



ARTIGO DE REVISÃO

## Distúrbio olfativo e o risco de declínio cognitivo e demência em idosos: uma metanálise<sup>☆</sup>



Zirong Chen <sup>a</sup>, Hongbo Xie <sup>a</sup>, Linyin Yao <sup>b</sup> e Yongxiang Wei <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Beijing AnZhen Hospital, Beijing Institute of Heart Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing, China

<sup>b</sup> Capital Medical University, Beijing AnZhen Hospital, Otolaryngology Head and Neck Surgery Department, Beijing, China

Recebido em 28 de março de 2020; aceito em 11 de julho de 2020  
Disponível na Internet em 25 de dezembro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Distúrbios olfatórios;  
Anosmia;  
Declínio cognitivo;  
Demência;  
Metanálise

### Resumo

**Introdução:** A previsão do impacto do comprometimento olfativo no declínio cognitivo em idosos tem sido distinta entre diferentes faixas etárias.

**Objetivo:** Esta metanálise buscou estimar o poder preditivo do comprometimento olfativo no declínio cognitivo durante o seguimento em idosos de diferentes idades.

**Material e métodos:** Foi feita uma pesquisa na literatura médica nos seguintes bancos de dados para estudos elegíveis: Medline, Cochrane e Embase. Os estudos que registraram olfação e detecção de cognição no início e no fim do seguimento foram incluídos na triagem preliminar. Os prontuários médicos de idosos sem comprometimento cognitivo no início do seguimento foram considerados nessa análise. Os dados brutos foram extraídos para estimar o risco relativo e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) correspondente. A análise de subgrupos da idade foi feita para eliminar o efeito da idade nos resultados. A heterogeneidade estatística foi medida utilizando o índice  $I^2$  e o teste Q de Cochran.

**Resultados:** Oito estudos foram incluídos nesta análise (3.237 eventos e 13.165 participantes) e o risco relativo combinado para o subgrupo de 70 a 80 anos foi de 2,00 (IC95% = 1,79-2,23).

**Conclusão:** Relativamente, existe um risco maior de comprometimento cognitivo no fim do seguimento em adultos mais jovens que se se apresentam com comprometimento olfativo no início do seguimento. A duração do seguimento tem um pequeno efeito no risco relativo.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.07.009>

<sup>☆</sup> Please cite this article as: Chen Z, Xie H, Yao L, Wei Y. Olfactory impairment and the risk of cognitive decline and dementia in older adults: a meta-analysis. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87:94–102.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [weiyongxiang@vip.sina.com](mailto:weiyongxiang@vip.sina.com) (Y. Wei).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

## Introdução

O declínio cognitivo geralmente aparece com o envelhecimento e tem um grande impacto na vida diária, aumenta a mortalidade dos idosos e imputa uma enorme carga na sociedade.<sup>1-4</sup> Dado o início insidioso do declínio cognitivo e seu lento progresso na transição para demência e o fato de que não há tratamento eficaz para esse distúrbio, a prevenção primária é essencial por meio da triagem de grupos de alto risco.<sup>5</sup> O comprometimento olfativo, especialmente o comprometimento da identificação olfativa, é considerado um sinal potencial de alerta precoce de distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Parkinson (DP) e a doença de Alzheimer (DA).<sup>6-10</sup> Estudos anatômicos sugerem que emaranhados neurofibrilares no bulbo olfatório e nas vias de projeção do bulbo olfatório para as regiões cerebrais olfativas secundárias são as características patológicas iniciais da DA que danificam a olfação.<sup>6,11</sup> A deposição de proteínas patogênicas,  $\alpha$ -sinucleína e proteína tau hiperfosforilada, no bulbo e trato olfatório (OBT, *Olfactory Bulb and Tract*) enfraquece a função sináptica.<sup>12-16</sup>

A atrofia do OBT na ressonância magnética (RM) na DA e o comprometimento cognitivo leve são outras provas de comprometimento olfativo.<sup>6,17</sup> Vários estudos confirmaram o fato de que idosos com disfunção olfativa apresentam um risco aumentado de transição para demência.<sup>18-23</sup>

Estudos anteriores demonstraram que o declínio cognitivo em adultos mais velhos se apresenta com olfação ou identificação olfativa prejudicada.<sup>24,25</sup> O declínio cognitivo torna-se evidente na meia-idade (45 a 49 anos);<sup>26</sup> entretanto, só é percebido por alguns indivíduos. Uma revisão sistemática relatou o valor preditivo do comprometimento olfativo para o declínio cognitivo em adultos cognitivamente normais.<sup>27</sup> Não foram feitas análises adicionais dos subgrupos etários devido a dados limitados. Nesta revisão, o autor tem como objetivo estimar o risco relativo (RR) de cada subgrupo etário para explicar o poder preditivo do comprometimento olfativo para o declínio cognitivo e demência em diferentes faixas etárias.

## Método

### Estratégia de busca

Os autores fizeram essa análise seguindo os critérios das diretrizes *Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE).<sup>28</sup> Uma extensa pesquisa bibliográfica foi feita para identificar estudos que registraram a avaliação do olfato e da cognição no início e fim dos períodos de seguimento. Os participantes eram residentes locais e a média de idade em cada estudo era superior a 50 anos. Os participantes com declínio cognitivo foram excluídos no início do seguimento. Estudos muito curtos para um período de seguimento foram excluídos, dado o longo período de latência da doença. As bases de dados Medline, Cochrane e Embase foram usadas para obter os estudos identificados. Para a busca sobre o desfecho, usamos os artigos com as palavras-chave médicas ([*cognitive OR cognition OR dementia OR Alzheimer's disease OR mild cognitive impairment OR Parkinson's disease*] AND [*olfactory OR olfaction OR odor OR odorant OR smelling OR hyposmia*]). As referências bib-

	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não-exposta	Determinação da exposição	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	= Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise	Avaliação do desfecho	O seguimento foi longo o suficiente para que os desfechos ocorressem?	Adequação do seguimento das coortes
Adams DR 2017	+	+	?	+	+	+	+	+
Devanand DP 2019	+	+	+	+	+	+	-	+
Fischer ME 2016	+	+	?	+	+	+	+	+
Graves AB 1999	+	+	+	+	+	+	-	+
Kristine yaffe 2017	+	+	+	+	+	+	+	+
Lipnicki DM 2013	+	+	+	+	+	+	-	+
Rosebud O.roberts 2016	+	+	+	+	+	+	-	+
Stanciu I 2014	+	+	?	+	+	+	+	+

Figura 1 Avaliação da qualidade de oito estudos incluídos.

liográficas dos artigos recuperados foram pesquisadas em busca de estudos relevantes adicionais.

Os dados exigiram resultados suficientes para construir a tabela de contingência 2x2 de desempenho diagnóstico para o teste de olfação. O comprometimento olfativo no início do seguimento foi definido como o fator de exposição. O declínio cognitivo no fim do seguimento foi definido como resultado positivo. Os participantes foram divididos em quatro grupos com base nas funções olfativas e cognitivas e o RR de cada grupo foi calculado.

Os estudos selecionados forneceram informações estatísticas que permitiram o uso de métodos metanalíticos. Esse procedimento de busca resultou em oito artigos. Os detalhes dos participantes em cada estudo incluído estão descritos na [tabela 1](#).

### Avaliação da qualidade

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por dois revisores de forma independente, com a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS).<sup>29</sup> As discordâncias foram resolvidas em reuniões de consenso. Os detalhes são mostrados na [figura 1](#).

**Tabela 1** Características basais de cada população estudada

Autor ano	Participantes	Duração (a)	Amostras (desfecho)	Sexo feminino (%)	Idade (a)		Educação (a)		CO		S-CO	
					Média	DP	Média	DP	Eventos	Total	Eventos	Total
Adams DR <sup>18</sup> 2017	Idosos mais velhos <sup>a</sup>	5A	2.906 (DE)	51,1	68	7,6	–	–	58	644	66	2,262
Devanand DP <sup>30</sup> 2019	Comunidade urbana	4A	724 (DC)	65,81	75,9	2,7	11,62	2,9	36	165	22	221
				76,47	84,89	3,7	9,67	4,84	58	196	31	142
Fischer ME <sup>31</sup> 2016	EHLS	10A	1.884 (DC)	59,1	66,7	8,4	–	–	79	323	87	1,561
Graves AB <sup>32</sup> 1999	Comunidade <sup>b</sup>	2A	1.599 (DC)	55,61	71,45	5,34	13	2,88	28	168	116	1.431
Kristine Yaffe <sup>33</sup> 2017	Comunidade <sup>c</sup>	12A	1.510 (DE, brancos) 918 (DE, negros)	48,34	75,65	2,72	–	–	114	337	164	1.173
				58,17	75,42	2,79	–	–	84	263	129	655
Lipnicki DM <sup>34</sup> 2013	SMAS	1.92A	572 (DC & DE)	45,9	78,59	4,75	11,68	3,49	37	169	56	496
Rosebud O. R <sup>35</sup> 2016	Mayo <sup>d</sup>	3.5A	1.430 (DC)	50,6	79,5	5,3	14,3	2,8	120	477	130	953
Stanciu I <sup>36</sup> 2014	Residentes locais <sup>e</sup>	10A	1.529 (DC)	55,7	61,2	11,7	11	4,1	54	300	105	1.229

Esta tabela demonstra os dados básicos dos participantes incluídos nos estudos inscritos, consistem no número total de participantes, o tempo de duração do seguimento, média de idade, proporção de gêneros, anos de escolaridade, número de pessoas expostas (que sofrem de comprometimento olfativo) e número de eventos finais (declínio cognitivo ou demência). DC, declínio cognitivo; DE, demência; CO, comprometimento olfativo; S-CO, sem comprometimento olfativo; EHLS, Participantes do estudo *The Epidemiology of Hearing Loss Study*; SMAS, *Sydney Memory and Aging Study*.

<sup>a</sup> Estudo longitudinal de uma população representativa de idosos americanos.

<sup>b</sup> Estudo longitudinal baseado na comunidade sobre memória e envelhecimento.

<sup>c</sup> Adultos negros e brancos da comunidade.

<sup>d</sup> Participantes do *Prospective Mayo Clinic Study of Aging*.

<sup>e</sup> Uma amostra de 1.529 participantes.

## Extração de dados

Dois autores avaliaram independentemente a elegibilidade de todos os estudos recuperados nas bases de dados de acordo com os critérios de seleção acima; as duas listas foram então comparadas e as divergências entre avaliadores foram resolvidas por discussão. Extraímos os seguintes dados de cada publicação, com um formulário padronizado: nome do estudo (juntamente com o nome do primeiro autor e o ano da publicação), desenho, população, país, tamanho da amostra, período, resultados (população do caso, RRs ou ORs ajustados com seus correspondentes ICs de 95%), instrumento de medida da função olfativa, método de avaliação cognitiva e ajustes para fatores de confusão na análise (tabela 1).

## Análise estatística

O comprometimento olfativo foi considerado como fator de exposição, enquanto declínio cognitivo e demência foram definidos como resultados positivos. Uma tabela 2 × 2 do desempenho diagnóstico para o teste olfativo foi construída para estimar o RR de cada estudo e calcular um RR combinado com IC de 95%.

A heterogeneidade estatística foi medida com o índice  $I^2$  e o teste Q de Cochran. Os graus de heterogeneidade “nenhum”, “baixo”, “moderado” e “alto” foram definidos como < 25%, 25% ≥ 50%, 50% ≥ 75% e ≥ 75%, respectivamente. A hipótese nula de que os estudos eram homogêneos foi rejeitada caso o valor de  $p$  fosse menor que 0,05. O modelo de efeito fixo foi usado para estimar o RR combinado, assumiu-se que os estudos incluídos na metanálise tinham o mesmo tamanho de efeito. Dada a existência de heterogeneidade estatisticamente significativa, o modelo de efeito aleatório foi usado para combinar os resultados, assumiu-se que os estudos incluídos na metanálise apresentavam tamanhos de efeito variados nos estudos. Nesta metanálise, a *hazard ratio* (HR) e a *odds ratio* (OR) foram consideradas equivalentes ao RR como medidas gerais de risco.

Duas análises de sensibilidade foram feitas para testar a estabilidade dos resultados: 1) Substituiu-se um modelo de efeitos aleatórios por um modelo de efeitos fixos e 2) Removeu-se um estudo primário da análise agrupada de cada vez. Entretanto, os resultados da avaliação da assimetria têm poder relativamente baixo para refletir um verdadeiro viés de publicação quando o número total de estudos incluídos na metanálise é pequeno (25 ou menos), como é o caso nesta revisão. Todas as análises foram feitas com o *software* estatístico *Review Manager* (versão 5.3). Foi considerado estatisticamente significativo um valor de  $p$  bilateral ≤ 0,05.

## Resultados

### Características do estudo

Após a revisão de 1.466 títulos e resumos e 43 artigos completos, oito artigos foram incluídos nesta metanálise.<sup>18,30–36</sup> O processo de busca na literatura é mostrado na figura 2. Entre esses estudos, 6 foram feitos nos Estados

Unidos,<sup>18,30–33,35</sup> enquanto o restante foi feito na Austrália e na Suécia.<sup>34,36</sup> O tamanho da amostra variou de 572<sup>34</sup> a 2.906<sup>18</sup> e o período de seguimento variou de 23 meses<sup>34</sup> a 12 anos.<sup>33</sup> Todos incluíram OR, RR ou HR ajustados e IC 95%. Os detalhes de cada estudo podem ser vistos na tabela 1.

Dos 8 estudos com dados sobre declínio cognitivo e demência, que incluíram 13.165 participantes e 1.574 eventos, 5 relataram resultados sobre declínio cognitivo,<sup>20–32,35,36</sup> 2 sobre demência<sup>18,33</sup> e um sobre ambos.<sup>34</sup>

### Risco relativo (RR)

O comprometimento olfativo foi associado positivamente a um risco de declínio cognitivo. Comparando o olfato normal com o comprometido, o risco de declínio cognitivo aumentou 137% (RR combinado = 2,37; IC95% = 1,91–2,94); (fig. 3), o que é basicamente consistente com a revisão de Windon et al.<sup>27</sup> Entretanto, foi observada uma heterogeneidade estatisticamente significativa entre esses estudos ( $I^2 = 77%$ ,  $p < 0,00001$ ). Considerando que a variabilidade nos tamanhos de efeito entre as populações com comprometimento olfativo e as populações com olfato normal diferiu mais do que seria esperado apenas com o erro de amostragem, faz-se necessária a análise de possíveis variáveis moderadoras.

Obtivemos estimativas combinadas com um modelo de efeito aleatório. Os pontos indicam os RRs ajustados e comparam o olfato comprometido com o normal. O tamanho do quadrado sombreado é proporcional à porcentagem do peso de cada estudo. As linhas horizontais representam ICs de 95%.

### Análise de subgrupos

Na análise de subgrupos por idade, os RR de diferentes subgrupos foram obviamente diferentes (fig. 4). No subgrupo de 60 anos,<sup>18,31,36</sup> a associação entre comprometimento olfativo e subsequente declínio cognitivo foi persistente (RR = 3,06, IC95% = 1,98–4,75). Devido à limitação das amostras, uma heterogeneidade substancial foi observada no grupo de 60 anos ( $I^2 = 84%$ ,  $p = 0,002$ ). Essa associação também foi significativa no subgrupo de 70 anos (RR = 2,00, IC95% = 1,79–2,23), mas foi mais fraca do que a do subgrupo de 60 anos, sem grau de heterogeneidade ( $I^2 = 0%$ ,  $p = 0,93$ ).<sup>30,32–33</sup> Os participantes do estudo de Devanand<sup>30</sup> foram divididos em subgrupos etários. Os participantes com mais de 80 anos foram incluídos no subgrupo de 80 anos e a correlação entre comprometimento olfativo e subsequente declínio cognitivo nesse grupo foi mais leve do que a de outros grupos (RR = 1,36, IC95% = 0,93–1,98).<sup>30</sup>

Todos os estudos incluídos foram divididos em três subgrupos com base na média de idade da população incluída em cada um deles. O RR da análise de subgrupo para o faixa de 61 a 70 anos foi de 3,06, o RR para o grupo de 71 a 80 anos foi de 2,00 e o RR para o grupo acima de 80 anos foi de 1,36.

### Análises de sensibilidade

O modelo de efeito fixo foi usado para testar a robustez do resultado da análise. Para verificar o impacto de cada

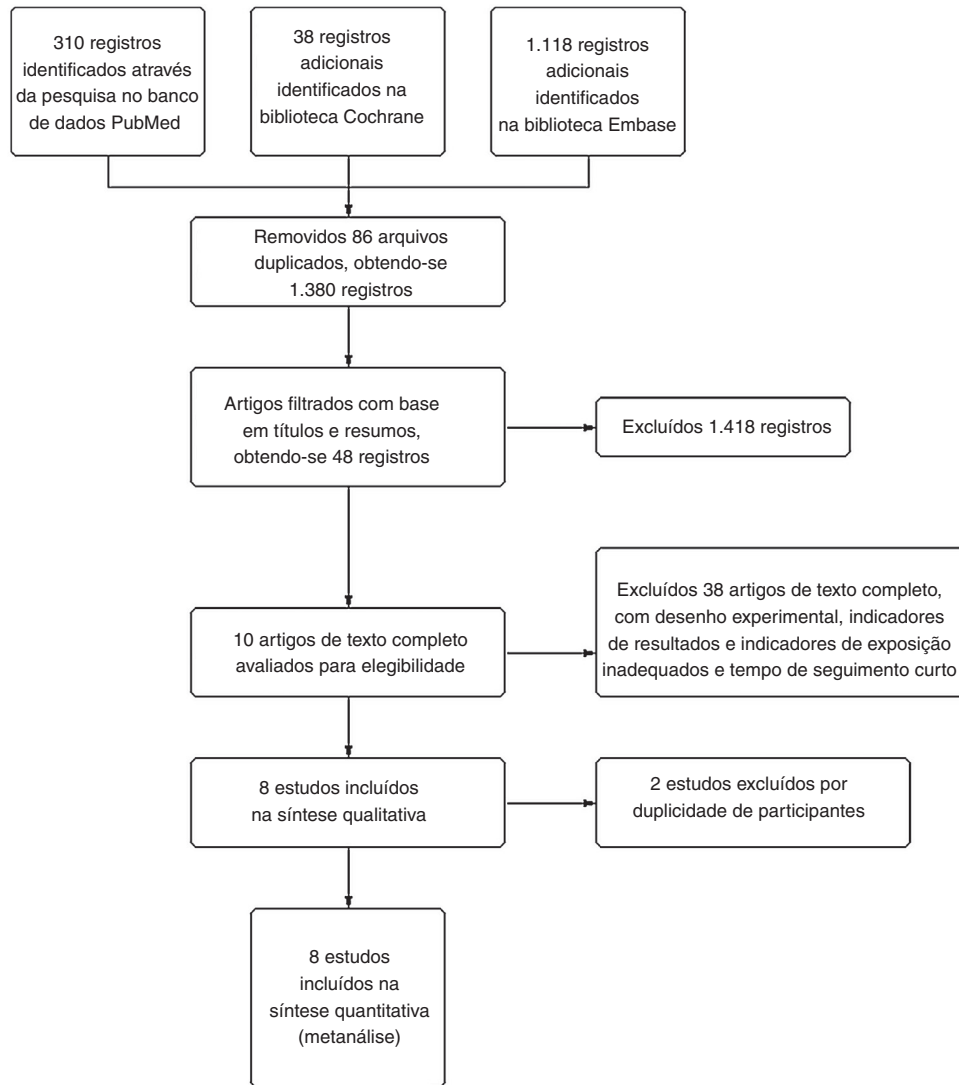


Figura 2 Fluxograma mostrando o processo de identificação dos estudos adequados para a metanálise.

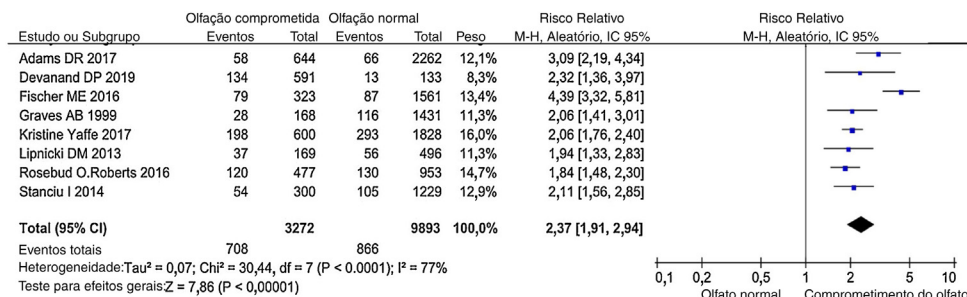


Figura 3 Gráfico do tipo Forest Plot de RRs combinados e IC95% de declínio cognitivo em relação ao comprometimento olfativo.

estudo no RR combinado, fizemos análises de sensibilidade, removemos um estudo primário da análise de cada vez. As análises de subgrupos mostraram que nenhum estudo isolado apresentou uma interferência substancial nas estimativas gerais.

## Discussão

Este estudo descreveu a associação entre o comprometimento olfativo e subsequente declínio cognitivo e demência em idosos com cognição normal e sugeriu que o valor preditivo é diferente para diferentes subgrupos etários. Adultos

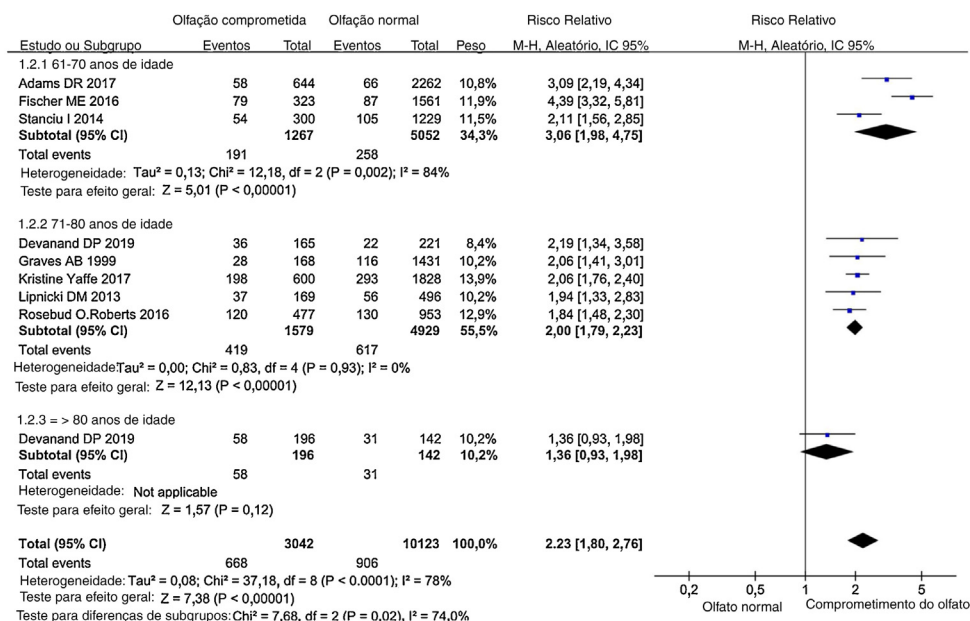


Figura 4 Gráfico do tipo Forest Plot de análise de subgrupos.

Tabela 2 Métodos de detecção

Autor ano	TO*-ponto de corte	TCog	CO		Regressão logística multivariada
			RR ajustado	IC 95%	
Adams <sup>18</sup> 2017	Teste validado de 5 itens	Exame físico <sup>a</sup>	2,13	1,32–3,43	Idade, sexo, raça / etnia, educação, comorbidades, cognição inicial
Devanand <sup>30</sup> 2019	B-SIT – 9/12	Teste NP <sup>b</sup>	2,48	1,34–4,58	Idade, gênero, educação, idioma
Fischer <sup>31</sup> 2016	SDOIT – 6/8	MMSE	4,18	2,68–6,51	Idade, sexo, educação
Graves <sup>32</sup> 1999	CC-SIT – 6/12	CASI	2,92	1,76–4,86	Sem ajuste
Kristine Yaffe <sup>33</sup> 2017	B-SIT – 9/12	MMSE modificado	3,34	2,45–4,54	Idade, educação, alelo APOE ε4, depressão, tabagismo, atividades físicas, IMC
Lipnicki <sup>34</sup> 2013	B-SIT – 9/12	Crítérios internacionais <sup>c</sup>	1,86	1,15–3,01	Sexo, estado civil, escore no BSIT e idade
Rosebud <sup>35</sup> 2016	B-SIT – 9/12	Médico <sup>d</sup>	1,85	1,43–2,39	Sexo e nível educacional, com a idade como escala de tempo
Stanciu <sup>36</sup> 2014	Olfacção subjetiva	MMSE	2,17	1,40–3,37	Idade, sexo, anos de escolaridade, MMSE, olfacção e olfacção subjetiva

Esta tabela mostra os métodos de detecção usados em cada estudo para detectar a função olfativa e cognitiva. O valor do ponto de corte de diferentes métodos de detecção olfativa é mostrado na tabela. Também são mostrados o coeficiente de risco relativo ajustado e o intervalo de confiança de 95% em cada estudo, bem como as variáveis incluídas na análise de regressão múltipla.

TO, teste de olfação; TCog, teste de cognição; B-SIT, *Brief Smell Identification Test* (B-SIT); <sup>39</sup> SDOIT, *San Diego Odor Identification Test*; <sup>40</sup> CC-SIT, *Cross-Cultural Smell Identification Test*; UPSIT, *University of Pennsylvania Smell Identification Test*; <sup>41</sup> IMC, índice de massa corporal; MMSE, *Mini-mental State Examination*; CASI, *Cognitive abilities screening instrument*.

<sup>a</sup> Componente de baixo custo do exame físico, entrevistas por procuração.

<sup>b</sup> Bateria de testes neuropsicológicos padronizada.

<sup>c</sup> Painel de psicogeriatras, neuropsiquiatras e neuropsicólogos clínicos e de pesquisa que usa os atuais critérios de consenso internacional.

<sup>d</sup> Avaliado por um(a) médico(a).

mais velhos com comprometimento olfativo apresentaram um risco quase duplicado de desenvolver declínio cognitivo ou demência. Essas associações estáveis aparentemente persistiram em diferentes áreas geográficas, períodos de

seguimento, tamanho da amostra, métodos de avaliação da função cognitiva e qualidades dos estudos primários. Estudos transversais e longitudinais anteriores corroboram essa opinião e uma revisão confirmou o valor preditivo

do comprometimento olfativo para declínio cognitivo ou demência.<sup>8,35,37,38</sup> Este estudo mostrou que adultos mais jovens com comprometimento olfativo eram mais propensos a desenvolver comprometimento da cognição ou demência no fim do seguimento.

Os pontos fortes dessa análise são os seguintes: todos os estudos incluídos eram de coorte longitudinal, com valor mais confiável, e o período de seguimento foi superior a 20 meses, o que elimina o viés de memória.

Houve algumas limitações nesta análise que criaram a heterogeneidade estatística. Diferentes métodos de detecção olfativa foram usados nos estudos inscritos. O *Brief Smell Identification Test* (B-SIT),<sup>39</sup> também denominado *Cross-Cultural Smell Identification Test* (CC-SIT), foi amplamente usado em todo o mundo. O *Validated 5-item Test*, o *Subjective Olfactory Complaint* e o *San Diego Odor Identification Test* (SDOIT)<sup>40</sup> também foram usados nos estudos incluídos.<sup>31</sup> Já foi provado que esses métodos de detecção são comprovadamente eficazes. Alguns desses testes são adaptados do *Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT).<sup>41</sup> Existem diferenças sutis nos pontos de corte, o que contribuiu para a heterogeneidade estatística. Padrões rigorosos e precisos foram usados em cada estudo para avaliar as funções cognitivas. O *Mini-Mental State Examination* (MMSE) foi o mais usado entre os estudos incluídos. Todos os métodos de avaliação de cada estudo são demonstrados na tabela características dos estudos (tabela 1).

O subgrupo com idade média mais jovem mostrou um fator RR mais alto de comprometimento olfativo no declínio cognitivo ou na transição para demência. Os participantes com comprometimento olfativo no subgrupo de 60 a 70 anos apresentaram uma probabilidade 2,64 a 5,27 maior de declínio cognitivo ou transição para demência em comparação com aqueles com olfação normal. Em um estudo de 10 anos de seguimento, ocorreu declínio cognitivo na meia idade (idade basal de 45 a 50 anos) e o grupo com idade basal de 64 a 70 anos experimentou um maior declínio na função cognitiva após dez anos, com uma redução de 9,6% em comparação com a linha de base.<sup>26</sup> A prevalência estimada de comprometimento cognitivo leve em estudos de base populacional varia de 10% a 20% em pessoas com mais de 65 anos.<sup>42,43</sup> A idade pode contribuir principalmente para o maior RR deste subgrupo em comparação com outros subgrupos. O tamanho limitado da amostra também contribuiu para a heterogeneidade.

A duração do seguimento para o subgrupo de 70 a 80 anos variou entre 23 meses e 12 anos, com RR estável de 1,84 a 2,11. Isso mostrou que não houve correlação linear entre o tempo de seguimento e o RR de comprometimento olfativo na função cognitiva. Particularmente, o RR não aumentou significativamente com a extensão do tempo de seguimento, o que é inconsistente com os resultados de revisões sistemáticas anteriores.<sup>27</sup> Em estudos com uma duração de seguimento superior a dez anos,<sup>33,36</sup> tanto o RR calculado a partir dos dados originais quanto o RR ajustado não foram significativamente diferentes daqueles de estudos com seguimento de curta duração.<sup>32,34</sup>

Estudos anteriores sugeriram que o comprometimento olfativo está associado ao declínio cognitivo e ao comprometimento do OBT. As vias de projeção do bulbo olfativo para

as regiões cerebrais olfativas secundárias foram igualmente e significativamente correlacionadas com os emaranhados neurofibrilares e proteínas patogênicas como a  $\alpha$ -sinucleína e a proteína tau hiperfosforilada nessas áreas, as quais danificam a olfação e contribuem para o processo patogênico precoce de doenças neurodegenerativas, como DA e DP. Conseqüentemente, o olfato é considerado uma ferramenta eficaz e valiosa para a detecção precoce de doenças neurodegenerativas e pode ser um indicador da função cognitiva futura.

Devido à limitação dos métodos de detecção de demência e declínio cognitivo nos desenhos dos estudos incluídos, é um método inconveniente para diferenciar pessoas com alto risco de comprometimento cognitivo daquelas sem risco. No entanto, as alterações patológicas no OBT e em outras áreas relacionadas à olfação são sinais de alerta para o declínio cognitivo. A olfação é um resultado das alterações patológicas nessas áreas, o que pode contribuir para a prevenção de doenças neurodegenerativas. O treinamento olfativo oferece um futuro positivo para a melhoria da cognição. A triagem precoce e o tratamento preventivo podem retardar a progressão da doença (tabela 2).

## Conclusão

Este estudo reuniu evidências que apoiam o fato de que o comprometimento da função olfativa está significativamente associado aos riscos de declínio cognitivo e demência em idosos. É necessário prestar mais atenção às pessoas de 60 a 70 anos com distúrbios olfativos, devido ao maior fator de risco associado. A duração do seguimento não afeta significativamente os RRs. Considerando suas vantagens de segurança, relação custo-benefício e facilidade de teste e interpretação, os testes olfativos podem ser indicadores efetivos do desenvolvimento de declínio cognitivo e demência em idosos.

## Limitações

Mais estudos de coorte em larga escala são necessários para determinar idade, gênero e pontos de corte dos testes olfativos para aumentar a eficácia e a eficiência de um indicador precoce de comprometimento cognitivo e demência no futuro. O comprometimento olfativo está moderadamente associado ao declínio cognitivo e mais métodos auxiliares de detecção são necessários para melhorar a previsão de declínio cognitivo. A análise do RR combinado foi limitada, uma vez que foi calculada a partir de dados originais sem ajuste.

## Financiamento

Este trabalho recebeu apoio financeiro do Beijing Municipal Hospital Scientific Research Training Program (PX2019023).

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*. 2014;312:2551–61.
2. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112–7.
3. Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;381:2016–23.
4. Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Masurkar A, et al. Olfactory identification deficits and increased mortality in the community. *Ann Neurol*. 2015;78:401–11.
5. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388:505–17.
6. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol*. 2014;127:459–75.
7. Palta P, Chen H, Deal JA, Sharrett AR, Gross A, Knopman D, et al. Olfactory function and neurocognitive outcomes in old age: the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *Alzheimers Dement*. 2018;14:1015–21.
8. Roalf DR, Moberg MJ, Turetsky BI, Brennan L, Kabadi S, Wolk DA, et al. A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:226–32.
9. Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, et al. Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73:93–101.
10. Bathini P, Brai E, Auber LA. Olfactory dysfunction in the pathophysiological continuum of dementia. *Ageing Res Rev*. 2019;55:100956.
11. Kovács T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev*. 2004;3:215–32.
12. Rey NL, Wesson DW, Brundin P. The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*. 2018;109:226–48.
13. Koss DJ, Jones G, Cranston A, Gardner H, Kanaan NM, Platt B. Soluble pre-fibrillar tau and  $\beta$ -amyloid species emerge in early human Alzheimer's disease and track disease progression and cognitive decline. *Acta Neuropathol*. 2016;132:875–95.
14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;1552–5279.
15. Bourdenx M, Koulakiotis NS, Sanoudou D, Bezaud E, Dehay B, Tzarbopoulos A. Protein aggregation and neurodegeneration in prototypical neurodegenerative diseases: examples of amyloidopathies, tauopathies and synucleinopathies. *Prog Neurobiol*. 2017;155:171–93.
16. Sepulcre J, Grothe MJ, d'Oleire Uquillas F, Ortiz-Terán L, Diez I, Yang HS, et al. Neurogenetic contributions to amyloid beta and tau spreading in the human cortex. *Nat Med*. 2018, 1546-170X.
17. Thomann PA, Dos Santos V, Seidl U, Toro P, Essig M, Schroder J. MRI-derived atrophy of the olfactory bulb and tract in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;17:213–21.
18. Adams DR, Kern DW, Wroblewski KE, McClintock MK, Dale W, Pinto JM. Olfactory dysfunction predicts subsequent dementia in older US adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:140–4.
19. Devanand DP, Liu X, Tabert MH, Pradhaban G, Cuasay K, Bell K, et al. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*. 2008;64:871–9.
20. Yoon JH, Kim M, Moon SY, Yong SW, Hong JM. 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. *J Neurol Sci*. 2015;355:174–9.
21. Sohrabi HR, Bates KA, Weinborn MG, Johnston ANB, Bahramian A, Taddei K, et al. Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Transl Psychiatry*. 2012;2.
22. Quarmley M, Moberg PJ, Mechanic-Hamilton D, Kabadi S, Arnold SE, Wolk DA, et al. Odor Identification Screening Improves Diagnostic Classification in Incipient Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;55:1497–507.
23. Velayudhan L, Pritchard M, Powell JF, Proitsi P, Lovestone S. Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2013;25:1157–66.
24. Devanand DP, Tabert MH, Cuasay K, Manly JJ, Schupf N, Brickman AM, et al. Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiol Aging*. 2010;31:1593–600.
25. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, Pelton GH, Padilla M, Marder K, et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1399–405.
26. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:d7622.
27. Windon MJ, Kim SJ, Oh ES, Lin SY. Predictive value of olfactory impairment for cognitive decline among cognitively normal adults. *Laryngoscope*. 2019.
28. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000;283:2008–12.
29. Rewa OG, Villeneuve P-M, Lachance P, Eurich DT, Stelfox HT, Gibney RTN, et al. Quality indicators of continuous renal replacement therapy (CRRT) care in critically ill patients: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017;43:750–63.
30. Devanand DP, Lee S, Luchsinger JA, Andrews H, Goldberg T, Huey ED, et al. Intact global cognitive and olfactory ability predicts lack of transition to dementia. *Alzheimers Dement*. 2019.
31. Fischer ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Pinto AA, Carlsson CM, Klein BEK, et al. Age-Related Sensory Impairments and Risk of Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1981–7.
32. Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, McCormick WC, McCurry SM, Schellenberg GD, et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E epsilon4 status. *Neurology*. 1999;53:1480–7.
33. Yaffe K, Freimer D, Chen H, Asao K, Rosso A, Rubin S, et al. Olfaction and risk of dementia in a biracial cohort of older adults. *Neurology*. 2017;88:456–62.
34. Lipnicki DM, Sachdev PS, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, et al. Risk factors for late-life cognitive decline and variation with age and sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PloS one*. 2013;8:e65841.
35. Roberts RO, Christianson TJH, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, et al. Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73:93–101.
36. Stanciu I, Larsson M, Nordin S, Adolfsson R, Nilsson LG, Olofsson JK. Olfactory impairment and subjective olfactory complaints independently predict conversion to dementia: a



- longitudinal, population-based study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20:209–17.
37. Choi JS, Hur K, Chow M, Shen J, Wrobel B. Olfactory dysfunction and cognition among older adults in the United States. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8:648–54.
  38. Chan A, Tam J, Murphy C, Chiu H, Lam L. Utility of olfactory identification test for diagnosing chinese patients with Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002;24:251–9.
  39. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *The Laryngoscope.* 1996;106:353–6.
  40. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama.* 2002;288:2307–12.
  41. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984;32:489–502.
  42. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 2008;148:427–34.
  43. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2011;364:2227–34.