de Parkinson

Dentre as principais escalas utilizadas tanto na prática clínica, quanto nos estudos sobre DP estão: a Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) e a Hoehn & Yahr Scale (H&Y).

A MDS-UPDRS é composta por 4 partes, são elas: Parte I (aspectos não motores da vida diária); Parte II (aspectos motores da vida diária); Parte III (avaliação motora) e Parte IV (complicações motoras). A MDS-UPDRS é uma escala abrangente, sua aplicação exige treinamento e, dependendo do grau de acometimento do paciente, sua aplicação pode levar um tempo considerável.

A escala de H&Y é dividida em 5 estágios, sendo que o estágio 1 indica a presença de sinais, apenas, unilaterais da doença com mínima ou nenhuma restrição funcional e o estágio 5 indica a fase final da doença, estando o paciente totalmente dependente e restrito a cadeira de rodas ou acamado. A progressão dos estágios da escala baseia-se na ideia de que a gravidade da doença e a perda funcional decorrente desta são causadas principalmente no momento em que os sintomas tornam-se bilaterais e há o surgimento da instabilidade postural e do distúrbio de marcha. Embora tenha sido descrita

em 1967 (Hoehn, Yahr, 1967), na era pré-levodopa, ainda hoje a escala é amplamente utilizada, tanto no ambiente clínico, quanto no acadêmico, devido à sua fácil aplicabilidade, aceitação e boa correlação com outras escalas de prejuízos motores e funcionais.

2.2.8 Manifestações não motoras na Doença de Parkinson

Além das manifestações motoras é sabido que os pacientes com DP apresentam sintomas não motores (SNM), estes normalmente já estão presentes antes mesmo do surgimento dos sintomas motores. Os pacientes podem apresentar distúrbios do sono, distúrbios do olfato, distúrbios gastrointestinais, distúrbios sensoriais e sintomas neuropsiquiátricos dentre outros (Sveinbjornsdottir, 2016; Pont-Sunyer et al., 2015; Schrag et al., 2015; Pfeiffer, 2015).

Uma vez que os diagnósticos de DP costumam acontecer somente quando as manifestações clínicas motoras se tornam evidentes, e que neste momento já existe uma redução de até 80% na dopamina estriatal (Fearnley *et al.*, 1991), houve um aumento do foco na detecção precoce, e essa busca fez com que a visão da DP como um distúrbio do movimento puro mudasse significativamente, e assim, cada vez mais, a DP é reconhecida como um processo multisistêmico, com diversos sinais e SNM (Van Den Eden et al., 2003). As manifestações não motoras podem ser tão ou mais debilitantes para os pacientes quanto às manifestações motoras. Dentre os SNM na DP a disfunção do olfato apresenta grande prevalência e vem sendo amplamente estudada.

2.3 Disfunção Olfatória e Doença de Parkinson

O primeiro relato de disfunção olfatória em DP ocorreu em 1975, no estudo de Ansari e Johnson, onde os autores levantaram a hipótese de que a diminuição da acuidade olfativa poderia estar associada com a DP e buscaram detectar uma possível associação entre a DP e a disfunção olfatória. Após o desenvolvimento do teste University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) em 1984, quase

uma centena de estudos têm sido publicados na literatura, demonstrando a disfunção olfatória em pacientes com DP (Doty, 2012).

Um estudo de coorte, realizado em 2008 verificou que a disfunção do olfato pode estar associada ao risco de desenvolvimento de DP, sendo que a disfunção do olfato foi um preditor para o surgimento da DP, iniciando cerca de 4 anos antes dos sintomas motores (Ross et al., 2008).

Sabe-se que a disfunção olfatória é uma das características não motoras mais prevalentes na DP, ocorrendo em até 90% dos casos (Doty et al., 1988). Esta prevalência é superior a de qualquer sintoma motor (Alves et al., 2008; Deeb et al., 2010). Porém, embora as disfunções do olfato sejam muito prevalentes a grande maioria dos pacientes não tem consciência dessa alteração até serem testados (Doty et al., 1988).

Na DP, a disfunção do olfato é, geralmente, bilateral (Doty et al., 1992), grave (Doty et al., 1988), maior em homens do que em mulheres (Doty et al., 1992) e não varia de acordo com o tratamento medicamentoso (Doty et al., 1992; Quinn et al., 1987 ; Roth et al., 1998). Se a disfunção do olfato progride ou não ao longo do tempo, com a evolução da doença, é um tema controverso. Alguns defendem que é um sintoma relativamente estável e não está relacionada com a fase ou com a duração (Barz et al., 1997 ; Doty et al, 1988, 1989 , 1992 ; Hawkes et al., 1997), outros, que poderia ser marcador de progressão de doença (Berendse et al., 2011; Herting et al., 2008; Siderowf et al., 2005; Tissingh et al.,2001). Estes achados, juntamente com a facilidade e baixo custo de avaliação, tornam a disfunção do olfato um biomarcador atraente.

2.3.1 Avaliação do Olfato

Atualmente existem diversos testes para avaliação do olfato, estes podem ser psicofísicos, eletrofisiológicos, psicofisiológicos e de imagem (Doty et al., 2012). Dentre estes testes, os testes psicofísicos são de fácil acesso, possuem um custo relativamente baixo e são viáveis para serem usados no dia a dia. Os testes psicofísicos incluem:

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

Os testes acima descritos são, geralmente, de resposta forçada, ou seja, o paciente sempre deve escolher uma resposta dentre algumas alternativas. Em função das variações culturais de diferentes lugares influenciarem no reconhecimento dos aromas, não há um teste de olfato considerado padrão-ouro. Contudo, os dois testes mais utilizados em pesquisas, ensaios clínicos e nas validações de novos testes de olfato são o Sniffin' Sticks (SS-16) - 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 et al., 1984).

2.4 Cognição e Doença de Parkinson

Quando descrita por James Parkinson, em 1817, a DP foi caracterizada como uma desordem do movimento, onde o intelecto não era afetado (Parkinson, 1817). Entretanto, sabe-se, atualmente, que as alterações cognitivas específicas são observadas mesmo nos estágios iniciais da DP (Weintraub; Burn, 2011) e são uma importante causa de incapacidade funcional nestes pacientes (Teive, 1998). Prado et al., 2009, concluíram em seu estudo que os pacientes apresentam alterações significativas a nível cognitivo na DP, sendo evidenciado maior

comprometimento em pacientes com baixa ou nenhuma escolaridade. Os déficits podem englobar função executiva, atenção, memória, linguagem e aspectos visuo-espaciais (Dubois, Pillon, 1997; Foltynie et al., 2004; Muslimovic et al., 2005; Bromberg et al., 2012).

Ainda é incerto o efeito que o tempo de duração dos sintomas da DP exerce sobre as funções cognitivas. No entanto, é possível observar a relação entre o tempo de evolução da doença e o desempenho dos pacientes nos testes de memória, percepção e solução de problemas. Uma vez que a DP é uma patologia progressiva e crônica é de se esperar que a piora progressiva das habilidades cognitivas ocorra com a evolução da doença (Rocha 2004). Estudos apontam que além de piorar gradualmente com a progressão da doença a disfunção cognitiva pode, em aproximadamente 80% casos, levar à demência (Burn, 2010; Johansen et al., 2010), que é a mais grave das alterações cognitivas associadas à DP, aumentando o risco de morte e comprometendo, seriamente, a qualidade de vida dos pacientes (Lawson et al, 2014; Forsaa et al.; 2010; Melo et al., 2007; De Lau et al., 2006).

Avanços no tratamento dos sintomas motores têm melhorado muito o curso clínico da DP, com o aumento da duração da doença, as deficiências cognitivas tornaram-se uma questão importante na DP e têm atraído atenção crescente.

2.5 Olfato e Cognição na Doença de Parkinson

Uma vez que as alterações de olfato são altamente prevalentes entre os pacientes com DP e que este poderia se tornar um biomarcador da doença, inúmeros estudos buscaram investigar a relação entre o olfato e os demais SNM, que são importantes causas de morbidade na DP. Foram encontradas associações entre disfunção olfativa e depressão, ansiedade, apatia, distúrbio comportamental do sono REM (Berendse et al., 2011; Cramer et al., 2010).

A relação entre o olfato e as alterações cognitivas ainda é controversa e vem sendo amplamente estudada, uma vez que o olfato é um possível biomarcador da

DP e as alterações cognitivas causam grande impacto na qualidade de vida dos pacientes com DP, podendo afetar a autonomia e a independência dos mesmos. Verbaan et al., (2008) relacionou as alterações de olfato com a cognição, através do uso de um teste de rastreio cognitivo, e não encontrou associação. Um estudo buscou identificar possíveis marcadores de demência precoce na DP e as alterações de olfato não se mostraram associadas a este risco (Anang et al., 2014). Em contrapartida, estudos indicam haver uma correlação entre o olfato e o desempenho cognitivo, principalmente quando se relaciona o olfato à domínios cognitivos específicos, como memória verbal e função executiva (Bohnen et al. 2010; Damholdt et al., 2011). Também foi encontrada associação entre olfato e cognição em um estudo de coorte retrospectivo (Stephenson et al., 2010) e em um estudo longitudinal, que acompanhou os paciente com DP por 3 anos (Baba et al., 2012).

3 MARCO TEÓRICO

Na DP a degeneração atinge o tronco encefálico, núcleos motores dorsais dos nervos glossofaríngeo e vago e no núcleo olfatório anterior atingem neurônios da substância negra, outros núcleos pigmentados do tronco encefálico e, posteriormente áreas corticais associativas e aéreas pré- frontais (Braak et al.,2003). As alterações cognitivas aparecem devido à perda dopaminérgica nas regiões corticais. E as alterações relacionadas ao olfato ocorrem em decorrência das alterações, inicialmente, no bulbo olfatório.

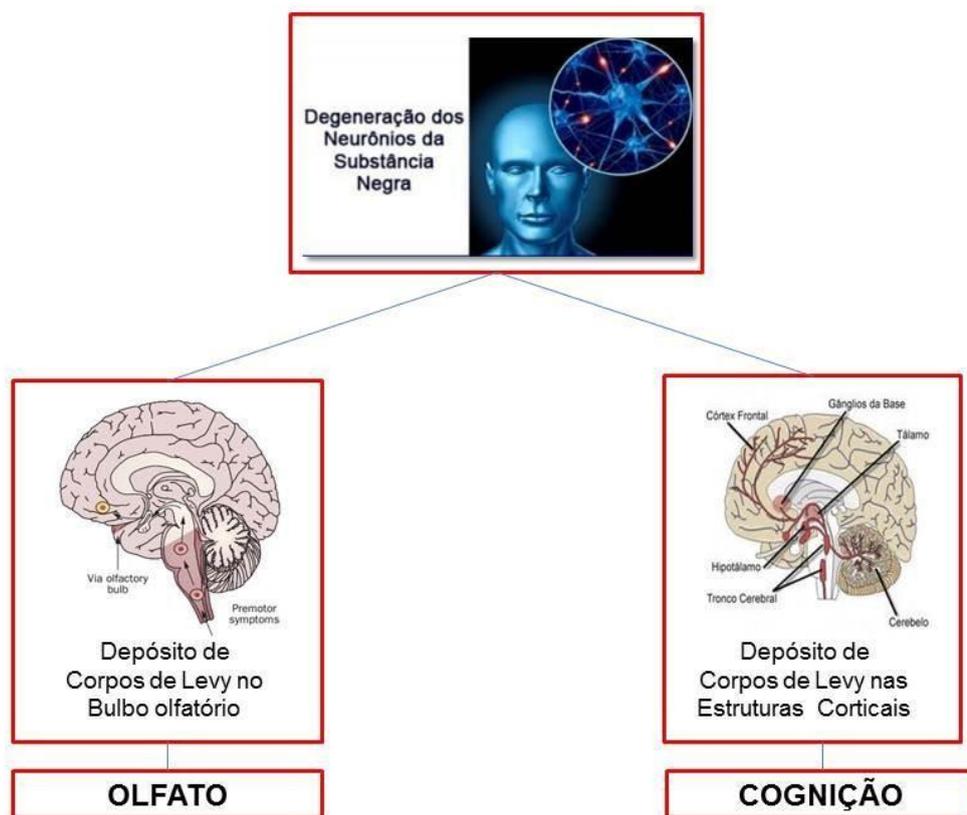


Figura 3: Marco conceitual esquemático. Elaborado por Cardoso (2016)

4 JUSTIFICATIVA

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, e com o aumento do envelhecimento populacional, tende a se tornar cada vez mais prevalente. Conhecer e entender seus mecanismos fisiopatológicos, as relações entre seus sinais e sintomas e desenvolver formas de diagnóstico precoce e eficazes são temáticas cada vez mais importantes.

O teste de olfato já vem sendo usado como marcador para o diagnóstico precoce da DP. Porém, entender as relações deste sintoma não motor com os demais sintomas motores e não motores é de extrema importância, uma vez que o olfato pode se tornar um importante biomarcador da DP, indicando não apenas a predição da doença, mas também a progressão da mesma.

A relação entre a disfunção olfatória e as alterações cognitivas na DP vem sendo amplamente estudadas, mas ainda não há consenso na literatura. Entender essa relação poderá permitir a identificação de pacientes que possam ter prognóstico cognitivo pior e, desta forma pensar em intervenções específicas para esta população, uma vez que as alterações cognitivas causam grande impacto na qualidade de vida dos pacientes com DP.

5 OBJETIVO

5.1 Objetivo Primário

- Correlacionar a disfunção olfatória com o desempenho cognitivo de pacientes com DP.

5.2 Objetivos secundários

- Correlacionar a disfunção olfatória com as variáveis: idade, sexo, escolaridade, MDS-UPDRS, tempo de doença e H&Y;

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, C. et al. Genetic and environmental findings in early-onset Parkinson's Disease Brazilian patients. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v.23, n.9, p.1228-1233, jul. 2010.
- ALVES, G. et al. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, sep. 2008. Suppl 5. p 18-32.
- ANANG, J. B. et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. **Neurology**, v. 83, n. 14, p. 1253-1260, sep. 2014.
- ANSARI, K. A; JOHNSON, A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. **Journal of Chronic Disease**, v. 28, n.9, p. 493-497, oct. 1975.
- BABA, T., et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. **Brain**, v.135, n. 1, p.161-169, jan. 2012.
- BARBOSA, M. T. 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**, v. 21, n. 6, p. 800-808, jun. 2006.
- BARZ, S., et al. Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. **Neurology**, v. 49, n. 5, p. 1424-1431, nov. 1997.
- BERENDSE, H. W. et al. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 310, n. 1-2, p.21-24, nov. 2011.
- BOHNEN, N. I. et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. **Brain**, v.133, pt.6, p.1747 - 1754, jun. 2010.
- BOHNEN, N. I.; ALBIN, R. L. The cholinergic system and Parkinson disease. **Behavioural Brain Research**, v. 221, n. 2, p. 564-573, aug. 2011.
- BRAAK, H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology Aging*, v. 24, n. 2, p. 197-211, mar./apr. 2013.

Bromberg E, et al. Characterization of cognitive and motor performance during dual-tasking in healthy older adults and patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurology**. v. 260, n. 2. P. 580-589, feb.2013.

BRONSTEIN, J. et al. Meeting report: consensus statement-Parkinson's disease and the environment: collaborative on health and the environment and Parkinson's Action Network. **Environmental Health Perspective**, v. 117, n. 1, p. 117-121, jan. 2009.

BURN, D. J. The treatment of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. **Brain Pathology**, v.20, n. 3, p. 672-678, may. 2010.

CRAMER, C. K.; FRIEDMAN, J. H.; AMICK, M. M. Olfaction and apathy in Parkinson's disease. **Parkinsonism Related Disorders**, v.16, n. 2, p. 124 - 126, feb. 2010.

DAMHOLDT, M. F. et al. Odor identification deficits identify Parkinson's disease patients with poor cognitive performance. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 26, n. 11, p. 2045-2050, sep. 2011.

de la FUENTE-FERNÁNDEZ, R. Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. **Neurology**, v.78, n. 10, p. 696-701, mar. 2012.

de LAU, L. M; BRETELER, M. B. Epidemiology of Parkinson's disease. **Lancet Neurology**, v.5 n.6, p. 525-535, jun. 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**. v.103, n. 2, p.941-952, dec. 2010.

DEVIC, I. et al. Salivary α -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. **Brain**, v. 134, pt. 7, p. 525-535. Jul. 2011.

DOTY, R. L. et al. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v.55, n. 2, p.138-142, feb. 1992.

DOTY, R. L. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. **Neurobiology of Disease**, v. 46, n. 3, p. 527-552, p. 527-552, jun. 2012.

- DOTY, R. L.; RISSER, J. M. Influence of the D-2 dopamine receptor agonist quinpirole on the odor detection performance of rats before and after spiperone administration, **Psychopharmacology**, v. 98, n. 3, p. 310–315. 1989.
- 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**, v. 32, n. 3, p. 489-502, mar. 1984.
- 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**, v. 38, n. 8, p. 1237–1244, aug. 1988.
- DUBOIS, B.; PILLON, B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 244, n. 1, p. 2-8, jan. 1997.
- FEARNLEY, J. M.; LEES, A. J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. **Brain**, v.114, Pt.5, p. 2283 – 2301, oct.1991.
- FOLT NIE, T. et al. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK: the CamPaIGN study. **Brain**, v. 127, Pt. 3, p. 550–560, mar. 2004.
- FORSAA, E. B. et al. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. **Neurology**, v. 75, n. 14, p. 1270–1276, oct. 2010.
- GILLIES, G.E. et al. Sex differences in Parkinson's disease. **Neuroendocrinology**, v. 35, n. 3, p. 370–384, aug. 2014.
- GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 15, p. 2129- 2170, nov. 2008.
- HAAXMA, C. et al. Gender differences in Parkinson's disease. **Journal Neurology Neurosurg Psychiatry**, v. 78, n. 8, p.819-824, aug.2007.
- HALLIDAY, G.; LEES, A.; STERN, M. Milestones in Parkinson's disease clinical and pathologic features. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v.26, n. 6, p. 1015-1021, may. 2011.

- HERTING, B. et al. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease. **Journal Neurology**, v. 255, n. 3, p.367-370, mar. 2008.
- HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, v.17, n. 5, p. 427-42, may. 1967.
- HUGHES, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry**, v.55, n. 3, p.181-184, mar. 1992.
- HUGHES, A. J. et al. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. **Brain**, v. 125, Pt 4, p. 861-870, apr. 2002.
- HUMMEL T., et al. —Sniffin'sticksII olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. **Chem Senses**, v. 22, n. 1, p. 39-52, feb. 1997.
- JOHANSEN, L.R. et al. Biomarkers: Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. **Parkinsonism Related Disorders**, v.16, n. 5, p.307–315, jun. 2010.
- LAWSON, R. A. Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. **Parkinsonism and Related Disorders**, v.20, n.10, p.1071-1075, oct. 2014.
- LEE, A.; GILBERT, R. M. Epidemiology of Parkinson Disease. **Neurology Clinical**. v.34, n. 4, p. 955-965, jan.2016.
- MACLEOD, A. D.; TAYLOR, K.S.; COUNSELL, C. E. Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v.29, n.13, p.1615-22, nov. 2014.
- MELO, L. M.; BARBOSA, E. R.; CARAMELLI, P. Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.34, n. 4. p. 305-309, 2007.
- MOLLENHAUER, B. et al. α -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. **The Lancet Neurology**, v.10, n.3, p. 230-240, mar. 2011.

- MUSLIMOVIC, D. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. **Neurology**, v. 65, n. 8, p.1239–1245, oct. 2005.
- NEEDHAM, L. L. et al. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. **Environmental Science Technology**. v.45, n.3, p. 1121–1126, dec. 2011.
- NOYCE, A. J. et al. Meta-analysis of early non motor features and risk factors for Parkinson disease. **Ann Neurol**, v.72, n.6, p. 893-901, oct. 2012.
- PEZZOLI, G. et al. Later age at onset in Parkinson's disease over twenty years in an Italian tertiaryclinic. **Parkinsonism Related Disorders**, v. 20, n. 11, p. 1181-1185, nov. 2014.
- PFEIFFER, R. F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Parkinsonism Related Disorders**, v.22, suppl, 1, p.119-122, jan. 2016.
- PONT-SUNYER, C. et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, .v. 30, n. 2, p. 229-237, dec. 2015.
- PRADO, R. C. P.; FERREIRA, L. C.; ANDRADE, V. M. Perfil cognitivo de pacientes portadores de doença de Parkinson. **Scientia Plena**, v. 5, n.11, 2009.
- QUINN, N. P.; ROSSOR, M. N.; MARSDEN, C. D. Olfactory threshold in Parkinson's disease. **Journal Neurology Neurosurg and Psychiatry**, v.50, n.1, p. 88-89, 1987.
- RECASENS, A. et al. Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger alpha-synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. **Ann Neurol**. v.75, n.3, p.351-62, 2014.
- ROCHA, M. S. G. **Doença de Parkinson: aspectos neurpsicológicos**. In: ANDRADE, V. M.; SANTOS, F. H.; BUENO, O. F. A. (ORGS). *Neuropsicologia hoje*. São Paulo: Artes Médicas; 2004 p. 349-70.
- ROSS, G. W. et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. **Ann Neurol**., v.63, n.2. p.167-73, feb. 2008.
- SCHRAG, A. et al. Prediagnositc presentations of Parkinson disease in primary care: a case control study. **Lancet Neurology**, v. 14, n. 1, p. 57–64, jan. 2015.

SHANNON, K. M. et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.27, n.6, p.709-715, 2012.

STEBBINS, G. T. et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 28, n. 5, p.:668-670, may. 2013.

STEPHENSON, R. D. et al. Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease, **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 25, n. 13, p. 2099-2104, oct. 2010.

SVEINBJORNSDOTTIR, S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. **J Neurochemistry.**, v.139, n. 1, p. 318-324, jul.2011.

TANNER, C. M.; GOLDMAN, S. M. Epidemiology of Parkinson's disease. **Neurol Clin.**, v. 14, n.2, p. 317-335, sep.1996.

TANNER, C.M. et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's Disease. **Environmental Health Perspective.**, v.119, n.6, p.866-72, 2011.

TEIVE, H. A. G. The Charcot's contribution in the Parkinson's disease. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v.56, n. 1, 1998.

VAN DEN EEDEN, S. K. et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. **Am J Epidemiol.**, v.157, n.11, p. 1015-1022, 2003.

VAN ROODEN, S. M. et al. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v.25, n 8, p. 969-978, jun. 2010.

VERBAAN, D. et al. Olfactory impairment in Parkinson disease related to phenotypic or genotypic characteristics? **Neurology**, v. 71, n. 23, p. 1877 - 1882, dec. 2008.

WEINTRAUB, D.; BURN, D. J. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 26, n. 6, p. 1022 - 1031, jun. 2011.

7 ARTIGO CIENTÍFICO (Versão Preliminar)

HIPOSMIA: CORRELAÇÃO COM O DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES
COM DOENÇA DE PARKINSON

HYPOSMIA: CORRELATION WITH COGNITIVE PERFORMANCE IN PATIENTS
WITH PARKINSON DISEASE

Sabrina Vilanova Cardoso¹, Maira Rozenfeld Olchik², Carlos Roberto de Mello Rieder^{1,3}

- 1- Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Brazil – Post-Graduation Programme (Medical Sciences).
- 2- Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 3- Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Neurology Department.

Corresponding Author:

Carlos Roberto de Mello Rieder
Neurology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-903
Porto Alegre, RS, Brazil
E-mail: crierder@hcpa.ufrgs.br
Phone number: +55-51-33598182

RESUMO: A disfunção olfatória é um dos sintomas mais prevalentes da Doença de Parkinson e a sua relação com os demais sinais e sintomas da doença vem sendo amplamente estudada. Inicialmente acreditava-se que a alteração olfatória não estava relacionada com o desempenho cognitivo, porém estudos apontam que existe uma relação, principalmente quando observam-se domínios cognitivos específicos. Neste trabalho buscamos correlacionar a disfunção olfatória com o desempenho cognitivo de pacientes com Doença de Parkinson. Foram investigados 86 pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson acompanhados em dois centros especializados em Distúrbios do Movimento, na cidade de Porto Alegre, Brasil. Os pacientes foram divididos em dois grupos (Hiposmia e Normosmia) de acordo com o resultado do teste de identificação de odores - etapa de identificação do Sniffing Sticks Test. O desempenho cognitivo foi avaliado por meio de testes de rastreio cognitivo, e testes específicos de fluência verbal e memória verbal. O grupo de pacientes com hiposmia apresentou piores escores nos testes cognitivos, sendo que houve correlação significativa ($p \leq 0,05$) com teste de rastreio cognitivo, fluência verbal e memória verbal. Desta forma, nossos achados sugerem que há uma correlação entre os déficits olfatórios e a função cognitiva reduzida.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson, Sintomas não motores, Disfunção olfatória, Cognição.

ABSTRACT: Olfactory dysfunction is one of the most prevalent symptoms of Parkinson's disease and its relation with the other signs and symptoms of the disease has been widely studied. Initially it was believed that olfactory alteration was not related to cognitive performance, but studies indicate that there is a relation, especially when specific cognitive domains are observed. In this work we seek to correlate olfactory dysfunction with the cognitive performance of patients with Parkinson's disease. Eighty-six patients diagnosed with Parkinson's Disease were investigated. Patients were divided into two groups (Hyposmia and Normosmia) according to the test result Odor Identification Step - Identification step of the Sniffing Sticks Test. Cognitive performance was assessed through cognitive screening tests, and specific tests of verbal fluency and verbal memory. The group of patients with

hyposmia presented worse scores in the cognitive tests, and there was a significant correlation ($p \leq 0.05$) with the test of cognitive tracing, verbal fluency and verbal memory. Thus, our findings suggest that there is a correlation between olfactory deficits and reduced cognitive function.

KEYWORDS: Parkinson's disease, Non-motor symptom, Olfactory dysfunction, Cognition.

INTRODUÇÃO

Cada vez mais a DP é reconhecida como um processo multisistêmico, caracterizando-se por uma combinação dos clássicos sintomas motores com uma ampla gama de sintomas não motores, tais como: distúrbios do sono, disfunção olfatória, desregulação autonômica, depressão e disfunção cognitiva^{1, 2, 3}.

A disfunção olfatória é, muitas vezes, um dos primeiros sintomas da DP, podendo preceder o início dos sintomas motores em até 5 anos^{4,5,6}. A ideia de que alteração do olfato possa preceder as manifestações clínicas foi reforçada pelo estudo de Braak e colaboradores⁷, que demonstraram que o acúmulo de corpos de Lewy inicia-se, entre outras regiões, no bulbo olfatório. A Disfunção olfatória é também um dos SNM mais prevalentes, podendo ocorrer em até 90% dos casos^{8,9}. Estes achados, juntamente com a facilidade e baixo custo de avaliação, tornam o olfato um biomarcador atraente para a DP¹⁰.

Vários estudos veem buscando relacionar o olfato a outros SNM da DP. Já foram estabelecidas associações entre a disfunção olfativa e distúrbio do sono, depressão e apatia^{11,12}. Atualmente um grande número de estudos busca relacionar a disfunção olfatória e as alterações cognitivas em DP. Diversos estudos revelaram uma correlação entre as alterações cognitivas e a disfunção olfatória, principalmente quando se investigaram domínios específicos da cognição, tais como memória e fluência verbal^{13,14,15,16}, enquanto outros estudos sugerem a independência entre essa relação^{17,18}.

As alterações cognitivas também são um importante SNM da DP, costumam piorar gradualmente com a progressão da doença, e, podem levar à demência em aproximadamente 80% casos^{19,20}. Este sintoma causa importante prejuízo na qualidade de vida dos pacientes, podendo causar impacto na independência do mesmo, sobrecarga ao cuidador bem como aumento da mortalidade^{21, 22, 23}, sendo assim, é de grande importância encontrar marcadores e preditores de alterações cognitivas na DP, para que se possa identificar precocemente os pacientes com maior risco de desenvolverem alterações cognitivas durante o curso da DP²⁴. Desta forma, o objetivo deste estudo é correlacionar as disfunções olfatórias com o desempenho cognitivo de pacientes com DP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Foram incluídos sujeitos com DP, de ambos os sexos, acompanhados em dois centros especializados em Distúrbios do Movimento, na cidade de Porto Alegre, Brasil. O diagnóstico de DP foi determinado por médico neurologista, segundo os critérios do Banco do Cérebro de Londres (25) e todos os pacientes estavam no momento —ONII da medicação durante as avaliações. Foram excluídos do estudo pacientes: com quaisquer outras doenças neurológicas, submetidos a estimulação cerebral profunda, com histórico de traumatismo crânio encefálico (TCE), alucinações do olfato, histórico de doenças nasais crônicas e/ou sintoma de doença de vias aéreas no momento da avaliação. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética das instituições envolvidas. Todos os pacientes receberam uma descrição detalhada do estudo, concordaram em participar do mesmo assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Dados Clínicos e Sociodemográficos

Os pacientes passaram por uma entrevista para coleta de dados clínicos e sociodemográficos. Um examinador treinado aplicou as escalas Movement Disorder

Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)²⁶ e a Hoehn & Yahr Scale²⁷. Os pacientes foram divididos em subtipos clínicos de acordo com os critérios propostos por Stebbins e colaboradores²⁸. As informações obtidas com os pacientes foram corroboradas com os registros médicos.

Avaliação do Olfato

A avaliação do olfato foi realizada por meio da aplicação da etapa de identificação do Sniffing Sticks Test (SS-16) (Burghart Medizintchnik, Gemany). O teste foi traduzido para o português e já foi anteriormente utilizado em uma amostra brasileira²⁹. A etapa de identificação consiste de um teste de escolha múltipla forçada, composto por 16 canetas, que contém diferentes odores, para cada odor é dado ao paciente 4 opções de respostas e o mesmo deve sempre indicar uma, mesmo que não tenha certeza da resposta. A aplicação do teste foi feita sempre pelo mesmo pesquisador de acordo com as instruções do fabricante. Cada uma das canetas foi colocada em frente as fossas nasais do paciente, sem que houvesse toque à pele por não mais que 4 segundos após retirada a tampa. O intervalo entre a apresentação das canetas foi de aproximadamente 20 segundos. Para reduzir a carga cognitiva e padronizar a administração do teste, o pesquisador leu as possíveis respostas em voz alta, enquanto os participantes puderam também visualizar as opções por escrito.

O ponto de corte utilizado para determinar a presença de disfunção olfatória foi de 9 acertos para para pacientes com menos de 60 anos e de 8 acertos para pacientes com mais de 60 anos²⁹.

Cabe ressaltar que todas avaliações foram realizadas no mesmo dia ou com intervalo máximo de um mês entre as mesmas.

Avaliação Cognitiva

A avaliação cognitiva dos pacientes foi realizada por um examinador treinado, para traçar o perfil cognitivo dos pacientes foram utilizados os testes: Mini Exame do Estado Mental (MEEM)³⁰, um dos testes de rastreio mais utilizados para a identificação de demência no mundo, verifica a integridade de funções cognitivas de

maneira simples e rápida, seu escore pode variar de 0 a 30 pontos; Montreal Cognitive Assessment (MoCA)³¹, trata-se de um teste de rastreio cognitivo das habilidades cognitivas globais, estudos indicam que o MoCA é mais sensível do que o MEEM na detecção do comprometimento cognitivo precoce na DP^{32,33}. O escore do teste pode variar de 0 a 30 pontos; Teste de Fluência Verbal com restrição semântica³⁴ (animais), avalia a capacidade de busca e recuperação de dados estabelecidos na memória de longa duração dentro de uma determinada categoria, exigindo habilidades de organização, auto-regulação e memória operacional. É solicitado que durante um minuto o indivíduo nomeie o maior número possível de animais, considerando, para escore a soma dos animais ditos; Teste de Fluência verbal com restrição fonológica (FAS)³⁵, teste que avalia função executiva, linguagem e memória semântica. Consiste na nomeação de palavras com as letras F-A-S, excluindo nomes próprios, números, mesma palavra com diferentes sufixos e conjugação do mesmo verbo. Para cada uma das letras é oferecido o tempo de um minuto, totalizando três minutos. O escore é realizado pela soma de todas as palavras ditas nas três letras; Bateria de Avaliação Frontal (FAB)³⁶, foi proposta como instrumento auxiliar no diagnóstico para pacientes com síndromes frontais, sua pontuação varia de 0 à 18 pontos; Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)³⁷, o teste envolve cinco repetições e resgates consecutivos de uma mesma lista de 15 palavras, para que se possa verificar a curva de aprendizado (RAVLT 1 a 5). O escore de aprendizagem é verificado pela soma das palavras recordadas nos cinco resgates. Após o quinto resgate, uma segunda lista também de 15 palavras é apresentada como interferência. É solicitado o resgate das novas palavras e, logo após, a recordação da lista original, momento em que se observa a memória de curto prazo após interferência (RAVLT imediato). A retenção é observada após trinta minutos, quando se solicita que o indivíduo relembra o máximo de palavras da lista inicial, sem serem oferecidas pistas (RAVLT tardio). Novamente o escore máximo é de quinze palavras e quanto mais próximas desse número, melhor a memória tardia.

Análise Estatística

Para análise dos dados foi utilizado o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 18.0. Para verificar a normalidade dos dados utilizou-se o teste Shapiro - Wilk. Para estabelecer correlações entre as variáveis paramétricas foram usados os testes de correlação de Pearson, Qui-quadrado e Teste T de Student's t test. Para as variáveis não paramétricas utilizou-se o teste Mann-Whitney. Para controlar a interferência das variáveis idade e escolaridade na relação entre olfato e cognição realizou-se Regressão Linear Múltipla. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Foram recrutados 97 pacientes, dentre esses 11 (11.3%) foram excluídos, sendo: 5 por apresentar histórico de TCE, 1 por apresentar histórico de doença nasal crônica, 1 por apresentar *red flags* contra o diagnóstico de DP durante o desenvolvimento da pesquisa, 2 por apresentarem sintomas de doença de vias aéreas no momento da avaliação e 2 por não estarem no momento — ON da medicação durante a avaliação. Desta forma, participaram do estudo 86 pacientes, cujo perfil clínico, motor e sociodemográficos é apresentado na tabela 1. Os pacientes foram divididos em dois grupos (hiposmia e normosmia) de acordo com o resultado da avaliação do olfato, sendo que o grupo hiposmia foi composto por pacientes com desempenho de ≤ 9 acertos para menores de 60 anos e ≤ 8 acertos para maiores de 60 anos, segundo ponto de corte proposto por Moriyama e colaboradores (2008)²⁹. A tabela 2 apresenta a comparação do perfil dos grupos. Embora possamos verificar que o grupo hiposmia apresenta escores mais prejudicados com relação às escalas MDS-UPDRS e H&Y, bem como idade e tempo de doença mais elevados não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos.

A relação entre o olfato e o desempenho cognitivo está ilustrada na tabela 3, para verificar o efeito das variáveis idade e escolaridade nas correlações foi realizado

ajuste por meio do teste de regressão linear múltipla. Podemos observar que o grupo hiposmia apresentou piores escores em todos os testes cognitivos quando comparados ao grupo normosmia, sendo que houve diferença estatisticamente significativa com os testes: MoCA ($p= 0.046$), Fluência Verbal com restrição semântica - FAS - ($p= 0.010$), RAVLT imediato ($p= 0.011$), RAVLT tardio ($p=0.010$) e FAB ($p=0.001$).

DISCUSSÃO

A alteração do olfato e os déficits cognitivos são altamente prevalentes na DP, e, atualmente, a relação entre esses sintomas vem sendo amplamente estudada. Em nosso estudo encontramos uma correlação entre a disfunção olfatória (avaliada pela identificação de odores do *Sniffing Sticks Test*) e o desempenho cognitivo.

A correlação entre as disfunções olfatórias e a cognição já é apontada na literatura, conforme predito por alguns estudos. Em nossa amostra a disfunção do olfato se correlacionou com o desempenho cognitivo tanto em testes de rastreamento cognitivo, tanto em testes que avaliam domínios específicos da cognição (fluência e memória verbal). Bohnen e colaboradores¹⁶ apontaram que pacientes com maior disfunção olfativa apresentaram maior declínio cognitivo, quando comparados com pacientes sem disfunção de olfato. Este mesmo estudo aponta uma correlação borderline entre a disfunção do olfato e o MEEM, o que se assemelha ao achado de nosso estudo ($p=0,07$). Postuma e Gagnon³⁷ estudaram a disfunção olfatória correlacionada com domínios específicos da cognição e encontraram correlação significativa com a memória verbal, que foi avaliada, também, por meio do teste RAVLT, o que corrobora de forma direta com nossos achados.

Estudos longitudinais reforçam a ideia de que a disfunção do olfato e a cognição possam estar correlacionadas, Fullard et al¹⁰ apontaram que a disfunção olfatória está associada há um maior declínio no escore do MoCA, Baba e colaboradores¹³ acompanharam pacientes com DP durante 3 anos e verificaram que a disfunção olfatória grave é um sintoma prodromico de demência associada a DP.

Uma questão que permeia os estudos que buscam relacionar olfato e cognição seria de que a cognição pudesse interferir no resultado do teste de olfato, porém parece improvável que os déficits olfatórios sejam apenas o reflexo de dificuldades lexicais e de memória, uma vez que estes testes costumam ser de múltipla escolha. Essa hipótese também já foi descartada em estudos que envolvem olfato e doença de Alzheimer, que afeta a cognição em uma extensão muito maior do que a DP⁴⁰. Um estudo prévio também testou essa hipótese adaptando o *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT), os resultados sugeriram que a cognição basal não afetou os resultados do UPSIT na coorte.

Em nossa amostra temos uma alta prevalência de pacientes com hiposmia 81,4% (n=70), fato este que já está bem estabelecido na literatura, que indica que até 90% dos pacientes com DP podem apresentar alterações de olfato^{8,9}. A literatura é divergente quando o assunto é a relação entre a disfunção olfatória e as características motoras da doença; se a disfunção do olfato progride com a evolução da doença e se correlaciona com marcadores de progressão são questões ainda sem uma resposta bem determinada. Ao analisarmos os resultados de nosso estudo podemos verificar que embora o grupo hiposmia apresente médias mais elevadas nas escalas de progressão da doença, não há uma diferença significativa entre os grupos. Alguns estudos encontrados na literatura corroboram com nossos achados^{8,17,41}. No entanto, encontramos também estudos que encontraram correlação entre as disfunções do olfato e as escalas de estadiamento/progressão da DP^{12, 41}. Boesveldt e colaboradores¹⁸ realizaram um estudo que comparou a discriminação e a identificação de odores na DP, foi identificada uma correlação entre a discriminação de odores e o tempo de doença¹⁸, entretanto a identificação de odores não se correlacionou com nenhuma dessas medidas.

Podemos considerar o uso de uma ampla bateria de avaliação cognitiva como um ponto forte de nosso estudo. Embora os testes de rastreio cognitivo sejam rapidamente aplicados e configurem uma boa opção para identificar pacientes que estão em risco de declínio cognitivo, na pesquisa e na clínica, são também, de certa forma, limitados, pois são compostos por uma mescla de tarefas que avaliam superficialmente diferentes domínios cognitivos. Enquanto os instrumentos de

avaliação de domínios específicos permitem uma análise mais ampla e aprofundada da cognição, gerando informações mais consistentes e permitindo correlações mais específicas.

Nosso estudo apresenta algumas limitações: embora o *Sniffing Sticks Test* seja amplamente utilizado em diversos países o mesmo apresenta odorantes que não são familiares à nossa população, devido à variação cultural, uma vez que o teste não é produzido especificamente para nossa população. Ainda sobre a avaliação do olfato, utilizamos apenas a etapa de identificação de odores do teste, não avaliando a identificação e discriminação de cheiros, que fazem parte do teste e poderiam nos dar informações mais precisas sobre a olfação dos pacientes bem como recrutar diferentes demandas cognitivas.

Em suma, nossos resultados sugerem que, na amostra estudada, há uma co-ocorrência entre déficits olfatórios e função cognitiva reduzida. É de suma importância que em estudos futuros os pacientes sejam acompanhados de forma longitudinal, para que possamos esclarecer cada vez mais a utilidade do olfato como biomarcador para a cognição em DP, uma vez que este é de fácil avaliação. Se pudermos identificar precocemente os pacientes com maior risco de declínio cognitivo, poderemos também pensar em estratégias e intervenções precoces, uma vez que a alteração cognitiva causa um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes com DP.

Agradecimentos

Este artigo é resultado de uma dissertação de mestrado, que foi realizada com bolsa de estudos integral pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Este trabalho foi apoiado por Fundos de Pesquisa Institucional vinculado ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

Nenhum dos autores tem potenciais conflitos de interesse que se relacionam com o manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006 Mar;5(3):235-45.
2. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016 Oct;139 (Suppl 1):318-324.
3. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord.* 2015 Feb;30(2):229-37.
4. Ponsen MM1, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004 Aug;56(2):173-81.
5. Ponsen MM1, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004 Aug;56(2):173-81.
6. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63:167–73.
7. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.

8. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. 1988; 38 :1237–1244.
9. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:490–4.
10. Fullard ME, Tran B, Xie SX, Toledo JB, Scordia C, Linder C, et al. Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Apr;25:45-51.
11. Cramer CK, Friedman JH, Amick MM. Olfaction and apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Feb;16(2):124-6.
12. Berendse HW, Roos DS, Raijmakers P, Doty RL J. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1-2):21-4.
13. 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(Pt 1):161-9.
14. Stephenson R, Houghton D, Sundararajan S, Doty RL, Stern M, Xie SX, Siderowf A. Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Oct 15;25(13):2099-104.
15. Damholdt MF1, Borghammer P, Larsen L, Ostergaard K. Odor identification deficits identify Parkinson's disease patients with poor cognitive performance. *Mov Disord*. 2011 Sep;26(11):2045-50.

16. Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, Frey KA. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*. 2010 Jun;133(Pt 6):1747-54
17. 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*. 2008 Dec 2;71(23):1877-82.
18. Boesveldt S1, Verbaan D, Knol DL, Visser M, van Rooden SM, van Hilten JJ, Berendse HW. A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Oct 30;23(14):1984-90.
19. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalência e características da demência na doença de Parkinson: um estudo prospectivo de 8 anos. *Arch Neurol*. 2003; 60:... 387-392.
20. Burn DJ. The treatment of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2010 May;20(3):672-8.
21. Bronnick K, Ehart U, Emre M, De Deyn PP, Wesnes K, Tekin S, Aarsland D. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Oct; 77(10): 1136–1142.
22. Aarsland D, Bronnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Aug;11(4):371-8.
23. Levy G, Tang MX, Louis ED, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*. 2002;59(11):1708-13.

24. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol.* 2013;70:580-586.
25. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1992;55(3):181-184.
26. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008 Nov 15;23(15):2129-70.
27. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967 May;17(5):427-42.
28. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord.* 2013 May;28(5):668-70.
29. Silveira-Moriyama L, Carvalho Mde J, Katzenschlager R, Petrie A, Ranvaud R, Barbosa ER, Lees AJ. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. *Mov Disord.* 2008 Dec 15;23(16):2328-34.
30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98.

31. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695-699.
32. Alrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1717-1725.
33. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology.* 2009;73:1738-1745.
34. Brucki SMD, Rocha MSG. Category fluency test: Effects of age, gender and education on total scores, clustering, in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*,2004; 37(12), 1771-1777.
35. Benton AL, Hamsher K. *Multilingual Aphasia Examination manual.* University of Iowa; Iowa City: 1976.
36. Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the frontal assessment Battery (FAB): preliminary data on administration to healthy elderly. *Dementia & Neuropsychologia* 2007;1:59-65.
37. Postuma R, Gagnon J. Cognition and olfaction in Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133:160.
38. Silveira-Moriyama L, Carvalho Mde J, Katzenschlager R, Petrie A, Ranvaud R, Barbosa ER, Lees AJ. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. *Mov Disord.* 2008 Dec 15;23(16):2328-34.

39. Morgan CD, Nordin S, Murphy C. Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease Impact of lexical functioning and detection sensitivity. *J ClinExp Neuropsychol* 1995;17: 793–803.
40. Murphy WS, Cain MM, Gilmore RB. Skinner, Sensory and semantic factors in recognition memory for odors and graphic stimuli: elderly versus young persons, *Am. J. Psychol.* 104 (2) (1991) 161-192.
41. Fullard ME. Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Apr;25:45-51.
42. Müller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm* 2002;109:805–11.

TABELAS DO ARTIGO

Tabela1: Perfil clínico, motor e sociodemográficos da amostra.

Variáveis	N(%) / md ± SD
Pacientes	86 (100)
Sexo	
Masculino	47 (54.7)
Feminino	39 (45.3)
Idade, anos	62.76 ± 11.78
Tempo de Doença, anos	9.48 ± 5.62
Hoehn&Yahr Stage Scale	2.45 ± 0.93
MDS-UPDRS Parte I	12.49 ± 7.83
MDS-UPDRS Parte II	17.20 ± 10.81
MDS-UPDRS Parte III	36.31 ± 21.09
MDS-UPDRS Parte IV	5.98 ± 5.12
MDS-UPDRS Total	71.81 ± 35.90
Escolaridade, anos	7.79 ± 4.99
Tabagismo	33 (38,

md - média; SD - standart desviation; TD - tremor dominante; IPDM - instabilidade postural distúrbio de marcha.

Tabela 2: Comparação do perfil clínico, motor e sociodemográfico.

Pacientes, N (%)	Pacientes N=86		P-valor
	Hiposmia 70 (81.4)	Normosmia 16 (18.6)	
Sexo, N (%)			
Masculino	40 (85.1)	7 (14.9)	0.332 ¹
Feminino	30 (76.9)	9 (23.1)	
Idade, anos, md ± SD	63.29 ± 11.52	60.44 ± 13.02	0.386 ²
Tempo de Doença, anos, md ± SD	9.66 ± 5.50	8.69 ± 6.29	0.537 ²
Hoehn&Yahr Stage Scale, md ± SD	2.51 ± 0.99	2.17 ± 0.52	0.315 ³
MDS-UPDRS Parte I, md ± SD	12.79 ± 7.79	11.07 ± 8.14	0.407 ²
MDS-UPDRS Parte II, md ± SD	18.07 ± 11.20	12.93 ± 7.61	0.105 ²
MDS-UPDRS Parte III, md ± SD	38.01 ± 21.70	28.14 ± 16.15	0.112 ²
MDS-UPDRS Parte IV, md ± SD	6.37 ± 5.01	4.07 ± 5.42	0.146 ³
MDS-UPDRS Total, md ± SD	75.07 ± 36.98	56.21 ± 25.93	0.074
Escolaridade, anos, md ± SD	7.71 ± 4.88	8,13 ± 5.60	0.447 ¹
Tabagismo, N (%)	26 (37.4)	9 (56.2)	0.717 ²

¹Pearson chi-square; ²Student's t test; ³Mann-Whitney test; SD: standard deviation. p ≤0,05.

Tabela 3: Comparação entre o olfato e o desempenho cognitivo.

	Amostra (N=86)	Hiposmia (N= 70)	Normosmia (N=16)	P-valor	P-valor ajustado ²
MEEM, md ± SD	25.21 ± 4.36	24.90 ± 4.61	26.56 ± 2.75	0.171	0.070
MOCA, md ± SD	20.72 ± 6.17	20.17 ± 6.42	23.13 ± 4.31	0.084	0.046*
Fluência Verbal Categórica, md ± SD	14.21 ± 5.64	13.74 ± 5.84	16.25 ± 4.21	0.109	0.053
Fluência Verbal Semântica, md ± SD	24.69 ± 12.88	23.44 ± 13.36	30.13 ± 8.90	0.061	0.010*
RAVLT (1 a 5), md ± SD	27.07 ± 10.88	26.29 ± 11.31	30.50 ± 8.16	0.164	0.075
RAVLT Imediato I, md ± SD	5.10 ± 3.04	4.80 ± 3.13	6.44 ± 2.19	0.051	0.011*
RAVLT Tardio, md ± SD	4.16 ± 3.06	3.80 ± 3.08	5.75 ± 2.43	0.021 ^{1*}	0.010*
FAB, md ± SD	13.35 ± 4.20	12.90 ± 4.42	15.31 ± 2.33	0.004 ^{1*}	0.001*

¹Pearson chi-square; ² Regressão Linear Múltipla; SD: standard deviation; *p ≤0,05.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cada vez mais os sintomas não motores da DP estão em evidência, e o número de estudos a respeito dos mesmos tem crescido exponencialmente. Entender o comportamento destes sintomas permitirá não só entendermos um pouco mais sobre a fisiopatologia da DP, mas também abrirá possibilidades de se pensar em intervenções na fase pré-motora da doença e de realizar diagnósticos de forma precoce.

Nosso estudo relacionou dois importantes aspectos da DP, que são: o olfato, que é o sintoma não motor mais prevalente da doença e as alterações cognitivas, que causam grande impacto na vida dos pacientes, impactando na qualidade de vida dos mesmos de forma significativa.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Nosso estudo relacionou dois importantes sintomas da DP de forma transversal, como perspectiva futura, seguir acompanhando estes pacientes de forma longitudinal proporcionará a possibilidade de entendermos de forma mais objetiva o comportamento das características estudadas de acordo com a progressão da doença. Aliar aos métodos já utilizados o uso de biomarcadores também contribuirá para que o estudo se torne mais objetivo.

10 APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos você a participar do estudo: **“Exposição a Fatores Ambientais e Hiposmia em Pacientes Portadores da Doença de Parkinson”**.

O objetivo do estudo é verificar e relacionar a exposição a fatores ambientais com as alterações olfatórias dos pacientes portadores da doença de Parkinson.

A sua participação é voluntária. Os dados coletados serão utilizados somente para essa pesquisa e a identidade dos participantes é confidencial, ou seja, os resultados serão publicados em conjunto e o nome dos participantes não será revelado.

Aceitando participar do estudo você será submetido a uma avaliação do olfato, onde terá que identificar diferentes cheiros, responder a um questionário Socioambiental e responder a testes que testarão a sua cognição.

Você poderá sentir-se desconfortável durante as avaliações, ou se sentir nauseado/enjoado com os odores, mas poderá interromper sua participação a qualquer momento do estudo, sem prejuízo no seu atendimento de rotina na instituição.

Os seus dados gerais serão obtidos através da consulta de seu prontuário.

Salientamos que a sua participação neste estudo não apresenta prejuízo aos tratamentos realizados.

Esclarecimentos sobre a participação no estudo:

- Você poderá solicitar informações sobre os exames ou sobre a pesquisa a qualquer momento, poderá esclarecer suas dúvidas sobre todos os procedimentos; desconfortos e benefícios relacionados ao estudo.
- Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência no hospital.

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

Eu _____ declaro que fui informado (a) dos objetivos, justificativas e procedimentos a serem realizados nesta pesquisa de forma clara e detalhados. Autorizo a consulta a meu prontuário. As minhas dúvidas foram respondidas e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Ficou claro que minha participação é isenta de despesas.

O pesquisador responsável pelo projeto é o Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder (Telefone: 3359.8520), que poderá esclarecer suas dúvidas durante toda a pesquisa.

Também, se houverem dúvidas quanto a questões éticas, o Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 3359.7640, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

Este documento será elaborado em duas vias, sendo uma delas entregue ao participante e outra mantida pelo grupo de pesquisadores.

Nome do participante: _____ Assinatura _____

Nome do responsável: _____ Assinatura _____

(se aplicável)

Nome do pesquisador _____ Assinatura _____

(aquele que conduziu o processo de consentimento)

Local e data:

11 ANEXOS

Teste de Identificação SS-16 e Bateria de Avaliação Cognitiva

Doença de Parkinson Grupo Controle

Nome: _____ Data da coleta: ___/___/___

Data de Nascimento: ___/___/___ Escolaridade: _____

Tempo de Doença: _____ anos... H&Y: _____

TESTE DE OLFATO

O seu olfato será testado. Isso será feito através de canetas com cheiro. Todas as substâncias contidas no teste são não tóxicas e não são prejudiciais nas concentrações usadas. Se você não conseguir sentir o cheiro e não souber a resposta, apenas dê um palpite. Durante o teste será solicitado que sempre dê uma resposta.

O quão bem você consegue identificar cheiros?

16 cheiros conhecidos do dia-a-dia serão apresentados a você. Você tem que identificar o cheiro baseado em uma das quatro opções que serão apresentadas em um cartão.

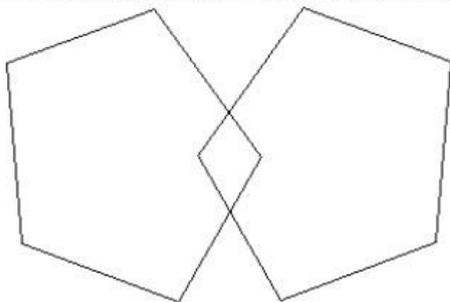
Cartão 1				Cartão 9			
	LARANJA		MORANGO		CEBOLA		ALHO
	AMORA		ABACAXI		REPOLHO		CENOURA
Cartão 2				Cartão 10			
	FUMAÇA		COURO		CIGARRO		VINHO
	COLA		GRAMA		CAFÉ		FUMAÇA
Cartão 3				Cartão 11			
	MEL		CHOCOLATE		MELÃO		LARANJA
	BAUNILHA		CANELA		PÊSSEGO		MAÇÃ
Cartão 4				Cartão 12			
	CEBOLINHA		PINHO SOL		CRAVO		CANELA
	MENTA		CEBOLA		PIMENTA		MOSTARDA
Cartão 5				Cartão 13			
	COCO		NOZES		PÊRA		PÊSSEGO
	BANANA		CEREJA		AMEIXA		ABACAXI
Cartão 6				Cartão 14			
	PÊSSEGO		LIMÃO GALEGO		CAMOMILA		ROSA
	MAÇA		LARANJA LIMA		FRAMBOESA		CEREJA
Cartão 7				Cartão 15			
	ALÇAÇUZ		MENTA		ANIS		MEL
	CEREJA		BOLACHA		PINGA		PINHO SOL
Cartão 8				Cartão 16			
	MOSTARDA		BALA D MENTA		PÃO		QUEJO
	BORRACHA		SOLVENTE		PEIXE		PRESUNTO

BATERIA COGNITIVA

Nome: _____ Data da coleta: ____/____/____
 Data de Nascimento: ____/____/____ Escolaridade: _____
 Tempo de Doença: _____anos... H&Y: _____

Mini-exame do Estado Mental (MMSE)**Questões****Pontos**

1. Qual é: Ano? Estação (Metade do ano)? Data? Dia? Mês? 5
2. Onde estamos: Estado? País? Cidade? Bairro ou hospital? Andar? 5
3. Nomeie três objetos (carro, vaso, janela) levando 1 segundo para cada. Depois, peça ao paciente que os repita para você. Repita as respostas até o indivíduo aprender as 3 palavras (5 tentativas). 3
4. 7s seriados: Subtraia 7 de 100. Subtraia 7 desse número, etc. 5
 Interrompa após 5 respostas.
 Alternativa: Solete "MUNDO" de trás para frente.
5. Peça ao paciente que nomeie os 3 objetos aprendidos em 3. 3
6. Mostre uma caneta e um relógio. Peça ao paciente que os nomeie conforme você os mostra. 2
7. Peça ao paciente que repita "nem aqui, nem ali, nem lá". 1
8. Peça ao paciente que obedeça sua instrução: "Pegue o papel com sua mão direita. Dobre-o ao meio com as duas mãos. Coloque o papel no chão". 3
9. Peça ao paciente para ler e obedecer o seguinte: "Feche os olhos". 1
10. Peça ao paciente que escreva uma frase de sua escolha. 1
11. Peça ao paciente que copie o seguinte desenho:



1

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
Escolaridade: _____
Sexo: _____

Data de nascimento: ____/____/____
Data de avaliação: ____/____/____
Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos		
				<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Ponteiros		___/5		
NOMEAÇÃO								
						___/3		
MEMÓRIA								
Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
1ª tentativa								
2ª tentativa								
ATENÇÃO								
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		___/2		
		O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta		<input type="checkbox"/> 7 4 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						
LINGUAGEM								
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 comecem pela letra F (1 minuto).		<input type="checkbox"/> _____		(N ≥ 11 palavras)		___/1		
ABSTRAÇÃO								
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta		<input type="checkbox"/> trem - bicicleta		<input type="checkbox"/> relógio - régua		___/2		
EVOCAÇÃO TARDIA								
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	___/5
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
OPCIONAL								
Pista de categoria								
Pista de múltipla escolha								
ORIENTAÇÃO								
<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 www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)		TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade		<input type="checkbox"/> 30				

3. Série motora (programação)

"Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo".

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria "punho-borda-palma".

"Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho".

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: "Agora, faça sozinho".

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

"Não pegue minhas mãos"

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: "Agora, não pegue minhas mãos".

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

TOTAL:

Appendix. Frontal Assessment Battery (Brazilian version; Bateria de Avaliação Frontal – FAB).

1. Similaridades (conceituação)

"De que maneira eles são parecidos?"

"Uma banana e uma laranja".

(Caso ocorra falha total: "eles não são parecidos" ou falha parcial: "ambas têm casca", ajude o paciente dizendo: "tanto a banana quanto a laranja são..."; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

"Uma mesa e uma cadeira".

"Uma tulipa, uma rosa e uma margarida".

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

"Diga quantas palavras você puder começando com a letra 'S', qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios".

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: "por exemplo, sapo". Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: "qualquer palavra começando com a letra 'S'". O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

"Bata duas vezes quando eu bater uma vez".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

"Bata uma vez quando eu bater duas vezes".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

"Bata uma vez quando eu bater uma vez".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

"Não bata quando eu bater duas vezes".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

