



ISSN 2674-8169



Qualis B3

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Disfunções Olfatórias como Biomarcador Funcional na Doença de Parkinson e na Doença de Alzheimer: Uma Revisão de Escopo

Thâmilly Silva Lopes¹, Luiza de Moraes Pessoa¹, Valéria Cristina Pimentel Leal¹, Clarissa Andrade Fortes¹, Gabriel Veras Fernandes¹, Yslanna Paulla Ibiapina Leite¹, Maria Ingredy Araújo Lima¹, Victor Emanuel Fontenele¹, Vitoria Marcela de Medeiros Carvalho¹, Thiago de Souza Lopes Araújo²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n9p339-354>

Artigo recebido em 7 de Agosto e publicado em 7 de Setembro de 2026

REVISÃO DE ESCOPO

RESUMO

Introdução: As doenças neurodegenerativas, especialmente a Doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer, representam importante desafio para a saúde pública devido à alta prevalência, caráter progressivo e impacto funcional significativo. O diagnóstico dessas condições ainda é predominantemente clínico e frequentemente realizado em estágios avançados, o que reforça a necessidade de biomarcadores precoces capazes de identificar indivíduos em risco nas fases pré-clínica e prodrômica. Nesse contexto, as disfunções olfatórias, como hiposmia e anosmia, têm sido investigadas como possíveis marcadores clínicos iniciais do processo neurodegenerativo. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo mapear e sintetizar as evidências científicas acerca do uso de testes olfatórios como marcadores precoces de doenças neurodegenerativas, com ênfase na Doença de Parkinson e na Doença de Alzheimer. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de escopo conduzida conforme as recomendações metodológicas do Joanna Briggs Institute, estruturada segundo o modelo PCC. A busca foi realizada na base PubMed/MEDLINE, abrangendo o período de 2015 a 2025, utilizando descritores relacionados à disfunção olfatória, diagnóstico precoce e doenças neurodegenerativas. Inicialmente, foram identificados 61 estudos. Após aplicação de filtros e leitura completa dos textos, 12 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade e compuseram a amostra final. **Conclusão:** Conclui-se que a disfunção olfatória constitui um biomarcador funcional promissor e consistente na literatura para a detecção precoce de doenças neurodegenerativas. Por ser um método não invasivo, de baixo custo e aplicável em larga escala, sua incorporação a protocolos clínicos pode contribuir para o diagnóstico antecipado, a estratificação de risco e o planejamento terapêutico mais oportuno.

Palavras-chave: Disfunção Olfatória; Biomarcadores; Doença De Parkinson; Doença De Alzheimer; Diagnóstico Precoce.

Olfactory Dysfunction as a Functional Biomarker in Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: A Scoping Review

ABSTRACT

Introduction: Neurodegenerative diseases, particularly Parkinson's disease and Alzheimer's disease, represent a major public health challenge due to their high prevalence, progressive nature, and significant functional impact. The diagnosis of these conditions remains predominantly clinical and is often established at advanced stages, reinforcing the need for early biomarkers capable of identifying individuals at risk during the preclinical and prodromal phases. In this context, olfactory dysfunctions, such as hyposmia and anosmia, have been investigated as potential early clinical markers of the neurodegenerative process. **Objective:** This study aimed to map and synthesize the scientific evidence regarding the use of olfactory tests as early markers of neurodegenerative diseases, with an emphasis on Parkinson's disease and Alzheimer's disease. **Methodology:** This is a scoping review conducted according to the methodological recommendations of the Joanna Briggs Institute and structured according to the PCC framework (Population, Concept, and Context). The search was conducted in the PubMed/MEDLINE database, covering the period from 2015 to 2025, using descriptors related to olfactory dysfunction, early diagnosis, and neurodegenerative diseases. Initially, 61 studies were identified. After the application of filters and full-text assessment, 12 articles met the eligibility criteria and were included in the final sample. **Conclusion:** Olfactory dysfunction constitutes a promising and consistent functional biomarker in the literature for the early detection of neurodegenerative diseases. As a non-invasive, low-cost method that can be applied on a large scale, its incorporation into clinical protocols may contribute to earlier diagnosis, risk stratification, and more timely therapeutic planning.

Keywords: Olfactory Dysfunction; Biomarkers; Parkinson's Disease; Alzheimer's Disease; Early Diagnosis.

¹ Afya Faculdade Parnaíba - Piauí

² Universidade Federal do Piauí - Campus Senador Helvídio Nunes de Barros

Autor correspondente: Thâmilly Silva Lopes - sthamilly1@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas constituem um dos principais desafios da saúde pública mundial, especialmente no contexto das síndromes demenciais e dos distúrbios do movimento. Entre elas, a Doença de Parkinson (DP) e a Doença de Alzheimer (DA) destacam-se pela elevada prevalência, progressão irreversível e impacto significativo na funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes. Considerando que o diagnóstico dessas enfermidades ainda é majoritariamente clínico e frequentemente realizado em estágios avançados, a identificação de biomarcadores precoces torna-se essencial para possibilitar intervenções mais oportunas e estratégias de monitoramento mais eficazes.

Nesse cenário, as disfunções olfatórias, particularmente hiposmia e anosmia, têm emergido como potenciais marcadores clínicos precoces. Evidências recentes demonstram que alterações olfatórias podem preceder em anos, e até décadas, o aparecimento dos sintomas motores na DP e dos déficits cognitivos na DA. Na Doença de Parkinson, o comprometimento do olfato está relacionado ao acúmulo precoce de alfa-sinucleína no bulbo olfatório e em estruturas límbicas, sustentando a hipótese de que o sistema olfatório seja uma das primeiras regiões acometidas pelo processo neurodegenerativo (BRAAK et al., 2024). Essa propagação ascendente da proteína patológica reforça a importância da hiposmia como marcador da fase prodrômica da doença.

De maneira semelhante, na Doença de Alzheimer, alterações no processamento olfatório têm sido associadas ao depósito inicial de beta-amiloide e à hiperfosforilação da proteína tau em regiões como o córtex entorrinal e o hipocampo, áreas intimamente conectadas ao sistema olfatório (SILVA et al., 2024). Estudos indicam que indivíduos com comprometimento cognitivo leve ou declínio cognitivo subjetivo apresentam déficits na identificação e discriminação de odores, os quais tendem a se agravar com a progressão para demência estabelecida (MARTINS et al., 2024).

Além dos achados neuropatológicos, pesquisas recentes evidenciam que testes olfatórios padronizados, como o University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) e o Sniffin' Sticks, apresentam boa sensibilidade, reprodutibilidade e aplicabilidade clínica, sobretudo quando ajustados por variáveis como idade e sexo

(GONÇALVES et al., 2024). A associação entre avaliação olfatória e biomarcadores moleculares, incluindo análises líquóricas e exames de imagem funcional, tem demonstrado aumento significativo na acurácia diagnóstica durante a fase pré-clínica das doenças neurodegenerativas (OLIVEIRA; SOUZA, 2024).

Metanálises recentes também apontam que a intensidade do déficit olfatório correlaciona-se com a gravidade dos sintomas motores na DP e com o declínio cognitivo progressivo na DA, consolidando a hiposmia como marcador sensível da progressão da doença (FERREIRA et al., 2024). Ademais, a preservação da sensibilidade trigeminal auxilia na diferenciação entre disfunções olfatórias de origem neurodegenerativa e aquelas decorrentes de causas periféricas, aumentando a especificidade clínica da avaliação.

Dessa forma, a investigação das disfunções olfatórias como biomarcadores precoces revela-se estratégica para o rastreamento de populações em risco, especialmente indivíduos com sintomas prodrômicos ou fatores predisponentes. Por se tratar de um método não invasivo, de baixo custo e facilmente aplicável, a avaliação olfatória pode ser incorporada a protocolos clínicos de triagem, em associação a biomarcadores estruturais e moleculares, contribuindo para o diagnóstico precoce e para o aprimoramento das estratégias terapêuticas nas doenças neurodegenerativas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de escopo, conduzida conforme as recomendações metodológicas do Joanna Briggs Institute e reportada de acordo com o checklist PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews).

A estrutura metodológica foi baseada no modelo PCC (População, Conceito e Contexto). A população incluiu indivíduos com diagnóstico confirmado ou em risco de doenças neurodegenerativas, especialmente Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer. O conceito compreendeu a utilização de testes de avaliação olfatória, incluindo métodos psicofísicos padronizados de identificação, discriminação e limiar de odores, bem como instrumentos validados e avaliações neurofisiológicas. O contexto abrangeu estudos clínicos que investigaram a função olfatória nas fases pré-clínica,

prodromática ou no momento inicial do diagnóstico.

A pergunta norteadora da revisão foi: “Quais testes olfatórios têm sido utilizados como biomarcadores precoces em doenças neurodegenerativas e quais seus principais desempenhos diagnósticos?”.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), abrangendo o período de janeiro de 2016 a dezembro de 2025. A escolha do PubMed justifica-se por ser a principal base internacional na área biomédica, com ampla indexação de estudos clínicos, meta-análises e ensaios controlados, além da utilização de descritores controlados (MeSH). A inclusão da BVS teve como objetivo ampliar a sensibilidade da busca e reduzir vieses de seleção, permitindo acesso à literatura latino-americana e regional.

Foram utilizados descritores controlados e termos livres combinados por operadores booleanos, conforme a seguinte estratégia: (olfactory dysfunction OR olfaction disorders OR smell test OR olfaction) AND (early diagnosis OR prodromal OR preclinical) AND (neurodegenerative diseases OR Parkinson disease OR Alzheimer disease OR dementia), com adaptações conforme as especificidades de cada base.

O processo de seleção dos estudos seguiu as etapas recomendadas pelo PRISMA-ScR, compreendendo identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. Inicialmente, foram identificados 61 estudos nas bases de dados (PubMed = 58; BVS = 3). Após a remoção de duplicatas e exclusão de artigos indisponíveis na íntegra, permaneceram 41 estudos para triagem por leitura de títulos e resumos. Nessa etapa, 21 artigos foram excluídos por não apresentarem relação com a temática ou por não responderem à pergunta do estudo. Em seguida, 20 artigos foram avaliados na íntegra, dos quais 3 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Ao final, 12 estudos compuseram a amostra final da revisão.

Foram incluídos ensaios clínicos, estudos observacionais e meta-análises que avaliaram a função olfatória como marcador precoce de doenças neurodegenerativas. Foram excluídos estudos experimentais em animais, revisões narrativas, editoriais, cartas e artigos que não abordassem diretamente a temática proposta.

A extração dos dados foi realizada por meio de instrumento padronizado elaborado pelos autores, contemplando as seguintes variáveis: autor, ano de

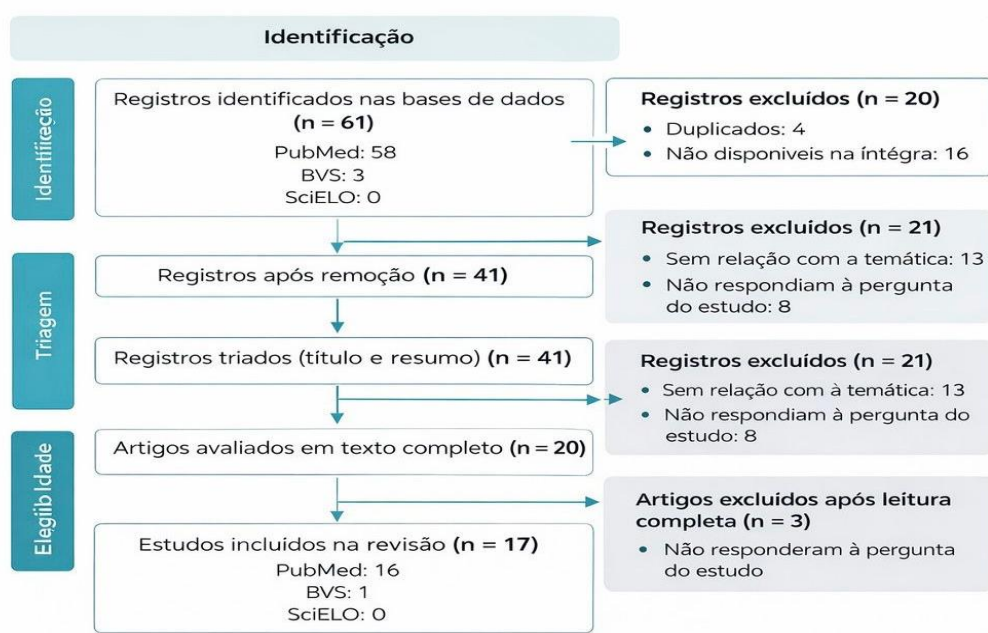
publicação, país de realização, tipo de estudo, características da população, doença investigada, teste olfatório utilizado, fase da doença e principais desfechos diagnósticos, incluindo sensibilidade, especificidade e medidas de associação.

A extração foi conduzida de forma independente por dois revisores, com comparação dos resultados e resolução de divergências por consenso, garantindo maior rigor metodológico e redução de vieses.

Os dados foram analisados de forma descritiva, com mapeamento temático das evidências, sendo organizados em quadros comparativos para identificação dos testes mais utilizados, suas características metodológicas e desempenho diagnóstico.

Por se tratar de uma revisão de escopo, não foi realizada avaliação formal do risco de viés dos estudos incluídos. Essa decisão está alinhada às recomendações metodológicas do Joanna Briggs Institute, uma vez que o objetivo desse tipo de revisão é mapear, sintetizar e caracterizar a extensão, a natureza e as lacunas do conhecimento disponível sobre o tema, e não avaliar criticamente a qualidade metodológica ou a robustez das evidências.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos conforme PRISMA-ScR.



Fonte: Elaborado pelos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão demonstram, de forma consistente, uma associação significativa entre disfunção olfatória e doenças neurodegenerativas, com destaque para a Doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer. De maneira geral, as evidências indicam que alterações na identificação e discriminação de odores emergem em fases iniciais do processo neurodegenerativo, o que reforça seu potencial como marcador clínico precoce.

A análise integrada dos estudos, cuja síntese metodológica está apresentada no Quadro 1, foi estruturada em eixos temáticos, considerando as evidências específicas por doença, os instrumentos diagnósticos empregados, o desempenho dos testes olfatórios e as limitações observadas.

Quadro 1 - Caracterização dos estudos e principais resultados relacionados à disfunção olfatória.

	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	ANO	RESULTADOS
1	Risco e preditores de demência e parkinsonismo no transtorno comportamental idiopático do sono REM: um estudo multicêntrico	Ensaio clínico	2019	O déficit olfativo destacou-se como um dos preditores significativos (HR = 2,62), junto a alterações motoras, cognitivas e autonômicas. O estudo confirma o valor dos testes olfatórios na identificação precoce de risco, contribuindo para a estratificação em ensaios neuroprotetores.
2	Identificação Olfativa no Declínio Cognitivo Subjetivo: Uma Meta-Análise	Metanálise	2021	A meta-análise indicou leve redução na identificação olfativa em indivíduos com declínio cognitivo subjetivo ($g = -0,16$), sugerindo possível valor como marcador precoce da doença de Alzheimer.

3	O papel da disfunção olfativa no comprometimento cognitivo leve e na doença de Alzheimer: uma meta-análise	Metanálise	2024	A meta-análise mostrou déficits olfativos moderados no CCL e maiores na DA, sobretudo na identificação de odores, reforçando seu potencial como ferramenta de triagem precoce.
4	Sistema trigêmeo na doença de Parkinson: uma via potencial para detectar disfunção olfativa específica de Parkinson	Ensaio clínico	2017	Pacientes com doença de Parkinson mantêm sensibilidade trigeminal, apesar de déficits olfativos, permitindo diferenciar a disfunção olfatória precoce da doença de Parkinson de outras causas.
5	A Associação Entre Distúrbios Neurocognitivos e Disfunção Gustativa: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise	Metanálise	2024	A revisão indicou que pacientes com doenças neurocognitivas, especialmente Alzheimer e Parkinson, apresentam disfunção olfatória significativa, relacionada à gravidade cognitiva, reforçando seu potencial como marcador precoce dessas doenças.
6	Avaliação pré-clínica motora de membros superiores na doença de Parkinson usando aprendizado de máquina	Ensaio clínico	2019	A hiposmia é comum na doença de Parkinson e pode auxiliar na detecção precoce da doença antes de sintomas motores evidentes.

7	Disfunção olfativa como biomarcador global para detecção da doença de Alzheimer: uma meta-análise	Metanálise	2018	A meta-análise mostrou que a disfunção olfatória piora do comprometimento cognitivo leve à doença de Alzheimer, reforçando seu potencial como marcador precoce da doença.
8	Comprometimento olfativo como marcador precoce da doença de Parkinson no transtorno comportamental do sono REM: uma revisão sistemática e meta-análise	Metanálise	2021	Pacientes com transtorno comportamental do sono com movimento rápido dos olhos apresentam déficits olfatórios significativos, semelhantes aos da doença de Parkinson, reforçando o olfato como marcador precoce e sensível para risco de progressão à doença.
9	Hiposmia como marcador preditivo da doença de Parkinson: uma revisão sistemática e meta-análise	Metanálise	2019	A meta-análise mostrou que a hiposmia aumenta quase quatro vezes o risco de desenvolver doença de Parkinson, indicando seu potencial como marcador precoce da doença.
10	Em direção a estimativas de risco específicas de subgrupos: uma meta-análise de estudos longitudinais sobre disfunção olfativa e risco de doença de Parkinson	Metanálise	2021	A disfunção olfatória aumenta significativamente o risco de desenvolver doença de Parkinson, especialmente em mulheres, pessoas mais velhas e indivíduos com transtorno do sono REM, reforçando seu papel como

				marcador precoce.
11	Percentis atualizados para o teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia em adultos com 50 anos ou mais	Ensaio clínico	2023	O estudo atualizou percentis do teste de identificação de odores para adultos acima de 50 anos, mostrando declínio olfativo com a idade e melhor desempenho em mulheres, fornecendo referência mais precisa para detecção precoce de doenças neurodegenerativas
12	Classificação do estágio da doença de Alzheimer usando aprendizado de máquina para sinais de diferença de oxigenação esquerda e direita no córtex pré-frontal: um ensaio intervencionista diagnóstico de grupo único em nível de paciente	Ensaio clínico	2022	A estimulação olfativa combinada a sinais de infravermelho próximo no córtex pré-frontal permitiu detectar comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer em estágio inicial com alta precisão, demonstrando potencial para diagnóstico precoce.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos incluídos.

1. Evidências na Doença de Parkinson

No contexto da Doença de Parkinson, observa-se elevada consistência entre os estudos quanto à relevância da disfunção olfatória como marcador da fase prodrômica. Meta-análises indicam que a presença de hiposmia está associada a aumento expressivo do risco de desenvolvimento da doença, podendo alcançar magnitude próxima a quatro vezes quando comparada a indivíduos sem comprometimento olfatório (SUI et al., 2019).

Adicionalmente, estudos longitudinais reforçam esse achado ao demonstrar que

indivíduos com transtorno comportamental do sono REM associado à disfunção olfatória apresentam maior probabilidade de conversão para síndromes parkinsonianas (POSTUMA et al., 2019). Esse conjunto de evidências sugere que o comprometimento olfatório integra um espectro de manifestações não motoras precoces, alinhado ao modelo de progressão neuropatológica da doença.

Entretanto, a interpretação desses resultados deve considerar a heterogeneidade metodológica observada. Diferenças nos critérios diagnósticos, nas características das populações estudadas e nos instrumentos de avaliação impactam diretamente a estimativa de risco e o valor preditivo da hiposmia. Nesse sentido, estudos mais recentes destacam que o desempenho diagnóstico é significativamente aprimorado quando a avaliação olfatória é combinada a outros marcadores clínicos e motores (JANSSEN DAALEN et al., 2021). Assim, embora sensível, a disfunção olfatória apresenta especificidade limitada quando utilizada de forma isolada.

2. Evidências na Doença de Alzheimer

Em relação à Doença de Alzheimer, os achados seguem tendência semelhante, embora com maior variabilidade na magnitude das alterações olfatórias. Evidências oriundas de meta-análises indicam comprometimento leve a moderado na identificação de odores em indivíduos com comprometimento cognitivo leve, com progressão do déficit ao longo do curso da doença (BOUHABEN et al., 2024; JOBIN et al., 2021).

Por outro lado, estudos que incorporam abordagens multimodais, incluindo métodos neurofisiológicos e de neuroimagem, demonstram maior sensibilidade para detecção de alterações precoces (CHETTY et al., 2024). Esses achados são corroborados por evidências estruturais que associam a disfunção olfatória a alterações em regiões límbicas, como o hipocampo e o córtex entorrinal, áreas sabidamente envolvidas nas fases iniciais da neurodegeneração.

Apesar disso, a variabilidade interindividual permanece como um fator limitante relevante. Idade, estágio clínico e presença de comorbidades influenciam diretamente o desempenho olfatório, o que impõe a necessidade de interpretação contextualizada dos resultados. Dessa forma, o uso da avaliação olfatória como ferramenta diagnóstica na Doença de Alzheimer requer integração com outros marcadores cognitivos e biológicos.

3. Tipos de Testes Olfatórios Utilizados

No que se refere aos instrumentos diagnósticos, observa-se predomínio dos testes psicofísicos padronizados, com destaque para o University of Pennsylvania Smell Identification Test e o Sniffin' Sticks. Esses instrumentos apresentam ampla validação na literatura, além de boa reprodutibilidade e aplicabilidade clínica, especialmente quando ajustados para variáveis demográficas (BRUMM et al., 2023).

Contudo, a ausência de padronização universal representa uma limitação importante. Diferenças nos protocolos de aplicação, nos critérios de interpretação e nos pontos de corte dificultam a comparação direta entre estudos e comprometem a extrapolação dos achados. Essa variabilidade metodológica reforça a necessidade de desenvolvimento de diretrizes mais uniformes para avaliação olfatória em contextos clínicos e de pesquisa.

4. Desempenho Diagnóstico dos Testes Olfatórios

De forma geral, os testes olfatórios apresentam sensibilidade moderada para identificação precoce de doenças neurodegenerativas. Entretanto, sua acurácia diagnóstica aumenta de maneira significativa quando incorporados a estratégias multimodais que incluem biomarcadores clínicos, laboratoriais e de imagem. Evidências de ensaios clínicos indicam que essa abordagem integrada melhora substancialmente a capacidade de estratificação de risco em fases iniciais da doença (KIM et al., 2022). Apesar desses avanços, os resultados permanecem inconsistentes entre diferentes populações e contextos clínicos. Fatores culturais, ambientais e individuais influenciam o desempenho nos testes olfatórios, o que limita sua aplicabilidade universal. Nesse cenário, a avaliação olfatória deve ser compreendida como ferramenta complementar, inserida em um modelo diagnóstico mais abrangente.

5. Limitações e Implicações para a Prática Clínica

Os estudos analisados apresentam limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A predominância de delineamentos observacionais, associada à heterogeneidade das amostras, reduz a robustez das inferências causais. Além disso, a influência de fatores não neurodegenerativos sobre a função olfatória

pode atuar como viés de confusão.

Outro aspecto relevante refere-se à ausência de padronização dos métodos diagnósticos, o que impacta diretamente a reprodutibilidade dos achados. Essas limitações indicam que, embora promissora, a disfunção olfatória não deve ser utilizada isoladamente como marcador diagnóstico.

Do ponto de vista clínico, os achados desta revisão reforçam a importância da incorporação da avaliação olfatória em protocolos diagnósticos multimodais, especialmente para identificação precoce de indivíduos em risco. No entanto, sua aplicação deve ser criteriosa e contextualizada, considerando suas limitações e a necessidade de associação com outros biomarcadores.

CONCLUSÃO

A presente revisão de escopo evidenciou que as disfunções olfatórias constituem um marcador clínico precoce consistente nas doenças neurodegenerativas, especialmente na Doença de Parkinson e na Doença de Alzheimer. As evidências analisadas demonstram que alterações na identificação, discriminação e limiar de odores podem anteceder, por anos, o surgimento dos sintomas motores e cognitivos clássicos, indicando o envolvimento inicial do sistema olfatório no processo fisiopatológico dessas condições.

Os achados reforçam que o comprometimento olfatório reflete alterações estruturais, funcionais e moleculares precoces em regiões límbicas e corticais associadas à neurodegeneração. Além disso, a associação entre testes olfatórios e biomarcadores biológicos aumenta a acurácia diagnóstica em fases pré-clínicas e prodrômicas, ampliando a possibilidade de identificação de indivíduos em risco antes da manifestação clínica estabelecida.

Do ponto de vista assistencial, a avaliação olfatória apresenta vantagens relevantes, como baixo custo, caráter não invasivo e fácil aplicabilidade, podendo ser incorporada a protocolos de triagem em populações vulneráveis. Entretanto, persistem desafios importantes, como a heterogeneidade metodológica entre os estudos, a ausência de padronização universal dos testes e a influência de fatores demográficos e respiratórios nos resultados.

Enquanto revisão de escopo, este estudo permitiu mapear as principais evidências disponíveis, identificar os testes mais utilizados e destacar lacunas na literatura, sobretudo a necessidade de estudos longitudinais, multicêntricos e com maior padronização metodológica.

Conclui-se que a disfunção olfatória representa um biomarcador funcional promissor e consistente na literatura para a detecção precoce de doenças neurodegenerativas. Sua integração com marcadores estruturais e moleculares pode contribuir significativamente para o aprimoramento do diagnóstico antecipado, da estratificação de risco e do planejamento de intervenções terapêuticas mais oportunas.

REFERÊNCIAS

BIZINELLI, M. E. et al. Biomarcadores retinianos para a detecção precoce e monitoramento de transtornos neurodegenerativos: evidências, controvérsias e implicações clínicas. *Journal of Medical and Biosciences Research*, v. 2, n. 4, p. 278-292, 2025.

BOUHABEN, Jaime et al. The role of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 123, p. 105425, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105425>.

BRUMM, Michael C. et al. Updated percentiles for the University of Pennsylvania Smell Identification Test in adults 50 years of age and older. *Neurology*, v. 100, n. 16, p. e1691-e1701, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207077>.

CAVALLO, Filippo et al. Upper limb motor pre-clinical assessment in Parkinson's disease using machine learning. *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 63, p. 111-116, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.028>.

CHETTY, C. A. et al. EEG biomarkers in Alzheimer's and prodromal Alzheimer's: a comprehensive analysis of spectral and connectivity features. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 16, n. 1, p. 236, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01582-w>.

JANSSEN DAALEN, Jules M. et al. Towards subgroup-specific risk estimates: a meta-analysis of longitudinal studies on olfactory dysfunction and risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 84, p. 155-163, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.01.005>.

JOBIN, Benoît et al. Olfactory identification in subjective cognitive decline: a meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 79, n. 4, p. 1497-1507, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-201022>.

KIM, J. et al. Classification of Alzheimer's disease stage using machine learning for left and right oxygenation difference signals in the prefrontal cortex: a patient-level, single-group, diagnostic interventional trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 26, n. 21, p. 7734-7741, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.26355/eurrev_202211_30122.

KOTECHA, Alisha M. et al. Olfactory dysfunction as a global biomarker for sniffing out Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Biosensors*, v. 8, n. 2, p. 41, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/bios8020041>.

LYU, Zhihong et al. Olfactory impairment as an early marker of Parkinson's disease in REM sleep behaviour disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 92, n. 3, p. 271-281, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325361>.

MANAN, H. A. et al. A systematic review of olfactory-related brain structural changes in patients with congenital or acquired anosmia. *Brain Structure and Function*, v. 227, n. 1, p. 177-202, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02397-3>.

MANTOVANI, Elisa et al. The association between neurocognitive disorders and gustatory dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, v. 34, n. 1, p. 192-213, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11065-023-09578-3>.

OROZCO, M. P.; VINTIMILLA RIVADENEIRA, V.; LEON-ROJAS, J. E. GLP-1 signalling as a therapeutic avenue in Parkinson's disease: a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 24, p. 12163, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms262412163>.

POSTUMA, Ronald B. et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*, v. 142, n. 3, p. 744-759, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awz030>.

REIS, J. et al. Biomarcadores precoces para diagnóstico de Parkinson. *Journal Archives of Health*, v. 6, n. 4, p. e3608, 2025.

SUI, Xin et al. Hyposmia as a predictive marker of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*, v. 2019, p. 3753786, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/3753786>.

THUNBORG, C. et al. Integrating a multimodal lifestyle intervention with medical food in prodromal Alzheimer's disease: the MIND-ADmini randomized controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 16, n. 1, p. 118, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01468-x>.

TREMBLAY, Cécilia et al. Trigeminal system in Parkinson's disease: a potential avenue to detect Parkinson-specific olfactory dysfunction. *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 44, p. 85-90, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.09.010>.