



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

DENIS MASSATSUGU UEDA

**VALIDAÇÃO DO TESTE OLFATÓRIO OLFATO-UP EM ADULTOS NA  
POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Londrina  
2024

DENIS MASSATSUGU UEDA

**VALIDAÇÃO DO TESTE OLFATÓRIO OLFATO-UP EM ADULTOS NA  
POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós  
Graduação em Ciências da Saúde do Centro de  
Ciências da Saúde da Universidade Estadual de  
Londrina.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri

Londrina  
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Ueda, Denis Massatsugu .

Validação do teste olfatório Olfato-Up em adultos na população brasileira / Denis Massatsugu Ueda. - Londrina, 2024.  
71 f.

Orientador: Marco Aurélio Fornazieri.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2024.

Inclui bibliografia.

1. Olfato - Tese. 2. Testes de diagnóstico - Tese. 3. Distúrbio do Olfato - Tese.  
I. Fornazieri, Marco Aurélio . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

DENIS MASSATSUGU UEDA

## **VALIDAÇÃO DO TESTE OLFATÓRIO OLFATO-UP EM ADULTOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós  
Graduação em Ciências da Saúde do Centro de  
Ciências da Saúde da Universidade Estadual de  
Londrina.

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr. Silvio Henrique Maia de Almeida  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr. Marcel Menon Miyake  
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de  
São Paulo

Londrina, 01 de julho de 2024.

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pela sua infinita bondade; a minha querida esposa, pelos seus constantes apoio, amor e paciência; ao meu irmão, pelo seu companheirismo e amor irrestritos e a minha mãe pelo seu amor e ensinamentos de vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador Marco Aurélio Fornazieri por toda a dedicação e empenho para realização desse projeto, pela oportunidade de aprendizado e paciência no ensino.

Gostaria de agradecer a todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho, especialmente Natália Medeiros Dias Lopes e João Vitor Bazzo Chiesa, pelo apoio incondicional na realização deste trabalho.

Agradeço a Universidade Estadual de Londrina e docentes membros do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde por toda a disposição em nos capacitar academicamente e profissionalmente.

***“A persistência é o menor caminho do êxito.”  
(Charles Chaplin)***

UEDA, Denis Massatsugu. Validação do teste olfatório Olfato-UP em adultos na população brasileira. 2024. 71 páginas. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

## RESUMO

**Introdução:** Os testes olfatórios validados no Brasil atualmente se deparam a barreiras financeiras, logísticas ou ambas. Conseqüentemente, a sua aplicação na prática clínica é pouco difundida. O Olfato-UP é um teste olfatório que propõe sanar estas barreiras, porém, ainda não está validado no Brasil. **Objetivo:** Validar o teste Olfato-UP na população brasileira adulta e idosa. **Métodos:** Estudo realizado em 3 fases. Na primeira fase realizada a avaliação do tempo de aplicação e da familiaridade da população com os odores utilizados, para isso, verificado o índice de acerto mínimo de 75% em todas as fragrâncias utilizada sem pacientes sem queixas olfatórias. A segunda fase teve como propósito definir o cut-off do Olfato-Up e avaliar sensibilidade, especificidade e acurácia do teste. Nesse momento da pesquisa aplicado os testes olfatórios Olfato-Up e University of Pennsylvania Smell Identification Test. Por fim, a terceira fase teve como foco avaliar a reprodutibilidade do teste e novamente o tempo para realização do Olfato-Up. Aplicado, após um intervalo mínimo de duas semanas, o teste em 32 pacientes que participaram da fase 1. **Resultados:** Os odorantes utilizados tiveram uma identificação bem-sucedida (>75%), exigida para participantes saudáveis. Com o cut-off de 7 o teste apresentou para identificação de anosmia sensibilidade de 88,2%, especificidade de 86,6%, acurácia de 86,7%, área sob a curva 90,7%. Para hiposmia severa com o mesmo valor de cut-off a sensibilidade foi de 70,2%, especificidade 96%, acurácia de 89,8% e área sob a curva de 90,1% coeficiente de concordância intraclasse de 0,89, coeficiente de correlação de Pearson ( $r=0,811$   $p<0,001$ ), média do teste de Bland Altman -0,18 IC 95% -1,68 a 1,32, e tempo médio de aplicação de 3,8 minutos. **Conclusão:** O teste Olfato-UP é um teste de rápida aplicação e alta reprodutibilidade, especificidade, sensibilidade e acurácia. Pode ser considerada uma opção de exame para a avaliação do olfato na prática clínica.

**Palavras-chave:** olfato, testes de diagnóstico, distúrbios do olfato, limiar sensorial, anosmia, hiposmia

UEDA, Denis Massatsugu. Validation of the Olfactory-UP olfactory test in adults in the Brazilian population. 2024. 71 pages. Dissertation (Master in Health Sciences ) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

## ABSTRACT

**Introduction:** Olfactory tests validated in Brazil currently face financial, logistical, or both barriers. Consequently, their application in clinical practice is limited. Olfato-UP is an olfactory test designed to overcome these barriers; however, it has not yet been validated in Brazil. **Objective:** To validate the Olfato-UP test in the Brazilian adult and elderly population. **Methods:** The study was conducted in 3 phases. In the first phase, the time required for administration and the familiarity of the population with the odors used were evaluated, aiming for a minimum accuracy index of 75% in all fragrances used among patients without olfactory complaints. The second phase aimed to define the Olfato-UP cutoff and evaluate the sensitivity, specificity, and accuracy of the test. In this phase, the Olfato-UP and University of Pennsylvania Smell Identification Test were administered. Finally, the third phase focused on assessing the reproducibility of the test and again measuring the time required for the Olfato-UP. The test was administered to 32 patients who participated in phase 1, with a minimum interval of two weeks between administrations. **Results:** The odorants used had a successful identification rate (>75%), as required for healthy participants. With a cutoff of 7, the test showed a sensitivity of 88.2%, specificity of 86.6%, accuracy of 86.7%, and area under the curve of 90.7% for anosmia identification. For severe hyposmia with the same cutoff value, sensitivity was 70.2%, specificity 96%, accuracy 89.8%, and area under the curve 90.1%. Intraclass correlation coefficient was 0.89, Pearson correlation coefficient ( $r=0.811$ ,  $p<0.001$ ), Bland-Altman test mean  $-0.18$ , 95% CI  $-1.68$  to  $1.32$ , and average application time was 3.8 minutes. **Conclusion:** The Olfato-UP test is quick to administer with high reproducibility, specificity, sensitivity, and accuracy. It can be considered as an option for olfactory evaluation in clinical practice.

**Keywords:** olfaction, diagnostic tests, olfaction disorders, smell, sensory threshold, anosmia, hyposmia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Página do teste olfatório UPSIT .....	27
<b>Figura 2</b> – Medsmell, CCR adaptado ao Brasil.....	28
<b>Figura 3</b> – Kit do teste olfatório <i>Sniffin' Sticks</i> .....	29
<b>Figura 4</b> – Teste olfatório Olfato-Up .....	33
<b>Figura 5</b> – Paciente Realizando o auto-teste com Olfato-Up.....	33
<b>Figura 1 (artigo)</b> – Teste olfatório Olfato-Up .....	45
<b>Figura 2 (artigo)</b> – Cartão-resposta do Olfato-Up .....	46
<b>Figura 3 (artigo)</b> – Box-Plot Olfato-Up .....	47
<b>Figura 4 (artigo)</b> – Curva ROC .....	48
<b>Figura 5 (artigo)</b> – Teste de correlação de Pearson .....	48
<b>Figura 6 (artigo)</b> – Teste de Bland-Altman.....	49

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Resumo dos testes olfatórios validados no Brasil .....	29
<b>Tabela 2</b> – Classificação da função olfatório pelo UPSIT .....	34
<b>Tabela 1 (artigo)</b> – Porcentagem de respostas corretas .....	50
<b>Tabela 2 (artigo)</b> – Análise descritiva da mediana e quartis.....	51
<b>Tabela 3 (artigo)</b> – Sensibilidade, especificidade e outros parâmetros do Olfato Up.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
CCCRC	Teste olfatório Connecticut Chemosensory Clinical Research Center
OUp	Teste Olfato-UP
NeO	Neuroepitélio Olfatório
NRO	Neurônio Receptor Olfatório
RSC	Rinossinusite Crônica
DP	Doença de Parkinson
DA	Doença de Alzheimer
TCE	Traumatismo Crânio Encefálico
ACE2	Enzima Conversora da Angiotensina 2
BOT-8	Barcelona Olfactory Test
OSIT-J	Odor Stick Identification Test for the Japanese
B-SIT	Brief Smell Identification Test
ROC	Receiver Operating Characteristic (ROC)
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclasse

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
2.1	Olfato .....	17
2.2	Alterações do Olfato.....	18
2.2.1	Tabagismo .....	19
2.2.2	Doenças nasais.....	20
2.2.3	Doenças neurológicas.....	21
2.2.4	Trauma .....	22
2.2.5	Presbiosmia .....	23
2.2.6	Disfunção olfatória pós-infecciosa.....	24
2.3	Testes Olfatórios .....	25
2.3.1	Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia .....	27
2.3.2	<i>Connecticut Chemosensory Clinical Research Center</i> .....	27
2.3.3	<i>Sniffin' Sticks</i> .....	28
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
3.1	Objetivo geral.....	30
3.2	Objetivo específico.....	30
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>30</b>
4.1	Critérios de inclusão e exclusão.....	30
4.1.1	Critérios de inclusão.....	30
4.1.2	Critérios de exclusão.....	30
4.2	Fases do estudo.....	31
4.2.1	Fase 1 .....	31

4.2.2	Fase 2.....	31
4.2.3	Fase 3.....	31
4.3	Testes olfatórios.....	31
4.3.1	Olfato-Up.....	32
4.3.2	Teste de identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia.....	33
4.4	Ambiente, protocolo de aplicação e divulgação de resultados.....	34
4.5	Análise estatística .....	34
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>53</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>54</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>67</b>
	<b>Apêndice A – Questionário de dados gerais .....</b>	<b>68</b>
	<b>Apêndice B – Questionário de exclusão .....</b>	<b>69</b>
	<b>Apêndice C – Termo de consentimento livre e esclarecido .....</b>	<b>70</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A hiposmia, termo técnico utilizado para referir redução do olfato, é um sintoma relacionado a quadros de diversas áreas da medicina como dermatologia, neurologia, psiquiatria, infectologia e otorrinolaringologia (MISHRA *et al.*, 2006; TOLOSA, WENNING e POEWE, 2006; KOHLI *et al.*, 2016, 2017; VERONENSE e SBARBATI, 2021).

Sabe-se que a queixa de perda olfatória autorreferida não reflete necessariamente em redução de limiares olfativos, assim como a situação inversa também pode ocorrer em que pessoas sem queixas de hiposmia apresentam baixo desempenho em testes para avaliação do olfato (LANDIS *et al.*, 2003a; LECHIEN *et al.*, 2020; FAVERO *et al.*, 2022). Assim, o emprego de exames psicofísicos validados é necessário para a correta condução e investigação de pacientes com queixas de olfato.

Atualmente, existem diversos testes olfatórios desenvolvidos e validados, sendo o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT<sup>®</sup>), *Sniffin' Sticks*<sup>®</sup> e o teste olfatório Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) os instrumentos com maior destaque (DOTY, SHAMAN e DANN, 1984; FORNAZIERI *et al.*, 2013; CAIN *et al.*, 1988; HUMMEL *et al.*, 1997). Entretanto para a prática clínica os testes previamente citados apresentam a barreira financeira e logística, devido ao alto custo e longo período para aplicação.

A fim de buscar soluções para o tempo despendido dos exames, foi desenvolvido o *Brief Smell Identification Test*, previamente chamado de *Cross-Cultural Smell Identification Test*, cujo exame consiste na avaliação de doze essências com uma estimativa abaixo de 5 minutos para completar toda a avaliação (DOTY, MARCUS e LEE, 1996). Seguindo o mesmo objetivo, demais instrumentos de avaliação olfatória já foram desenvolvidos e validados em outros países, porém não no Brasil (ROJAS-LECHUGA *et al.*, 2022). A validação em território brasileiro não é apenas uma exigência burocrática para seu uso, mas também uma necessidade clínica e científica, visto que aspectos culturais influenciam a identificação das essências prevalentes na região (DOTY, MARCUS e LEE, 1996; SHU *et al.*, 2007).

Em relação a preços, foi validado o CCCRC para o Brasil em 2022 (FENOLIO *et al.*, 2022) e sua comercialização já acontece em tempos atuais, com preços mais acessíveis. Contudo, mantém a barreira logística, apresentando um tempo estimado de 15 a 21 minutos de aplicação e validade limitada dos produtos utilizados (KOBAYASHI *et al.*, 2007; FENOLIO *et al.*, 2022).

Assim, atualmente, não há um teste que contemple a necessidade logística, preço e validação em território brasileiro. Em vista desses fatores, foi criado Olfato-UP (OUp), primeiro teste olfatório desenvolvido no Brasil. Nesse estudo, realizamos a validação do Olfato-UP, com avaliação de níveis de acerto mínimo aceitável para cada essência escolhida, tabela de normatização, análise de tempo de aplicação e replicabilidade.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 OLFATO

A capacidade de sentir cheiros e a memória olfativa desempenham papéis cruciais como mecanismos de alerta diante de riscos ambientais, como exposição a gases, fumaça e alimentos deteriorados. Além de nos alertarem sobre perigos iminentes, também podem evocar momentos de prazer através de odores agradáveis, desencadeando memórias relacionadas a momentos de felicidade e alegria (SMEETS *et al.*, 2009).

O sistema olfatório é formado por estruturas periféricas e centrais, incluindo o sistema límbico. Em relação as estruturas periféricas, a mucosa olfatória se localiza na parte superior do septo nasal, corneto superior e médio. No neuroepitélio olfatório (NeO) presente nessa mucosa, encontram-se os neurônios receptor olfatório (NRO), glândulas de Bowman, células basais, células de suporte e a lâmina própria (OLIVEIRA, 2024).

O NRO é um neurônio bipolar composto pela vesícula olfatória e cílios sensoriais, sendo a estrutura que comunica a porção periférica com o bulbo olfatório – início da parte central da via olfatória (LIU *et al.*, 2023).

No compartimento central da olfação temos os bulbos olfatórios e o córtex olfatório, neste, há a área entorrinal e o núcleo cortical da amígdala que fazem parte também do sistema límbico. Por esse motivo, temos a memória olfativa que nos permite sentir novamente emoções de aversão ou prazer de acordo com odor que sentimos, assim como recordar situações apenas pela essência que somos expostos.

O estímulo olfatório se inicia quando as partículas odoríferas alcançam receptores olfatórios seja pela via ortonasal (trajeto antero-posterior) ou retronasal (via nasofaringe). Cada receptor é específico para um determinado padrão de molécula e são distribuídos de forma randômica em toda a extensão do NeO (SINDING, PUSCHMANN e HUMMEL, 2014). Apenas quando há uma concentração suficiente de moléculas odoríferas ligadas aos seus respectivos receptores, se inicia a ativação da cascata intracelular que culmina na síntese de AMP cíclico e resultará no impulso nervoso e ativação de toda a via (DOTY, 2001).

Comprometimentos em qualquer parte do sistema olfatório, pode resultar em diversas condições como redução do olfato (hiposmia), ausência de olfato (anosmia), alteração qualitativa do olfato (parosmia) e percepção de odores inexistentes (fantosmia) (LIU *et al.*, 2023).

Embora a anosmia e a hiposmia tenham ganhado destaque com a pandemia de COVID-19, esses sintomas são estudados há muito tempo e estão associados a várias doenças em diferentes especialidades, como neurologia, reumatologia, psiquiatria, dermatologia, infectologia e otorrinolaringologia.

É importante ressaltar que a queixa de perda de olfato, seja em maior ou menor grau, não reflete necessariamente na redução de sua habilidade em sentir cheiros. Assim como o inverso pode ocorrer, na qual pacientes sem queixas de hiposmia ou anosmia podem apresentar esses comprometimentos. Exemplos disso são, tabagistas, idosos, gestantes além de pessoas com doenças neurológicas ou doenças nasais crônicas (LANDIS *et al.*, 2003b).

## 2.2 ALTERAÇÕES DO OLFATO

As alterações no olfato afetam milhões de pessoas em todo o mundo, com uma prevalência estimada de cerca de 20% (AJMANI *et al.*, 2019; SMEETS *et al.*, 2009; CROY, NORDIN e HUMMEL, 2014; VENNEMANN, HUMMEL e BERGER, 2008). Essas disfunções olfatórias incluem tanto a redução parcial do olfato, conhecida como hiposmia, quanto a perda completa, chamada anosmia. A diminuição na capacidade de detectar odores pode ocorrer por meio de três mecanismos distintos: alteração na condução, neurossensorial ou central.

A perda de olfato do tipo condutivo ocorre quando há uma obstrução que impeça as moléculas odoríferas de alcançarem o neuroepitélio olfatório. Por outro lado, na redução do olfato de origem neurossensorial, não há uma interferência no alcance das moléculas, mas sim uma lesão nas estruturas periféricas da via olfatória, como o neuroepitélio olfatório ou o nervo olfatório. Por fim, nas perdas olfativas de natureza central, o dano ocorre nas estruturas centrais da via olfatória, incluindo o bulbo olfatório e a região cortical da olfação. É importante ressaltar que em casos de hiposmia ou anosmia, mais de um tipo de mecanismo pode estar envolvido (JONES e ROG, 1998).

Os distúrbios olfatórios interferem negativamente a vida do paciente em graus variados, devido sua influência tanto em fatores hedônicos quanto de alerta para agentes exógenos. Em pacientes com anosmia adquirida, até 70% dos casos evoluem com perda de prazer para comer ou beber acarretando em redução de apetite e problemas alimentares em alguns casos (SCHAFER, SCHRIEVER e CROY, 2021). O receio com a possibilidade de mal odor da roupa de uso pessoal, halitose ou demais odores corpóreos são preocupações frequentes para esse grupo de pacientes (MIWA *et al.*, 2001).

Quanto ao alerta para situações de perigo, além da maior dificuldade em detectar alimentos estragados (CROY *et al.*, 2012), há o aumento do risco de acidentes domésticos como não sentir cheiro de fumaça ao esquecer algo cozinhando, não detectar vazamento de gás ou detectar algo pegando fogo, sendo a incidência de exposição a circunstâncias de risco aumentada progressivamente de acordo com o avançar dos graus de perda do olfato (PENGE *et al.*, 2014). Desse modo, somando as consequências da perda de olfato, a queixa de redução da qualidade de vida é observada em diversos estudos relacionados ao tema (SCHAFER, SCHRIEVER e CROY, 2021)

### 2.2.1 Tabagismo

O hábito do tabagismo tem demonstrado uma tendência de queda ao longo dos anos (DAI, GAKIDOU e LOPEZ, 2022). No entanto, sua prevalência ainda permanece elevada. Segundo a Organização Mundial da Saúde e a Organização Pan-Americana da Saúde, existem mais de 1 bilhão de tabagistas em todo o mundo. No Brasil, de acordo com o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis de 2021 do Ministério da Saúde, cerca de 9% da população com dezoito anos ou mais são fumantes, com uma proporção maior entre os homens do que entre as mulheres (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

Seu hábito está relacionado a doenças pulmonares, neoplásicas, cardiovasculares e dos demais sistemas (HONE *et al.*, 2020), entre eles, disfunções da via aérea superior, como a redução do olfato (FRYE, SCHWARTZ e DOTY, 1990). Embora alguns estudos na literatura não tenham encontrado associação significativa, a maioria evidencia piora do olfato em fumantes, além da relação dose e dependência para a redução do olfato e possibilidade de melhora do quadro com o fim do hábito (DINC *et al.*, 2020). Uma metanálise publicada em 2017 reforçou a influência do tabagismo na disfunção olfatória e sua reversibilidade após a interrupção do hábito (AJMANI *et al.*, 2019).

Em relação a essas alterações teciduais, é possível observar melhorias na hiposmia após a interrupção do tabagismo. A metaplasia escamosa diminui significativamente em seis meses para aqueles que deixam de fumar, enquanto o alto turnover celular no epitélio olfatório pode permitir a recuperação da arquitetura e função do neuroepitélio. Quanto a participação de estruturas centrais, verificou-se que o córtex cerebral do giro olfatório e o bulbo olfatório de fumantes apresentam um volume menor do que os não fumantes (FRITZ *et al.*, 2014). No entanto, apesar dessas descobertas, algumas questões sobre a percepção olfativa nesse grupo de

pacientes permanecem sem resposta, como a recuperação da função olfativa após fim do tabagismo e a falta de correlação entre as mudanças nas estruturas centrais analisadas e a percepção olfativa, sendo observada apenas a associação entre o hábito de fumar e as alterações estruturais (LARSSON e BACKMAN, 1997).

Recentemente, houve uma popularização do uso do cigarro eletrônico, também conhecido como vape. Ao contrário dos cigarros tradicionais, que queimam o conteúdo para liberar nicotina, os cigarros eletrônicos distribuem a substância por meio de aerossóis (DRUMMOND e UPSON, 2014; WILSON *et al.*, 2022). Nesses aerossóis além da nicotina, é possível encontrar propilenoglicol e componentes orgânicos voláteis os quais são prejudiciais para a olfação (GENTER e DOTY, 2019; DRUMMOND e UPSON, 2014).

Há uma escassez de pesquisas na literatura sobre o efeito do vape no limiar olfativo. Um estudo publicado em 2020 comparou a função olfativa em fumantes de cigarros convencionais, fumantes de cigarros eletrônicos e não fumantes. O grupo com melhor desempenho foi o de não fumantes, seguido pelos fumantes de cigarros eletrônicos e, por último, os de cigarros convencionais (MAJCHRZAK, EZZO e KIUMARSI, 2020).

### 2.2.2 Doenças nasais

As doenças nasais podem resultar em disfunção olfatória, principalmente devido a mecanismos condutivos. Entre as afecções nasais mais comuns associadas à hiposmia estão a rinosinusite crônica (RSC) com polipose nasal e a rinite, sendo um sintoma presente em cerca de 20% dos pacientes com rinite alérgica (KATTI, RUPA e JEYASEELAN, 2022).

Entre os diferentes tipos de rinite, a rinite alérgica tende a afetar o olfato de forma mais significativa do que a rinite não-alérgica. Em comparação entre rinite alérgica perene e intermitente, os pacientes com rinite intermitente durante crises alérgicas tendem a apresentar mais queixas relacionadas ao olfato do que aqueles com rinite perene (KATTI, RUPA e JEYASEELAN, 2022; SIMOLA e MALMBERG, 1998).

No que tange à rinosinusite crônica, a prevalência de hiposmia em pacientes com RSC sem polipose nasal é de aproximadamente 17%, enquanto que em casos de RSC com polipose nasal, a prevalência da queixa sobe para 90%. A redução do olfato em RSC com polipose nasal ocorre devido ao componente condutivo causado pelos pólipos na cavidade nasal e ao componente neurossensorial decorrente da presença

de mediadores neurotóxicos no neuroepitélio olfatório gerados pela eosinofilia (APTER *et al.*, 1995; LITVACK *et al.*, 2008; ALT *et al.*, 2014).

### 2.2.3 Doenças neurológicas

Distúrbios do olfato estão associados a diversos distúrbios neurológicos, como a doença de Parkinson (DP), demência por Corpos de Lewy (DCL), doença de Alzheimer (DA) e transtorno comportamental do sono REM. Na DP, um importante sintoma não motor é a disfunção olfatória, cuja prevalência varia consideravelmente na literatura, mas é consistentemente alta, muitas vezes ultrapassando 90% (DOTY, 2012). Antes do aparecimento dos sintomas motores característicos, como bradicinesia, tremor e rigidez muscular, há um estágio pré-motor durante o qual a redução do olfato pode ser um dos primeiros sinais, precedendo os sintomas musculoesqueléticos em até cinco anos.

Embora a maioria dos pacientes com DP não se queixe de hiposmia, seu desempenho olfativo é frequentemente comprometido. Aqueles com DP e função olfativa preservada tendem a exibir sintomas clínicos menos pronunciados e menor comprometimento cognitivo (BOHNEN *et al.*, 2010; HE *et al.*, 2020; LEE, 2015).

Em pacientes com DP, não foram observadas alterações nas vias olfatórias periféricas. No entanto, há um controverso achado sobre a redução do volume do bulbo olfatório na porção central, com resultados não consistentes entre os estudos. Além disso, foi observado um aumento gradual na deposição de corpos de Lewy, correlacionado com disfunção olfatória (WILSON *et al.*, 2011).

Outra doença neurodegenerativa importante é a DA, principal causa de demência, com impacto significativo na vida do paciente e de seus familiares (SORIA-LOPEZ, GONZALEZ e LEGER, 2019). O quadro clínico é marcado por uma deterioração progressiva das funções cognitivas, iniciando com redução da memória, avançando para alterações de fala, agitação e, em uma forma grave, deficiência motora (KHAN, BARVE e KUMAR, 2020). A fisiopatologia da DA envolve a morte neuronal com depósito de placas beta amilóide, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e formação de novelos neurofibrilares no parênquima cerebral em regiões como córtex cerebral, hipocampo e o córtex entorrinal (SORIA-LOPEZ, GONZALEZ e LEGER, 2019; DAN *et al.*, 2021).

O córtex entorrinal, responsável pela memória olfativa e processamento olfativo central, é afetado precocemente na DA (ALAFUZOFF *et al.*, 2008; BRAAK *et al.*, 2006; LI *et al.*, 2017). Assim como na DP, a hiposmia pode ser um marcador precoce da DA, estando presente em mais de 80% dos pacientes na fase inicial e sendo sugerida

como um indicador potencial de risco para rápida deterioração cognitiva (ROBERTS, 2016).

Assim como a DP e DA, uma importante doença neurodegenerativa é a demência por Corpos de Lewy, sendo considerada a segunda causa mais comum de demência. Os corpos de Lewy estão presentes ao longo do córtex cerebral, diferentemente da DP, onde predominam na substância negra do tronco encefálico (GOMPERTS, 2016). O diagnóstico diferencial entre DCL e demência da DP baseia-se na sequência de aparecimento dos sintomas motores e neurocognitivos. Na DCL, a demência precede em até dois anos os sintomas motores ou ocorre concomitantemente a eles, enquanto na demência da DP, o comprometimento cognitivo surge um ano ou mais após os sintomas motores (JELLINGER, 2018).

Na demência por corpos de Lewy, o paciente pode apresentar um quadro amplo envolvendo comprometimento tanto cognitivo quanto psiquiátrico e físico, cursando com flutuações cognitivas, comprometimento cognitivo não amnésico, transtorno comportamental do sono REM, depressão, alucinações visuais, parkinsonismo, constipação, hipotensão ortostática e hiposmia (DONAGHY e MCKEITH, 2014). A disfunção olfatória nesses pacientes é significativamente mais pronunciada do que em pacientes com a demência da doença de Parkinson, o que leva a ser um potencial marcador para a diferenciação entre os dois quadros (FOGUEM, LEMDANI e HUART, 2020).

#### 2.2.4 Trauma

O traumatismo cranioencefálico (TCE) pode ser classificado em leve, moderado e grave. Em decorrência da gravidade, os pacientes podem apresentar uma ampla gama de sintomas, que vão desde a ausência de disfunções até déficits permanentes, sejam eles cognitivo, sensorial ou motor. As causas mais frequentes de TCE incluem os acidentes automobilísticos, seguidos de quedas domésticas (GAUTSCHI *et al.*, 2013; HOWELL, COSTANZO e REITER, 2018).

A disfunção olfatória é uma das sequelas sensoriais após TCE. É um tema estudado de longa data, com citações de pesquisas realizadas desde meados de 1870 (SUMNER, 1964). Hoje, o trauma cranioencefálico é reconhecido como a terceira causa mais comum de perda olfatória, seja ela parcial ou total (KUO e SHU, 2015). Estima-se que até 16% dos pacientes com TCE leve possam cursar com anosmia, já para o trauma moderado e severo a prevalência aproximada é de 19% e 30% respectivamente (HOWELL, COSTANZO e REITER, 2018).

A fisiopatologia desse quadro pode ocorrer por rompimento das fibras olfatórias na placa cribiforme, obstrução nasal mecânica e o trauma de estruturas centrais, sendo o comprometimento das fibras olfatórias a causa mais comum (KERN *et al.*, 2000).

Em estudos de imagem, foi observado que as estruturas neurológicas centrais acometidas foram bulbo olfatório, lobo temporal e lobo frontal na região frontobasal (DE GUISE *et al.*, 2015; LOTSCH *et al.*, 2016; YOUSEM *et al.*, 1996; PROSKYNITOPOULOS, STIPPLER e KASPER, 2016). As lesões frontobasais podem aumentar o risco de alteração comportamental e déficit cognitivo associado (OSBORNE-CROWLEY e MCDONALD, 2016).

Diversos tratamentos foram propostos para restaurar o olfato, incluindo corticosteroides, vitamina E e *ginkgo biloba*, mas evidências sólidas sobre a melhor abordagem terapêutica ainda são escassas (ELOVIC e ZAFONTE, 2001; FUJII *et al.*, 2002; JIANG *et al.*, 2010b).

O prognóstico para a recuperação do olfato após TCE é geralmente reservado, sobretudo em casos de perda olfatória mais grave (KUO e SHU, 2015). Entre 20% e 35% dos pacientes podem apresentar melhora, principalmente durante o primeiro ano após o trauma. Além da gravidade da disfunção olfatória, fatores como idade e tipo de lesão influenciam na probabilidade de recuperação, com maior chance de melhora quando a lesão afeta apenas a mucosa (HOWELL, COSTANZO e REITER, 2018; DRUMMOND, DOUGLAS e OLVER, 2018; LONDON *et al.*, 2008).

#### 2.2.5 Presbiosmia

A presbiosmia, redução do olfato decorrente da idade, é de grande prevalência em idosos. Estima-se que 17% dos indivíduos entre sessenta e setenta anos possuam essa condição, com tendência de aumento da prevalência à medida que a idade avança. Em pacientes acima de oitenta anos, esse número pode alcançar até 62% (MURPHY *et al.*, 2002).

Até o momento, pesquisas com o objetivo de compreender a presbiosmia não conseguiram elucidar o mecanismo como um todo. Uma série de mudanças é consideradas para explicar esse quadro, incluindo alterações no neuroepitélio, receptores olfativos, bulbo olfatório, córtex olfativo, além de mudanças físico-químicas, como no muco nasal (DOTY, 2014).

Sabe-se que o epitélio olfatório em idosos apresenta uma substituição de receptores olfativos por epitélio respiratório, redução da espessura da mucosa e uma diminuição do número de forames patentes na placa cribiforme em comparação com

indivíduos jovens. Assim, acredita-se que, a nível molecular, os receptores olfatórios se tornem menos eficazes na ligação com moléculas odoríferas, mantendo predominantemente ligações moleculares com receptores olfatórios não seletivos (AMOORE, 1964).

Em avaliações histológicas post-mortem do bulbo olfatório foi observada atrofia dos glomérulos olfatórios e redução de células mitrais em idosos (SMITH, 1942). Essas alterações contribuem para a redução do processamento olfativo central. Em estudos in vivo com uso da morfometria por voxel, foram observadas correlações entre redução do olfato e redução do volume do córtex perirrinal, entorrinal e amígdala (SEGURA *et al.*, 2013).

Associada a mudanças estruturais, é esperado uma redução da hidratação na população geriátrica, na qual acredita-se que possa ocorrer um decréscimo de até 7% no volume de água corpórea. Esse quadro resulta em maior ressecamento das mucosas, piora da do *clearance mucociliar* e aumento da viscosidade do muco. Essas mudanças nas propriedades do muco nasal contribuem para a redução do desempenho olfativo, dificultando a passagem e ligação de moléculas aos receptores olfativos (KOOPMANN, 1989; RAWSON, 2006).

#### 2.2.6 Disfunção olfatória pós-infecciosa

A hiposmia ou a anosmia, no início da pandemia de COVID-19, foram um dos principais sintomas iniciais da doença, esse fato trouxe a atenção da população para os distúrbios olfatórios. No entanto, a perda olfatória pós-infecciosa já era objeto de estudo há décadas (HENKIN, LARSON e POWELL, 1975), cujos agentes etiológicos identificados previamente à pandemia são rinovírus, parainfluenza, coronavírus, adenovírus, influenza e Epstein-Barr (TIAN *et al.*, 2021; SUZUKI *et al.*, 2007; WANG, KWON e JANG, 2007; KONSTANTINIDIS *et al.*, 2006; SUGIURA *et al.*, 1998).

As alterações olfativas podem se manifestar de forma isolada ou acompanhadas de outros sintomas, como a percepção de cheiros ausentes ou a distorção do odor, denominadas respectivamente fantosmia e parosmia. Além disso, a intensidade dos sintomas pode variar de uma leve perda a uma perda severa. Quanto à duração, pode ser autolimitada, persistindo apenas durante o quadro agudo, ou prolongada, com a maioria dos pacientes apresentando recuperação olfatória em até um ano, ou até mesmo permanente (LEE *et al.*, 2014).

A hiposmia ou anosmia pode ser de caráter condutivo devido ao edema de mucosa nasal associado a secreção, nesse caso a recuperação do olfato pós quadro agudo é completa e rápida. Todavia, a disfunção olfatória também pode se iniciar à

custa de lesões neuronais, o que, em alguns casos, há a possibilidade de resultar em queixas crônicas (SEIDEN, 2004).

Em relação às pesquisas sobre a lesão neuronal induzida por vírus, ainda existem lacunas a serem elucidadas. Estudos com análises morfológicas observaram uma redução na quantidade de cílios dos receptores olfatórios e uma diminuição nas vesículas olfatórias, sendo essa alteração mais acentuada em pacientes com anosmia em comparação com hiposmia pós-viral (MORAN *et al.*, 1992; JAFEK *et al.*, 1990). No entanto, outros estudos não encontraram correlações entre o estado do neuroepitélio e o desempenho olfatório dos pacientes com hiposmia pós-infecciosa (NAKAMURA *et al.*, 1990).

Em estudos com pacientes infectados por SARS-CoV-2, uma alta carga viral é encontrada na fossa nasal. A estrutura do vírus, com sua proteína *spike*, se liga ao receptor da enzima conversora da angiotensina II (ACE2). Na fossa nasal, há a expressão da ACE2 no epitélio olfatório, estando presente nas células sustentaculares, células de Bowman, células tronco e ausente nos neurônios olfatórios. Assim, acredita-se que o mecanismo da COVID-19 não seja diretamente por dano neuronal, mas sim por mecanismos que afetam indiretamente o funcionamento do nervo. Essa hipótese consegue explicar a rápida recuperação do olfato após quadro agudo, já excluindo fatores condutivos, uma vez que o restabelecimento das células de sustentação ocorre de forma mais rápida do que tecidos do sistema nervoso. Porém, isso não responde aos casos de pacientes com disfunção olfatória prolongada ou permanente. Para esses casos, o dano epitelial olfativo provavelmente é causado pela resposta inflamatória, resultando em morte celular. Outras hipóteses levantadas incluem inflamação do bulbo olfatório pelo vírus SARS-CoV-2, o qual alcança a estrutura através do nervo olfatório, alterações na expressão genética dos neurônios olfatórios maduros e à liberação de citocinas (AVILA *et al.*, 2018).

Até o presente momento, ainda há lacunas para compreender o mecanismo fisiopatológico da disfunção olfatória pós-infecciosa. Acredita-se que ocorram variações de eventos lesivos de acordo com vírus, sendo as lesões diretas pelos vírus, alterações na regeneração tecidual e ações de citocinas inflamatórias as mais comuns (LEE *et al.*, 2021).

### 2.3 TESTES OLFATÓRIOS

Os testes psicofísicos são essenciais tanto para diagnóstico quanto acompanhamento e mensuração da evolução do tratamento do olfato (FORNAZIERI *et al.*, 2015). O uso de ferramentas de avaliação validadas permite reduzir a

subjetividade do acompanhamento, que, em se tratando de olfato pode ter resultados discrepantes do referido pelo paciente com seu real desempenho (LECHIEN *et al.*, 2020; LANDIS *et al.*, 2003b)

Atualmente, existem diversos testes desenvolvidos, seja para avaliação do limiar, discriminação, indentificação e memória olfatória. Cada ferramenta desenvolvida busca um propósito de contribuição, seja com foco em redução de custo, redução de tempo, ou no detalhamento na avaliação. A escolha do teste, caso seja possível para a realidade do médico e da população, deve ser individualizada, ou seja, de acordo com o que se necessita para o momento. A título de exemplo, uma triagem na avaliação olfatória pode ser baseada em exames mais rápidos e baratos, diferente para casos que estão em uma investigação com maior detalhamento.

No atual cenário, os três principais testes são UPSIT<sup>®</sup>, CCCRC e *Sniffin' Sticks* – todos já validados para a população adulta brasileira (FORNAZIERI *et al.*, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2016a; ANITELI *et al.*, 2021). Todavia, existem diversos fatores que dificultam a popularização na prática clínica como o preço, logística do exame, avaliação em crianças, adaptação às doenças infectocontagiosas. Em resposta a esses desafios, ferramentas são desenvolvidas em todo o mundo, visando aprimorar diferentes aspectos do método de investigação.

Uma das soluções que diversos estudos buscam propor é o desenvolvimento de um teste de rápida aplicação, como o teste *Snap & Sniff, 8-Odorant Barcelona Olfactory Test* (BOT-8), *Odor Stick Identification Test for the Japanese* (OSIT-J), *Brief Smell Identification Test* (B-SIT) (DOTY *et al.* 1984b; DOTY *et al.*, 2019; SAITO *et al.*, 2006; DOTY, MARCUS e LEE, 1996; ROJAS-LECHUGA *et al.*, 2022). Porém, esses não são validados no Brasil. A validação em território nacional é de grande relevância, uma vez que os aspectos culturais influenciam a identificação das essências de acordo com sua prevalência no cotidiano da população (SHU *et al.*, 2007; DOTY, MARCUS e LEE, 1996). Sendo assim, um teste quando desenvolvido em outro país, pode ser necessário passar por adaptações para ser aplicado em outra nação.

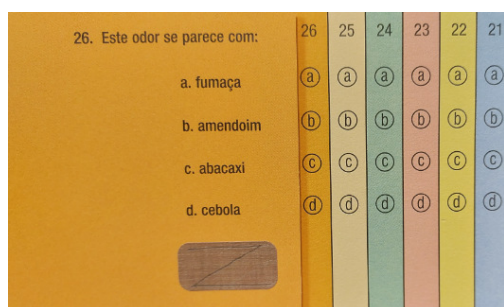
Quanto aos testes validados em nosso país, embora todos apresentem excelente qualidade, a barreira logística do tempo necessário para avaliação e, em alguns casos, a questão financeira ainda são desafios a serem superados. A seguir serão detalhadas as características de cada um dos três testes seguido da tabela com as informações resumidas (Tabela 1).

### 2.3.1 Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®)

Desenvolvido em meados de 1980 nos Estados Unidos, adaptado e traduzido para o Brasil em 2013 (FORNAZIERI *et al.*, 2013), o teste é considerado um dos padrões-ouro na literatura, sendo amplamente aplicado no mundo com uma estimativa de meio milhão de pessoas submetidas ao UPSIT® desde sua criação até 2007. Foi traduzido e adaptado para diversas nações, incluindo Reino Unido, Japão, Holanda, França, Alemanha, Coreia do Sul, Brasil, Espanha, China, Turquia e Arábia Saudita (ALSALEH *et al.*, 2024; DOTY, 2007; MUIRHEAD, BENJAMIN e SALEH, 2013; JIANG, *et al.*, 2010a; ALTUNDAG *et al.*, 2015). Para a época desenvolvida, a possibilidade de ser realizado pelo próprio paciente e sua confiabilidade foram grandes diferenciais que contribuíram para a sua popularidade (DOTY, 2007).

O UPSIT® consiste em quatro cartelas, cada uma contendo 10 fragrâncias. As essências são contidas em microcápsulas plásticas localizadas no canto inferior esquerdo de cada página, em uma tira marrom. Durante a avaliação, o odor é liberado ao riscar a tira com a ponta de um lápis (Figura 1). O paciente, então, sente a essência e assinala o cartão-resposta, que apresenta quatro alternativas para cada odor. Trata-se de um teste de escolha forçada, o que implica que, mesmo se incerto sobre a resposta, é necessário assinalar uma alternativa. Esse método, através de análise estatística de resultados improváveis, permitiu a detecção de pacientes simuladores (DOTY *et al.*, 1984a; JIANG *et al.*, 2010a). Ao final do exame, o paciente pode ser classificado em normosmia, microsmia (leve, moderada e grave) e anosmia (DOTY *et al.*, 1984a). Seu tempo estimado de aplicação é descrito em 10 a 15 minutos (DOTY, MARCUS e LEE, 1996).

**Figura 1** - Página do teste olfatório UPSIT®



UPSIT®: Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia

**Fonte:** O próprio autor.

### 2.3.2 Teste do *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center*

O CCCRC foi desenvolvido nos Estados Unidos (CAIN *et al.*, 1983) e recentemente validado no Brasil (FENOLIO *et al.*, 2022). O teste é composto por 2 etapas distintas. A primeira parte é realizada através do teste de limiar de butanol, que contém 8 frascos com diferentes concentrações, variando de 0% até 4%. Na sequência, é realizada a avaliação de 8 essências – café em pó, canela em pó, pó de talco (pó infantil Johnson & Johnson®), paçooca (Paçoquita®), chocolate em pó (Nescau®), sabonete neutro (Palmolive®), naftalina e mentol (Vick VapoRub®) para identificação dos odores e teste trigeminal. Atualmente, é fabricado e comercializado no Brasil com o nome comercial Medsmell® teste olfatório (Figura 2).

Entre as vantagens do CCCRC está a possibilidade de ser reutilizado em um intervalo de 90 dias, o que reduz o custo de aplicação, além da avaliação da identificação e do limiar olfatório. Quanto à sua desvantagem, apresenta o tempo estimado de aplicação varia de 15 a 21 minutos, além de não ser possível a auto avaliação. (FENOLIO *et al.*, 2022; KOBAYASHI *et al.*, 2007).

**Figura 2** - Medsmell (CCCRC adaptado ao Brasil)



CCCRC: Teste do Connecticut Chemosensory Clinical Research Center

**Fonte:** O próprio autor.

### 2.3.3 Sniffin' Sticks

Desenvolvido na Europa e validado no Brasil, com adaptações para atender tanto a população adulta quanto pediátrica brasileira (BASTOS *et al.*, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2016b), o *Sniffin' Sticks* é um grande protagonista na avaliação olfatória. Outros países como Itália, Grécia, Holanda, Austrália, Sri Lanka e Taiwan também validaram o teste (YUAN *et al.*, 2010; MACKAY-SIM *et al.*, 2004; KONSTANTINIDIS *et al.*, 2008; BOESVELDT *et al.*, 2008; EIBENSTEIN *et al.*, 2005). Na população brasileira a sua sensibilidade foi de 78% e especificidade 88%.

O *Sniffin' Sticks* (Figura 3) é composto por três partes: avaliação de limiar, discriminação e identificação do odor. Entre cada parte do teste, é recomendado um intervalo de 3 a 5 minutos. A avaliação do limiar é realizada através da avaliação de até 16 diluições, cada uma com 2 canetas como distratores. A caneta número 16

contém a menor concentração e a caneta com número 1 a maior concentração do odorante. Durante essa fase, o paciente tem que estar com os olhos cobertos e o acerto da caneta com menor concentração constitui a pontuação do teste.

Seguindo para a segunda etapa, o teste de discriminação, há também 16 níveis de avaliação. Cada nível é executado com 3 canetas, sendo duas delas com o mesmo odor e uma com odor diferente. Por fim, o teste de identificação é composto por 16 canetas com odores diferentes. Nessa fase da avaliação o paciente deve estar sem o tapa-olhos. Ao sentir a essência, ele deve ler as 4 alternativas e realizar uma escolha forçada. O resultado do teste é o somatório dos três resultados, e caso seja menor ou igual a 16,5 o paciente é classificado com anosmia; se maior que 30,5 normosmia e entre 30,5 e 16,5 hiposmia (RIBEIRO *et al.*, 2016a).

Seu tempo médio de aplicação é de 20 a 30 minutos (BEUTLER *et al.*, 2022; HUMMEL *et al.*, 2001) e, por esse motivo, desenvolveram-se adaptações no modo de aplicação do teste, a fim de reduzir o tempo de aplicação (HUMMEL *et al.*, 2001).

**Figura 3** - Kit do teste olfatório *Sniffin' Sticks*



Fonte: RUMEAU; NGUYEN e JANKOWSKI 2016.

**Tabela 1.** Resumo dos testes olfatórios validados no Brasil

Teste olfatório	Comercializado no país?	Tipo de teste	Tempo de aplicação (min)	Autoavaliação	Preço
UPSIT <sup>®</sup>	Sim	Identificação	10-15	Sim	R\$300,00
CCCRC <sup>®</sup>	Sim	Limiar Identificação	15-21	Não	R\$258,60
Sniffin' Sticks	Não	Identificação Limiar discriminação	20-30	Não	-

\* Preço: valores do dia 10 de julho de 2024. Preços sujeitos a mudança de acordo com a variação de mercado.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar a validação do teste olfatório Olfato-UP na população brasileira acima de 18 anos.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar índice de acerto mínimo de 75% das essências utilizadas em voluntários sem queixas olfatórias;

Avaliar sensibilidade, especificidade e acurácia do teste olfatório Olfato-UP;

Definir normatização do teste olfatório Olfato-UP;

Avaliar tempo de aplicação do teste olfatório Olfato-UP;

Avaliar reprodutibilidade do teste olfatório Olfato-UP.

### **4 MATERIAL E MÉTODOS**

Estudo de validação do teste olfatório Olfato-UP em adultos aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, parecer número 5.595.578. Todos os participantes, previamente a sua participação, receberam o termo de consentimento livre e esclarecido com as informações do estudo, riscos e benefícios. Todos os participantes foram recrutados no ambulatório de otorrinolaringologia da Universidade Estadual de Londrina e clínica de otorrinolaringologia Audioclínica, sob autorização do responsável técnico da clínica privada.

#### **4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

##### **4.1.1 Critérios de inclusão**

Fase 1 – Voluntários sem queixas olfatórias, com 18 anos ou mais e ensino médio completo.

Fase 2 – Voluntários com e sem queixas olfatórias, com 18 anos ou mais e ensino médio completo.

Fase 3 – Voluntários que participaram da fase 1, foram selecionados aleatoriamente para reteste.

##### **4.1.2 Critérios de exclusão**

Fase 1- História atual ou pregressa de doença neurodegenerativa, trauma cranioencefálico, epilepsia, acidente vascular cerebral, tumores cerebrais, queixas nasossinusais nas últimas duas semanas, tabagismo, rinosinusite crônica, hanseníase.

Fase 2 – Sem critérios de exclusão.

Fase 3 – Participantes que apresentaram qualquer critério de exclusão da fase 1 no intervalo entre as avaliações.

## 4.2 FASES DO ESTUDO

### 4.2.1 Fase 1 – Confirmação do índice de reconhecimento para as essências utilizadas

O objetivo da fase 1 é confirmar a familiaridade da população em relação aos componentes odoríferos utilizados. Para isso, foi empregado o critério utilizado no desenvolvimento do teste olfatório Sniffin' Sticks, cujo valor mínimo necessário de acertos foi de 75% para confirmar a familiaridade. Assim, aplicado o teste Olfato-UP e verificado o índice aconselhável de 75% ou mais de acertos para cada item (HUMMEL *et al.*, 1997). Participaram dessa fase 175 voluntários com idade entre 18 e 87 anos, sem queixas olfatórias. Foram divididos em seis grupos divididos por sexo e faixa etária: 18 até 40 anos, 41 até 60 anos e 61 anos ou mais.

### 4.2.2 Fase 2 – Desenvolvimento de dados normativos

Participaram dessa fase 196 voluntários (116 mulheres e 80 homens) com e sem perda de olfato diagnosticados com o UPSIT<sup>®</sup> e Olfato-UP. Objetivo da fase 2 foi avaliar a sensibilidade, especificidade e acurácia do teste Olfato-UP.

### 4.2.3 Fase 3 – Confiabilidade do teste

Trinta e dois voluntários da primeira fase foram escolhidos aleatoriamente para o reteste em um intervalo no mínimo de duas semanas com objetivo de avaliar a concordância entre os resultados tanto do teste quanto do tempo de exame.

## 4.3 TESTE OLFATÓRIOS

Para avaliação da função olfatória foram utilizados no trabalho o UPSIT<sup>®</sup> e o Olfato-UP.

#### 4.3.1 Olfato-UP

Com o objetivo de melhorar a acessibilidade do teste olfatório, o Grupo de Excelência Médica desenvolveu o teste Olfato-UP. Para atingir esse fim, o teste foi projetado para ser reutilizável, autoaplicável, de fácil compreensão e de aplicação rápida.

O teste consiste em doze frascos âmbar de 5mL, cada um contendo um algodão embebido em 0,5mL de óleo volátil proveniente da ATR Essências (São Bernardo do Campo- SP, Brasil). Cada frasco possui uma fragrância específica, que inclui limão, rosa, eucalipto, cravo, alecrim, tutti-frutti, bolo de baunilha, café, madeira, perfume, hortelã e chocolate (Figura 4).

As escolhas dos odores foram baseadas no estudo de Dimmick e nos odores primários da teoria estereoquímica (AMOORE, JOHNSTON JR. e RUBIN, 1964; DIMMICK, 1922) com objetivo de contemplar as categorias assim propostas pelos respectivos trabalhos. Além disso, foi considerado como critério de seleção a presença das essências no cotidiano da população brasileira a fim de utilizar odoríferos familiares para os pacientes.

Em relação as substâncias utilizadas nos testes olfatórios e o modo de transportá-las, existem diversas possibilidades e meios, sejam as essências contidas em microcápsulas plásticas como o UPSIT, ou o produto em si como alimentos ou artigos de limpeza (CAIN *et al.*, 1988; DOTY, SHAMAN e DANN, 1984). Para o Olfato-UP, foi optado por utilizar óleo volátil em frascos por ser um componente com maior durabilidade no potencial olfativo comparado com o produto ou alimento em si, fácil transporte e de baixa exigência tecnológica para alocar a essência, assim, consequentemente com menor custo final.

O cartão-resposta apresenta tanto as alternativas escritas quanto os desenhos correspondentes, visando aumentar a acessibilidade para a população não alfabetizada.

Para a avaliação, um frasco é aberto por vez, e o paciente não deve encostá-lo na narina, mantendo uma distância de até 1cm da abertura do frasco (Figura 5). Após sentir o cheiro, o paciente marca a alternativa que melhor corresponde à sua percepção. Semelhante ao UPSIT<sup>®</sup>, este teste é de múltipla escolha forçada, ou seja, mesmo que o paciente não saiba a resposta correta, deverá marcar alguma alternativa.

O Olfato-Up também tem a possibilidade de ser autoaplicável. Entre os itens que compõe o teste, há o gabarito para ser utilizado pós exame na conferência das

respostas. A dinâmica do teste para a autoadministração é a mesma da realizada por um avaliador.

A validade da matéria prima utilizada na confecção do teste é de 24 meses desde que preservado em temperatura entre 15 a 30°C e protegida de luz solar. Devido à ausência de estudos quanto as propriedades de potência olfativa do óleo volátil em frasco aberto e fechado, optado por definir validade em 6 meses a fim de manter margem de segurança de 18 meses entre o proposto pelo fornecedor e o teste.

**Figura 4** – Teste olfatório Olfato-UP



**Fonte:** O próprio autor.

**Figura 5** – Paciente realizando o autoteste da função olfatória com o Olfato-UP



**Fonte:** O próprio autor.

#### 4.3.2 Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia

O UPSIT<sup>®</sup> é composto por 40 odores distribuídos em 4 livretos. O paciente é orientado a riscar a faixa marrom no papel onde está impregnado o odor. O paciente deve indicar entre 4 alternativas o odor sentido. Ao final, é somada a pontuação de acertos. A classificação dos pacientes, realizada através do UPSIT, em normosmia, microsmia (leve, moderada, severa) e anosmia foi baseada na tabela padrão do exame, não havendo adaptação (DOTY *et al.*, 1984a; FORNAZIERI *et al.*, 2015) (Tabela 2).

**Tabela 2** – Classificação da função olfatória pelo University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT<sup>®</sup>)

	<b>Mulheres</b>	<b>Homens</b>
<b>Normosmia</b>	35 – 40	32 – 40
<b>Microsmia leve</b>	31 – 34	28 – 31
<b>Microsmia moderada</b>	26 – 30	24 – 27
<b>Microsmia severa</b>	19 – 25	17 – 23
<b>Anosmia</b>	< 18	< 16

**Fonte:** Fornazieri, 2015.

#### 4.4 AMBIENTE, PROTOCOLO DE APLICAÇÃO E DIVULGAÇÃO DE RESULTADO

Os pacientes foram avaliados em ambiente com uso de produtos de limpeza neutro, tanto os examinadores quanto o ambiente utilizado para a aplicação dos testes não estavam em uso de perfumes ou essências. A coleta dos dados foi realizada por uma equipe de quatro integrantes, todos treinados para a aplicação de ambos os testes com foco na padronização da qualidade de aplicação dos exames.

Na segunda fase do estudo a ordem de aplicação dos testes Olfato-UP e UPSIT<sup>®</sup> foi randomizada e na avaliação da reprodutibilidade do Olfato-UP. Todos os pacientes souberam de seus resultados apenas após o reteste.

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises descritivas para os dados quantitativos que apresentaram distribuição normal foram realizadas, apresentado as médias acompanhadas dos respectivos desvios padrão ( $\pm$ DP). Os dados quantitativos sem distribuição normal, foram expressos através das medianas e intervalo interquartil IIQ (25% – 75%).

Os pressupostos da distribuição normal em cada grupo e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foram avaliados respectivamente, com o teste de Shapiro-

Wilk e com o teste de Levene. As variáveis qualitativas foram apresentadas através de suas frequências e porcentagens.

Para a comparação do escore do Olfato-UP entre os grupos de pacientes classificados com normosmia, hiposmia (leve, modera e grave) e anosmia de acordo com o teste UPSIT<sup>®</sup>, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido do Teste de Dunn. A curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi utilizada para realizar a análise gráfica da sensibilidade e especificidade e determinar o ponto de corte com a maior sensibilidade e especificidade do escore do teste Olfato-UP.

A concordância entre o teste e reteste do escore do Olfato-UP foi avaliada com a estatística do coeficiente de correlação intraclassa (CCI) e as diretrizes para a interpretação do ICC foram consideradas: <0,40 Pequena concordância, 0,41 - 0,60 concordância regular, 0,61 - 0,75 boa concordância, >0,75 excelente concordância (MOTTA, 2009). Para elevar a robustez da avaliação de reprodutibilidade do Olfato-UP realizado associado ao CCI a avaliação do coeficiente de correlação de Pearson e teste de Bland-Altman. Na análise do tempo de teste e reteste realizado o teste T de Student.

Foi considerada uma probabilidade de erro do tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05 em todas as análises inferenciais. As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram executadas com os softwares SPSS versão 22 (Armonk-NY, Estados Unidos) e GraphPad versão 8 (Boston-MA, Estados Unidos).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### VALIDATION OF THE OLFATO-UP OLFACTORY TEST IN THE BRAZILIAN POPULATION

**Authors:** Denis Massatsugu Ueda<sup>1</sup>, João Vitor Bazzo Chiesa<sup>1</sup>, Leonardo Honório de Souza<sup>1</sup>, Natália Medeiros Dias Lopes<sup>1</sup>, Marco Aurélio Fornazieri<sup>1,2</sup>

#### **Affiliations**

1 Department of Clinical Surgery, Londrina State University (UEL), Londrina, PR, Brazil (86038-350)

2 Department of Medicine, Pontifical Catholic University of Paraná (80215-901)

#### **Conflicts of Interest**

Doctor Marco Aurélio Fornazieri is the developer of the Olfato-Up olfactory test, founder, and coordinator of the Medical Excellence Group (GEM). GEM is a non-profit association holding the rights to the Olfato-UP test. Other members have no conflicts of interest.

#### **ABSTRACT**

**Objective:** To validate the Olfato-UP test in adults and elderly individuals from the Brazilian population. **Methods:** The study was conducted in three stages. The first phase evaluated the population's familiarity with the chosen scents. The second phase assessed the performance of the Olfato-UP test, including sensitivity, specificity, accuracy, and cut-off determination. The third phase evaluated the test's reproducibility and the time required for its application. **Results:** All fragrances met the minimum accuracy requirements for the normosmic population. Cut-off score for anosmia and severe hyposmia was 7, with a sensitivity of 88.2%, specificity of 86.6%, accuracy of 86.7%, and an area under the curve of 90.7% for anosmia. For severe hyposmia, the sensitivity was 70.2%, specificity was 96%, accuracy was 89.8%, and the area under the curve was 90.1%. The intraclass correlation coefficient was 0.89. The Pearson correlation test revealed a correlation coefficient of  $r = 0.811$  ( $p < 0.001$ ) and Bland-Altman test indicated a mean difference of -0.18 (95% CI -1.68 to 1.32). The average application time was 3.8 minutes (SD = 0.79). **Conclusion:** Olfato-UP test demonstrated excellent reproducibility, a short application time, and high sensitivity, specificity, and accuracy for detecting anosmia and severe hyposmia.

**Keywords:** Olfactory test, Olfato-UP, hyposmia

#### **INTRODUCTION**

The ability to smell is primarily associated with hedonic situations such as enjoying a drink, food, and perfumes. However, it is also an essential sense for safety against environmental risks, being able to alert to exposure to toxic agents and spoiled food<sup>1</sup>. Thus, olfactory disorder can lead to negative consequences varying degrees in the patient's quality of life<sup>2</sup>. Among olfactory alterations, there is the possibility of distorted smells, odors that are not present in the environment, and the reduction of smell, whether partially or completely, referred to as hyposmia and anosmia, respectively.

Regarding olfactory threshold, its evaluation gained prominence with the advent of COVID-19, as it is one of the initial symptoms of SARS-CoV-2 infection at the onset of the pandemic. Hyposmia is also related to pathologies in various medical fields beyond otolaryngology, such as dermatology, psychiatry, infectious diseases, and neurology<sup>3-7</sup>. In this regard, it is important to highlight the need for evaluation with validated psychophysical tests for correct diagnosis, since the patient's complaint of smell loss does not necessarily reflect a reduction in olfactory thresholds, and the opposite also can occur, with individuals without complaints experiencing hyposmia<sup>8-10</sup>. Therefore, the use of validated tests is necessary for the correct management and investigation of patients with olfactory complaints.

Currently, several olfactory tests have been developed, validated, and are globally used. In Brazil, validated tests include Sniffin' Sticks, Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC), and the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT<sup>®</sup>)<sup>11,12,13,14</sup>. However, for clinical practice in Brazil, the use of these tests faces financial or logistical barriers due to their high costs or long application times. For example, the average application time for UPSIT<sup>®</sup> is 10-15 minutes, and for CCCRC, it is 15-20 minutes<sup>15,16,17</sup>.

In order to find solutions for the time spent on tests, the Brief Smell Identification Test, previously known as the Cross-Cultural Smell Identification Test, was developed, with an estimated time of less than 5 minutes to complete the entire evaluation.<sup>16</sup> Following the same objective, alternatives olfactory evaluation instruments have been developed and validated in other countries but not in Brazil<sup>18</sup>. Olfactory tests developed in foreign countries require validation and, if necessary, adaptation to the country where they will be used since cultural aspects influence the identification of prevalent or non-prevalent essences in the region<sup>16,19</sup>.

Regarding prices, the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) was validated for Brazil in 2022<sup>17</sup>, and its commercialization is already taking place at present, with more accessible prices. However, it maintains the logistical barrier<sup>15,17</sup>.

Thus, currently, there is no test that solves the logistical, financial, and validation difficulties in the national territory. In view of these factors, Olfato-UP was created, the first olfactory test developed in Brazil that seeks to overcome the challenges presented. However, this test lacks validation in the national territory. Therefore, in this study, we validate Olfato-UP, evaluating minimum acceptable accuracy levels for each essence chosen by the developer, normalization table, application time analysis, and replicability.

## **MATERIAL AND METHODS**

This is a cross-sectional study approved by the Ethics Committee of the Pontifical Catholic University of Paraná under opinion number 5.595.578. Prior to their participation, all participants received and signed the informed consent form containing study information, risks, and benefits.

### **Stages of the study**

#### **Phase 1 - Confirmation of recognition index for the essences used**

In order to assess the familiarity of the population under analysis with the scents used in Olfato-UP, an evaluation was conducted on 175 volunteers aged between 18 and 87 years old, without olfactory complaints. The participants were divided into three age groups: 18 to 40 years old, 41 to 60 years old, and 61 years old or older, and by gender,

male and female. The Olfato-UP test was administered, and the percentage of correct responses for each item was evaluated in order to ensure an advisable index of 75% or more correct answers for each scent used<sup>12</sup>.

### **Phase 2 - Development of normative data**

This phase involved 196 individuals (116 women and 80 men), with and without diagnosed olfactory loss assessed with the UPSIT<sup>®</sup>, to identify the cutoff point, evaluate sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value.

### **Phase 3 - Test reliability**

A retest was conducted on 32 volunteers from the first phase after a minimum interval of two weeks to assess the agreement between the results of both the test and the examination time.

### **Patient selection**

The 175 participants from phase 1 were volunteers without sinonasal problems, over 18 years old, and with completed high school education. For phase 2, both patients with and without nasosinusal complaints were included as long as they met the criteria of adulthood and completed high school education. Individuals from phase 1 were randomly selected for retesting in phase 3.

Exclusion criteria for phase 1 included current or past history of neurodegenerative disease, traumatic brain injury, epilepsy, stroke, brain tumors, nasosinusal complaints in the last two weeks, smoking, chronic rhinosinusitis, and leprosy. In phase 3, only participants who met any exclusion criteria between evaluations were excluded. There were no exclusion criteria for phase 2, as patients with or without complaints of hyposmia were included in the analysis.

### **Procedures and tests**

All participants were evaluated in a ventilated environment without any odor that could influence, such as air fresheners or cleaning products with scents. The order of administration of the Olfato-UP test and UPSIT<sup>®</sup> was randomized.

### **Olfato-UP Test**

Olfato-UP is a reusable, administered by an examiner or self-administered test. It is composed by 12 vials containing one essence each (**Figure 1**). The patient is exposed to the odor by bringing the vial to within 1 centimeter of the nose. Then, it is necessary to mark on the response card the option that best identifies with the essence (**Figure 2**). About the response card, the alternatives consist of words and corresponding images. The exam essences are: lemon, rose, eucalyptus, clove, rosemary, tutti-frutti, vanilla's cake, coffee, wood, perfume, mint, and chocolate. response card includes both words and corresponding images.

### **University of Pennsylvania Smell Identification Test**

The University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT<sup>®</sup>) consists of four cards containing 10 odors each. The fragrances are present in microcapsules, one on each sheet, and the aromas are released after scraping the area indicated by a brown stripe in the lower right corner. The test can be performed by the patient themselves or by an examiner. Based on the score achieved, it is possible to objectively classify the patient into normosmia, mild, moderate, and severe microsmia, and anosmia.

Considered today one of the gold standard tests and already validated for the Brazilian population<sup>20</sup>.

### Statistical Analysis

Descriptive analyses for quantitative data that showed normal distribution were performed, presenting the means accompanied by their respective standard deviations ( $\pm$ SD). Quantitative data without normal distribution were expressed using medians and interquartile range (IQR) (25% - 75%). The assumptions of normal distribution in each group and homogeneity of variances between groups were assessed respectively using the Shapiro-Wilk test and Levene's test. Qualitative variables were presented as frequencies and percentages. To compare the Olfato UP's score between groups of patients classified with normosmia, hyposmia (mild, moderate, and severe), and anosmia by UPSIT®, the Kruskal-Wallis test followed by Dunn's Test was used. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to perform graphical analysis of sensitivity and specificity and determine the cut-off point with the highest sensitivity and specificity of the UPSIT® smell score.

The agreement between the test and retest scores of the olfactory score was assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC), and the guidelines for interpreting ICC were considered: <0.40 indicates poor agreement, 0.41 - 0.60 indicates fair agreement, 0.61 - 0.75 indicates good agreement, >0.75 indicates excellent agreement<sup>21</sup>. For further assessment of Olfato-UP reproducibility in conjunction with the CCI, Pearson correlation coefficient and Bland-Altman test were performed. The analysis of test-retest time and percentage of correct answers between genders was conducted using the T-test. A Type I error probability ( $\alpha$ ) of 0.05 was considered in all inferential analyses. Descriptive and inferential statistical analyses were performed using SPSS version 22 (Armonk-NY, United States) and GraphPad version 8 (Boston-MA, United States).

## RESULTS

### Fase 1

All scents met the minimum accuracy requirement of 75% (**Table 1**). Lemon and rose were the items with the lowest accuracy rates, contrasting with mint, which yielded results all above 90%. There was no difference in the percentage of correct responses between male and female genders in the age groups 18 to 40 years ( $p=0.93$ ), 41 to 60 years ( $p=0.28$ ), and over 60 years ( $p=0.78$ ).

### Fase 2

In comparing the Olfato-UP score among the normosmia, mild hyposmia, moderate hyposmia, severe hyposmia, and anosmia groups diagnosed by the UPSIT®, there was no difference in the score of Olfato-UP between quartiles 1, 2, and 3 for the categories of normosmia, mild, and moderate hyposmia. Dunn's test revealed a statistically significant difference between the severe hyposmia and anosmia groups compared to the other categories ( $p < 0.001$ ) (**Table 2** and **Figure 3**).

The sensitivity and specificity analysis of Olfato-UP for patients with mild and moderate hyposmia showed poor performance in sensitivity, specificity, and accuracy. However, for severe hyposmia and anosmia, all studied parameters yielded excellent results with an AUC of 90.1% for severe hyposmia and 90.7% for anosmia (**Figure 4**

and **Table 3**). A cut-off of 7 showed the best balance of specificity, sensitivity, and accuracy for anosmia and severe hyposmia. (**Table 3**).

### Fase 3

Regarding the duration of the test application, the mean time for patients was 3.87 minutes (SD=0.79) on the test and 3.62 minutes (SD=0.60) on the retest, with an average time difference between test and retest of 0.21 minutes (CI 0.019 to 0.418;  $p=0.03$ ), showing a slight improvement in performance when evaluating for the second time.

The test and retest analysis had an intraclass correlation coefficient of 0.89 (CI 0.78-0.94;  $p<0.001$ ), indicating excellent agreement<sup>21</sup>. The excellent result is consistent with the Pearson correlation test ( $r=0.811$ ;  $p<0.001$ ) (**Figure 5**) and the Bland-Altman test (mean difference -0.18; 95% CI -1.68 to 1.32) (**Figure 6**). The sample size of 32 volunteers for test-retest demonstrated validity, with all three tests showing statistically significant results.

## DISCUSSION

The selection of odors for the Olfato-Up test was based on Dimmick's study and the primary odors from the stereochemical theory<sup>22,23</sup> aiming to encompass the categories proposed by these respective researches. Additionally, a criterion for selection was the presence of these essences in the daily lives of the Brazilian population, in order to use familiar odors for the patients.

Regarding the substances used in olfactory tests and their means of delivery, there are various possibilities and methods, such as essences contained in plastic microcapsules like in the UPSIT, or the product itself such as foods or cleaning articles<sup>13,14</sup>. For Olfato-Up, it was chosen to use volatile oil in bottles due to its longer-lasting olfactory potential compared to the product or food itself, ease of transport, and low technological requirement for containing the essence, consequently resulting in lower overall costs.

In the present study, it was possible to validate the Olfato-UP test in adults and elderly individuals from the Brazilian population. The test demonstrated excellent sensitivity, specificity, and accuracy in detecting patients with anosmia. Additionally, the average time spent of 3.8 minutes (SD=0.79) contributes to increased inclusion of olfactory assessments in medical consultations.

Due to the higher prevalence of hyposmia in elderly patients and the difference in performance in some olfactory tests between men and women, we divided participants into groups by age and sex in evaluating the minimum percentage of correct responses to the used fragrances<sup>24,25</sup>. All fragrances achieved the required accuracy rates. This is an important finding to confirm the population's familiarity with the smell used. Eucalyptus and clove showed high accuracy rates, while lemon, rose, and wood resulted in rates close to 75%. We believe that the variation in performance for these odors is due to the alternatives used, where distractor items are quite distinct for clove and eucalyptus, and some alternatives are similar for lemon, rose, and wood.

With a focus on accessibility, the Olfato-UP response card includes both words and corresponding images. Previous studies suggest that answer sheets containing only words in the alternatives do not yield different results from those containing words and drawings<sup>26,12</sup>. However, due to the limited literature on the topic, it was decided to

retain the written alternatives and their corresponding figures to encompass alternative pathways of understanding for non-literate patients.

For normative data, a cut-off of 7 was chosen for anosmia, with sensitivity at this point being 88.2% (95% CI 65.6-97.9), specificity 86.6% (95% CI 80.8-90.8), and accuracy 86.7% (95% CI 82.0-91.5). Therefore, a result of six or less would indicate anosmia for Olfato-Up test. Regarding the ROC curve for anosmia, the AUC is 90.7%, considered an excellent result<sup>27</sup>. It is interesting to highlight the intraclass correlation coefficient of 0.89, the Pearson correlation coefficient ( $r=0.811$   $p<0.001$ ) and Bland Altman test mean -0.18; CI 95% -1.68 to 1.32), representing excellent reproducibility with all three tests<sup>21,28,29</sup>.

Despite Olfato-UP test performance being good for identifying patients with severe hyposmia and anosmia, there is difficulty in identifying those with mild to moderate hyposmia, as these groups did not show significant differences compared to normosmic volunteers. It is important for future studies to focus on improving the test to also differentiate patients with mild to moderate hyposmia between those without olfactory problems.

Among the strengths of the research, the definition of the cut-off based on the ROC curve and without arbitrariness stands out, as well as the large sample encompassing young adults to elderly and the analysis of time to confirm the necessary test application time. The Olfato-UP can contribute to speeding up the diagnosis of patients with olfactory loss, reducing the need to extend the investigation in cases of anosmic patients. However, it is worth noting that there is room for improvement in the test to encompass other categories of olfactory reduction.

## CONCLUSION

The Olfato-UP is a quick, reusable, easy-to-understand, self-administered test with good cost-effectiveness, aiming to address the challenges of implementing olfactory assessment in medical care. Now validated for the Brazilian population aged 18 and above, it represents an intriguing option for olfactory evaluation.

## REFERENCES

1. Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses*. 2010;35(1):3–20.
2. Hummel T, Nordin S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(2):116–21.
3. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. The association between olfaction and depression: A systematic review. *Chem Senses*. 2016;41(6):479–86.
4. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):75–86.

5. Mishra A, Saito K, Barbash SE, Mishra N, Doty RL. Olfactory dysfunction in leprosy. *Laryngoscope*. 2006;116(3):413–6.
6. Veronese S, Sbarbati A. Chemosensory systems in COVID-19: Evolution of scientific research. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(5):813–24.
7. Kohli P, Naik AN, Harruff EE, Nguyen SA, Schlosser RJ, Soler ZM. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2017;127(2):309–20.
8. Favero R, Hajrulla S, Bordin A, Mucignat-Caretta C, Gaudio P, Scarpa B, et al. Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients Who Do Not Report Olfactory Symptoms: A Pilot Study with Some Suggestions for Dentists. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1036.
9. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses*. 2003;28(8):691–4.
10. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Khalife M, Hans S, Calvo-Henriquez C, et al. Objective olfactory evaluation of self-reported loss of smell in a case series of 86 COVID-19 patients. *Head Neck*. 2020;42(7):1583–90.
11. Doty RL, Wylie C, Potter M, Beston R, Cope B, Majam K. Clinical validation of the olfactory detection threshold module of the Snap & Sniff® olfactory test system. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(9):986–92.
12. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. “Sniffin” sticks’. Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39–52.
13. Cain WS, Gent JF, Goodspeed R, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*. 1988;98(1): 83–8.





14. Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna F de R, Bezerra TF, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics (São Paulo)*. 2013;68(1):65–8.
15. Kobayashi M, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. A New Clinical Olfactory Function Test:cross-cultural influence. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2007;133(4):331-6.
16. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*. 1996;106(1):353–6.
17. Fenólio GH, Anselmo Lima WT, Tomazini GC, Compagnoni IM, Amaral MS, Fantucci MZ, et al. Validation of the Connecticut olfactory test (CCCRC) adapted to Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(1):725–32.
18. Rojas-Lechuga MJ, Ceballos JC, Valls-Mateus M, Mackers P, Izquierdo-Domínguez A, López-Chacón M, et al. The 8-Odorant Barcelona Olfactory Test (BOT-8): Validation of a New Test in the Spanish Population During the COVID-19 Pandemic. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32(4):291–8.
19. Shu CH, Yuan BC, Lin SH, Lin CZ. Cross-cultural application of the “Sniffin” Sticks" odor identification test. *Am J Rhinol*. 2007;21(5):570–3.
20. Fornazieri MA, Pinna F de R, Bezerra TF, Antunes MB, Voegels RL. Applicability of the University of Pennsylvania Smell identification Test (SIT) in Brazilians: pilot study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(6):695–9.
21. Motta V, Motta VT. *SPSS - Biomedical data analysis*. MedBook. 2009;247–56.
22. Amoore JE, Johnston Jr. JW, Rubin M. The stereochemical theory of odour. *Sci Am*. 1964;210(2):42–49.
23. Dimmick FL. A Note on Henning ’ s Smell Series. *Am J Psychol*. 1922;33(3):423–5.

24. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: A review. *Front Psychol.* 2014;5(1):1–20.
25. Sinding C, Puschmann L, Hummel T. Is the age-related loss in olfactory sensitivity similar for light and heavy molecules? *Chem Senses.* 2014;39(5):383–90.
26. Sorokowska A, Albrecht E, Hummel T. Reading first or smelling first? Effects of presentation order on odor identification. *Atten Percept Psychophys.* 2015;77(3):731–6.
27. Polo TCF, Miot HA. Use of ROC curves in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20200186.
28. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg.* 2018 May;126(5):1763-1768.
29. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1:307–310.


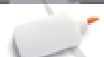




**Figure 1.** Olfato-Up test and its 12 bottles. Each bottle contains a specific odor.





## TABELA DE ODORES

FRASCO 1			
			
<input type="checkbox"/> Laranja	<input type="checkbox"/> Limão	<input type="checkbox"/> Morango	<input type="checkbox"/> Abacaxi

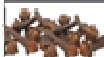



  

FRASCO 2			
			
<input type="checkbox"/> Grama	<input type="checkbox"/> Cola	<input type="checkbox"/> Pimenta	<input type="checkbox"/> Cereja





  

FRASCO 3			
			
<input type="checkbox"/> Mel	<input type="checkbox"/> Eucalipto	<input type="checkbox"/> Cebola	<input type="checkbox"/> Morango

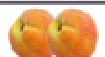



  

FRASCO 4			
			
<input type="checkbox"/> Cravo	<input type="checkbox"/> hortelã	<input type="checkbox"/> Cereja	<input type="checkbox"/> Amendoim

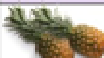

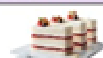

  

FRASCO 5			
			
<input type="checkbox"/> Coco	<input type="checkbox"/> Amendoim	<input type="checkbox"/> Alecrim	<input type="checkbox"/> Cereja




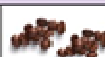
  

FRASCO 6			
			
<input type="checkbox"/> Pêssego	<input type="checkbox"/> Maçã	<input type="checkbox"/> Limão	<input type="checkbox"/> Tutti-frutti





  

FRASCO 7			
			
<input type="checkbox"/> Abacaxi	<input type="checkbox"/> Uva	<input type="checkbox"/> Bolo de Baunilha	<input type="checkbox"/> Peixe





  

FRASCO 8			
			
<input type="checkbox"/> Ketchup	<input type="checkbox"/> Cigarro	<input type="checkbox"/> Menta	<input type="checkbox"/> Café





  

FRASCO 9			
			
<input type="checkbox"/> Madeira	<input type="checkbox"/> Bolo de Baunilha	<input type="checkbox"/> Farragem	<input type="checkbox"/> Cenoura





  

FRASCO 10			
			
<input type="checkbox"/> Peixe	<input type="checkbox"/> Café	<input type="checkbox"/> Ketchup	<input type="checkbox"/> Perfume

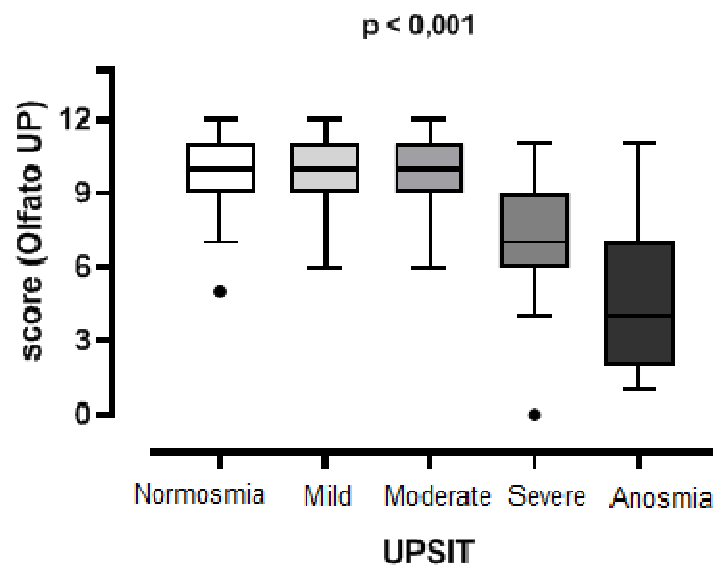
  

FRASCO 11			
			
<input type="checkbox"/> Pão de Mel	<input type="checkbox"/> Cola	<input type="checkbox"/> Laranja	<input type="checkbox"/> hortelã

FRASCO 12			
			
<input type="checkbox"/> Cravo	<input type="checkbox"/> Queijo	<input type="checkbox"/> Chocolate	<input type="checkbox"/> Grama

**Figure 2.** Olfato-Up test response card. All alternatives have a word and a corresponding figure.



**Figure 3.** Box-Plot Olfato-Up score in patients with normosmia, mild hyposmia, moderate hyposmia, severe hyposmia and anosmia.

UPSIT ®: University Pennsylvania Smell Identification Test

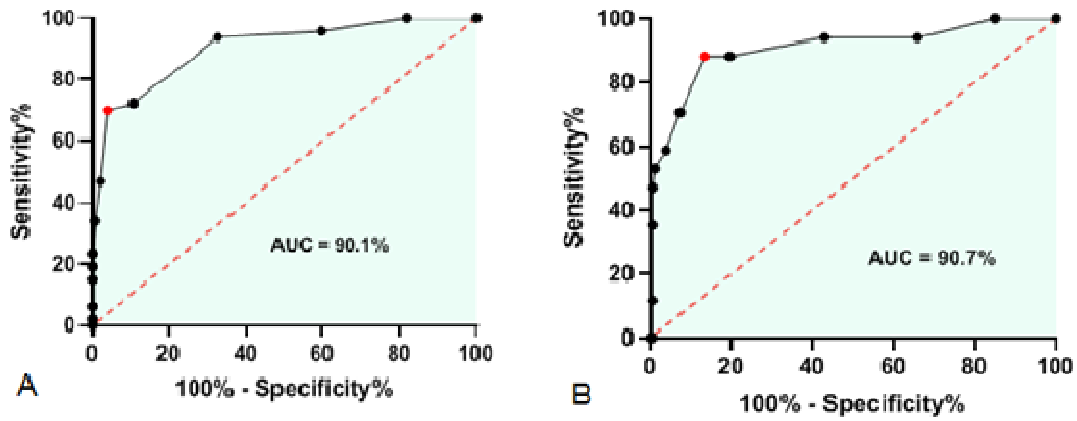


Figure 4. ROC curve for analyzing severe hyposmia (A) and anosmia (B).

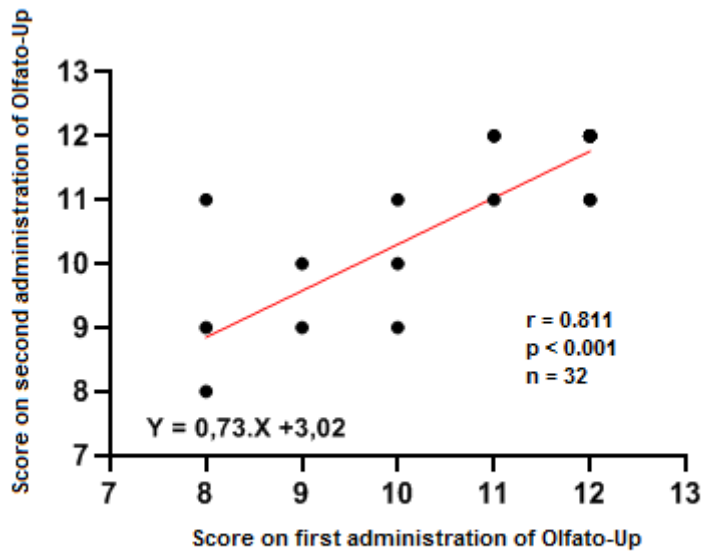


Figure 5. Test-retest relation between Olfato-Up scores

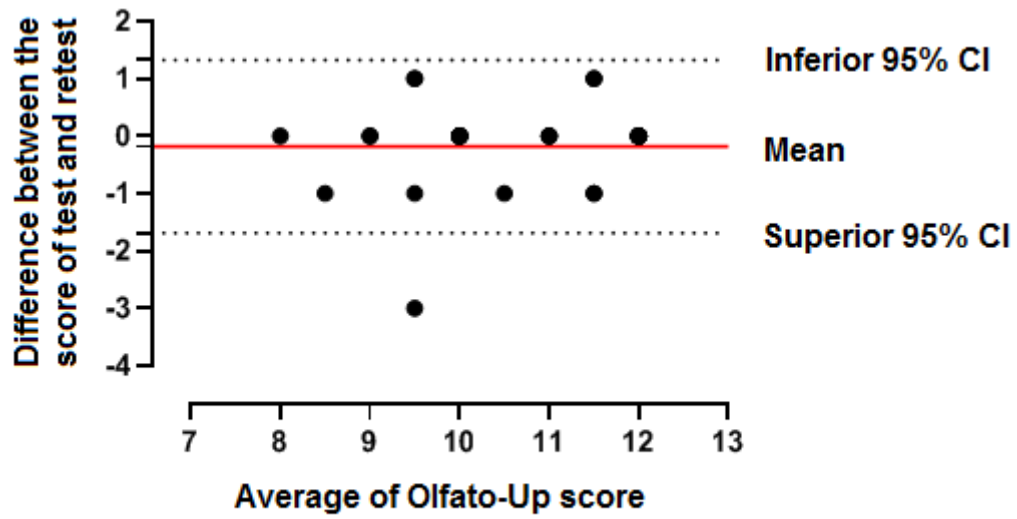


Figure 6. Agreement between test and retest of Olfato-Up score

**Table 1.** Percentage of correct answers according to age group and gender in phase 1

Odor	18-40	18-40	41-60	41-60	>60	>60
	Males	Females	Males	Females	Males	Females
	N= 35	N=35	N=26	N=30	N=26	N=23
1 Lemon	77%	88.5%	76%	80%	76%	78%
2 Rose	77%	88.5%	76%	77%	76%	78%
3 Eucalyptus	100%	100%	96%	100%	100%	91%
4 Clove	100%	100%	100%	100%	100%	95%
5 Rosemary	100%	77%	84%	97%	88%	86%
6 Tuti-Frutti	97%	94%	100%	97%	96%	91%
7 Vanilla's Cake	100%	94%	92%	97%	92%	82%
8 Coffe	88%	97%	76%	93%	76%	78%
9 Wood	77%	82%	76%	77%	76%	78%
10 Perfume	82%	80%	80%	80%	76%	86%
11 Mint	100%	97%	96%	93%	96%	91%
12 Chocolate	88%	100%	88%	86%	76%	78%

**Table 2.** Descriptive analysis of the median and quartiles of the normosmia, mild hyposmia, moderate hyposmia, severe hyposmia and anosmia groups

<b>UPSIT ® classification</b>	<b>Median</b>	<b>IQR (25% - 75%)</b>
Normosmia	10	9.0 – 11.0
Mild hyposmia	10	9.0 – 11.0
Moderate hyposmia	10	9.0 – 11.0
Severe hyposmia	7	6.0 – 9.0
Anosmia	4	2.0 – 7.0

UPSIT ®: University Pennsylvania Smell Identification Test

IQR: interquartile range

**Table 3.** Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy of identification of severe hyposmia and anosmia by the Olfato-UP test with 7 as cut-off

	Anosmia		Severe hyposmia	
	%	CI 95%	%	CI 95%
Sensitivity	88.2	65.6 – 97.9	70.2	57.1 - 83.3
Specificity	86.6	80.8 – 90.8	96.0	92.8 – 99.1
PPV	38.4	24.9 – 54.1	84.6	73.3 – 95.9
NPV	98.7	95.5 – 99.7	91.1	86.6 - 95.5
Accuracy	86.7	82.0 – 91.5	89.8	85.6 - 94.0

CI: confidence interval

## **6 CONCLUSÕES**

O Olfato-UP é um teste com bom custo-benefício, de rápida aplicação, reutilizável e com foco em superar as barreiras de acessibilidade presentes atualmente nos exames olfatórios validados no Brasil. Ao ser validado no presente estudo para pessoas acima de 18 anos na população brasileira, torna-se uma importante opção para a avaliação do olfato.

## REFERÊNCIAS

AJMANI, G. S. et al. Smoking and olfactory dysfunction: a systematic literature review and meta-analysis. **Laryngoscope**, v. 127, n. 8, p. 1753-1761, 2019. DOI: 10.1002/lary.26558.

ALAFUZOFF, I. et al. Staging of neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease: A study of the BrainNet Europe consortium. **Brain Pathology**, v. 18, n. 4, p. 484-496, 2008. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2008.00147.x.

ALSALEH, S. et al. Cross-cultural modification of the University of Pennsylvania smell identification test for the Saudi Arabian population: Validation and normative values. **Saudi Medical Journal**, v. 45, n. 1, p. 79-85, 2024. DOI: 10.15537/smj.2024.45.1.20230422.

ALT, J. A. et al. Predictors of olfactory dysfunction in rhinosinusitis using the brief smell identification test. **Laryngoscope**, v. 124, n. 7, p. 1-19, 2014. DOI: 10.1002/lary.24587.

ALTUNDAG, A. et al. Cross-culturally modified University of Pennsylvania smell identification test for a Turkish population. **American Journal of Rhinology and Allergy**, v. 29, n. 5, p. e138-e141, 2015. DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4212.

AMOORE, J. E. Current status of the steric theory of odor. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 116, n. 2, p. 457-476, 1964. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1964.tb45075.x.

AMOORE, J. E.; JOHNSTON, J. W. Jr.; RUBIN, M. The steric theory of odor. **Scientific American**, v. 210, n. 2, p. 42-49, 1964. DOI: 10.1038/scientificamerican0264-42. PMID: 14121749.

AMITELI, M. B. et al. Correlation and agreement of olfactory perception assessed by the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center olfactory test and the Brief-Smell Identification Test. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, n. 6, p. 858-866, 2021. DOI: 10.1016/j.bjorl.2020.11.013.

APTER, A. J. et al. Allergic rhinitis and olfactory loss. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 75, n. 4, p. 311-316, 1995. PMID: 7583845.

AVILA, L. R. et al. Promastigote parasites cultured from the lesions of patients with mucosal leishmaniasis are more resistant to oxidative stress than promastigotes from a cutaneous lesion. **Free Radical Biology and Medicine**, Elsevier B.V., v. 129, p. 35-45, 2018. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.005.

BASTOS, L. O. D. et al. Effects of age and cognition on a cross-cultural paediatric adaptation of the Sniffin' Sticks identification test. **PLoS ONE**, v. 10, n. 8, p. 1-13, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0131641.

BEUTLER, S. et al. A new method for a shorter and valid assessment of olfactory threshold in repeated measurement designs based on the Sniffin' Sticks test. **Chemosensory Perception**, Springer US, v. 15, n. 1, p. 26-34, 2022. DOI: 10.1007/s12078-021-09291-6.

BOESVELDT, S. et al. Odour identification and discrimination in Dutch adults over 45 years. **Rhinology**, v. 46, n. 2, p. 131-136, 2008.

BOHNEN, N. I. et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. **Brain**, v. 133, n. 1, p. 1747-1754, 2010. DOI: 10.1093/brain/awq079.

BRAAK, H. et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. **Acta Neuropathologica**, v. 112, n. 4, p. 389-404, 2006. DOI: 10.1007/s00401-006-0127-z.

CAIN, W. S. et al. Clinical evaluation of olfaction. **American Journal of Otolaryngology**, v. 4, n. 4, p. 252-256, 1983. DOI: 10.1016/S0196-0709(83)80068-4.

CAIN, W. S. et al. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. **Laryngoscope**, v. 98, n. 1, p. 83-88, 1988. DOI: 10.1288/00005537-198801000-00017.

CROY, I. et al. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0033365.

CROY, I.; NORDIN, S.; HUMMEL, T. Olfactory disorders and quality of life: an updated review. **Chemical Senses**, v. 39, n. 3, p. 185-194, 2014. DOI: 10.1093/chemse/bjt072.

DAI, X.; GAKIDOU, E.; LOPEZ, A. D. Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: Strengthening the evidence base for policy action. **Tobacco Control**, v. 31, n. 2, p. 129-137, 2022. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2021-056535.

DAN, X. et al. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. **Ageing Research Reviews**, v. 70, n. 1, p. 1-41, 2021. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101416.

DINC, A. S. et al. Smoking cessation improves olfactory functions. **Laryngoscope**, v. 130, n. 2, p. E35-E38, 2020. DOI: 10.1002/lary.27992.

DIMMICK, F. L. A Note on Henning's Smell Series. **The American Journal of Psychology**, v. 33, n. 3, p. 423-425, 1922.

DONAGHY, P. C.; MCKEITH, I. G. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 6, n. 6, p. 1-12, 2014.

DOTY, R. L. et al. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. **Physiology and Behavior**, v. 32, n. 3, p. 489-502, 1984a. DOI: 10.1288/00005537-198402000-00004.

DOTY, R. L. et al. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. **Laryngoscope**, v. 94, n. 2 Pt 1, p. 176-178, 1984b.

DOTY, R. L.; MARCUS, A.; LEE, W. W. Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). **Laryngoscope**, v. 106, n. 1, p. 353-356, 1996.

DOTY, R. L. Olfaction. **Annual Review of Psychology**, v. 52, n. 1, p. 423-452, 2001.

DOTY, R. L. Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. **American Journal of Rhinology**, v. 21, n. 4, p. 460-473, 2007. DOI: 10.2500/ajr.2007.21.3043.

DOTY, R. L. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 8, n. 6, p. 329-339, 2012. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.80.

DOTY, R. L.; KAMATH, V. The influences of age on olfaction: A review. **Frontiers in Psychology**, v. 5, n. 1, p. 1-20, 2014.

DOTY, R. L. et al. Clinical validation of the olfactory detection threshold module of the Snap & Sniff® olfactory test system. **International Forum of Allergy and Rhinology**, v. 9, n. 9, p. 986-992, 2019. DOI: 10.1002/alr.22377.

DOTY, R. L.; Shaman, P.; Dann, M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. **Physiology and Behavior**, v. 32, n. 3, p. 489-502, 1984. DOI: 10.1016/0031-9384(84)90269-5.

DRUMMOND, M. B.; UPSON, D. Electronic cigarettes: Potential harms and benefits. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 11, n. 2, p. 236-242, 2014. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201311-391FR.

DRUMMOND, M.; DOUGLAS, J.; OLVER, J. A Prospective Analysis of Olfactory Impairment Recovery after Severe Traumatic Brain Injury. **Journal of Head Trauma Rehabilitation**, v. 33, n. 1, p. 53-61, 2018. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000283.

EIBEMSTEIN, A. et al. Olfactory screening test: experience in 102 Italian subjects. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, v. 25, n. 1, p. 18-22, 2005.

ELOVIC, E. P.; ZAFONTE, R. D. Ginkgo biloba: Applications in traumatic brain injury. **Journal of Head Trauma Rehabilitation**, v. 16, n. 6, p. 603-607, 2001. DOI: 10.1097/00001199-200112000-00008.

FAVERO, R. et al. Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients Who Do Not Report Olfactory Symptoms: A Pilot Study with Some Suggestions for Dentists. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 3, p. 1036, 2022. DOI: 10.3390/ijerph19031036.

FENÓLIO, G. H. M. et al. Validação do teste de olfato de Connecticut (CCGRC) adaptado para o Brasil. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, n. 5, p. 725-732, 2022. Disponível em: <http://www.bjorl.org/pt-validacao-do-teste-olfato-connecticut-articulo-55S253005392200116X>.

FOGUEM, C.; LEMDANI, M.; HUART, C. Nasal chemosensory tests: Biomarker between dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. **Rhinology**, v. 58, n. 6, p. 605-609, 2020. DOI: 10.4193/Rhin20.072.

FORNAZIERI, M. A. et al. Applicability of the University of Pennsylvania Smell identification Test (SIT) in Brazilians: pilot study. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 76, n. 6, p. 695-699, 2010.

FORNAZIERI, M. A. et al. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. **Clinics (São Paulo, Brazil)**, v. 68, n. 1, p. 65-68, 2013. DOI: 10.6061/clinics/2013(01) OA10.

FORNAZIERI, M. A. et al. Development of normative data for the Brazilian adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. **Chemical senses**, England, v. 40, n. 2, p. 141-149, 2015. DOI: 10.1093/chemse/bju068.

FRITZ, H. C. et al. Current smoking and reduced gray matter volume - A voxel-based morphometry study. **Neuropsychopharmacology**, Nature Publishing Group, v. 39, n. 11, p. 2594-2600, 2014. DOI: 10.1038/npp.2014.112.

FRYE, R. E.; SCHWARTZ, B. S.; DOTY, R. L. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 263, n. 9, p. 1233-1236, 1990. DOI: 10.1001/jama.1990.03440090067028.

FUJII, M. et al. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. **Auris Nasus Larynx**, v. 29, n. 1, p. 35-40, 2002. DOI: 10.1016/S0385-8146(01)00118-3.

GAUTSCHI, O. P. et al. Long-term neurological and neuropsychological outcome in patients with severe traumatic brain injury. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 115, n. 12, p. 2482-2488, 2013. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.09.038.

GENTER, M. B.; DOTY, R. L. Toxic exposures and the senses of taste and smell. 1st ed. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V., 2019. v. 164, n. 1, p. 309-408. DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00022-8.

GOMPERTS, S. N. Lewy body dementia. **Continuum (Minneapolis, Minn)**, v. 22, n. 1, p. 435-463, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-72938-1\_14.

DE GUISE, E. et al. Olfactory and executive dysfunctions following orbito-basal lesions in traumatic brain injury. **Brain Injury**, v. 29, n. 6, p. 730-738, 2015. DOI: 10.3109/02699052.2015.1004748.

HE, R. et al. Olfactory dysfunction predicts disease progression in Parkinson's disease: a longitudinal study. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, dezembro, p. 1-9, 2020. DOI: 10.3389/fnins.2020.569777.

HENKIN, R. I.; LARSON, A. L.; POWELL, R. D. Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia, and dysosmia following influenza-like infection. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 5, n. 1, p. 672-682, 1975.

HONE, T. et al. Smoke-free legislation and neonatal and infant mortality in Brazil: Longitudinal quasi-experimental study. **Tobacco Control**, v. 29, n. 3, p. 312-319, 2020. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2019-054923.

HOWELL, J.; COSTANZO, R. M.; REITER, E. R. Head trauma and olfactory function. **World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery**, Elsevier Ltd, v. 4, n. 1, p. 39-45, 2018. DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.02.001.

HUMMEL, T. et al. "Sniffin' sticks". Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. **Chemical Senses**, v. 22, n. 1, p. 39-52, 1997. DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.

HUMMEL, T. et al. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: Reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. **Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology**, v. 110, n. 10, p. 976-981, 2001. DOI: 10.1177/000348940111001015.

HUMMEL, T.; NORDIN, S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. **Acta Otolaryngologica**, v. 125, n. 2, p. 116-121, 2005.

JAFEK, B. W. et al. Postviral Olfactory Dysfunction. **American Journal of Rhinology**, v. 4, n. 3, p. 91-100, 1990. DOI: 10.2500/105065890782009497.

JELLINGER, K. A. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. **Journal of Neural Transmission**, v. 125, n. 4, p. 615-650, 2018. DOI: 10.1007/s00702-017-1821-9.

JIANG, R. S. et al. A pilot study of a traditional Chinese version of the University of Pennsylvania Smell Identification Test for application in Taiwan. **American Journal of Rhinology and Allergy**, v. 24, n. 1, p. 45-50, 2010a. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3388.

JIANG, R. S. et al. Steroid treatment of posttraumatic anosmia. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 267, n. 10, p. 1563-1567, 2010b. DOI: 10.1007/s00405-010-1240-0.

JONES, N.; ROG, D. Olfaction: A review. **Journal of Laryngology and Otology**, v. 112, n. 1, p. 11-24, 1998. DOI: 10.1017/s0022215100139829.

KATTI, B. S.; RUPA, V.; JEYASEELAN, L. Changes in olfaction & quality of life following standard medical therapy in patients with intermittent & persistent allergic rhinitis. **Indian Journal of Medical Research**, v. 155, n. 4, p. 373-379, 2022. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_1517\_19.

KERN, R. C. et al. Post-traumatic olfactory dysfunction. **Laryngoscope**, v. 110, n. 12, p. 2106-2109, 2000. DOI: 10.1097/00005537-200012000-00025.

KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 11, p. 1106-1125, 2020. DOI: 10.2174/1570159x18666200528142429.

KOBAYASHI, M. et al. A New Clinical Olfactory Function Test. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 133, n. 4, p. 331, 2007. DOI: 10.1001/archotol.133.4.331.

KOHLI, P. et al. The association between olfaction and depression: A systematic review. **Chemical Senses**, v. 41, n. 6, p. 479-486, 2016. DOI: 10.1093/chemse/bjw061.

KOHLI, P. et al. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. **Laryngoscope**, v. 127, n. 2, p. 309-320, 2017. DOI: 10.1002/lary.26316.

KONSTANTINIDIS, I. et al. Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. **Rhinology**, v. 44, n. 2, p. 135-139, 2006.

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

KOOPMANN, C. Effects of aging on nasal structure and function. **American Journal of Rhinology**, v. 3, n. 2, p. 59-62, 1989. DOI: 10.2500/10506588978200971.

KUO, C. L.; SHU, C. H. Risk of decline and chance of improvement in olfaction among patients with post-traumatic olfactory loss. **Journal of Laryngology and Otology**, v. 129, n. 12, p. 1201-1207, 2015. DOI: 10.1017/S0022215115002911.

LANDIS, B. N. et al. Ratings of overall olfactory function. **Chemical Senses**, v. 28, n. 8, p. 691-694, 2003. DOI: 10.1093/chemse/bjg061.

LARSSON, M.; BACKMAN, L. Age-related Differences in Episodic Odour Recognition: The Role of Access to Specific Odour Names. **Memory**, v. 5, n. 3, p. 361-378, 1997. DOI: 10.1080/741941391.

LECHIEN, J. R. et al. Objective olfactory evaluation of self-reported loss of smell in a case series of 86 COVID-19 patients. **Head and Neck**, v. 42, n. 7, p. 1583-1590, 2020. DOI: 10.1002/hed.26279.

LEE, D. H. Is normosmic Parkinson disease a unique clinical phenotype? **Neurology**, v. 85, n. 15, p. 1270-1275, 2015. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002647.

LEE, D. Y. et al. Prognosis of postviral olfactory loss: Follow-up study for longer than one year. **American Journal of Rhinology and Allergy**, v. 28, n. 5, p. 419-422, 2014. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4102.

LEE, J. C. et al. A Systematic Review of the Neuropathologic Findings of Post-Viral Olfactory Dysfunction: Implications and Novel Insight for the COVID-19 Pandemic. **American Journal of Rhinology and Allergy**, v. 35, n. 3, p. 323-333, 2021. DOI: 10.1177/1945892420957853.

LI, Y. et al. A distinct entorhinal cortex to hippocampal CA1 direct circuit for olfactory associative learning. **Nature Neuroscience**, v. 20, n. 4, p. 559-570, 2017. DOI: 10.1038/nn.4517.

LITVACK, J. R. et al. Predictors of Olfactory Dysfunction in Patients with Chronic Rhinosinusitis. **Laryngoscope**, v. 118, n. 12, p. 2225-2230, 2008. DOI: 10.1002/lary.24587.

LIU, Z. Y. et al. Post-viral olfactory loss and parosmia. **BMJ Medicine**, v. 2, n. 1, p. e000382, 2023. DOI: 10.1136/bmjmed-2022-000382.

LONDON, B. et al. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. **Annals of Neurology**, v. 63, n. 2, p. 159-166, 2008. DOI: 10.1002/ana.21293.

LOTSCH, J. et al. Brain lesion-pattern analysis in patients with olfactory dysfunctions following head trauma. **NeuroImage: Clinical**, v. 11, p. 99-105, 2016. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.01.011.

MACKAY-SIM, A. et al. Australian norms for a quantitative olfactory function test. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 11, n. 8, p. 874-879, 2004. DOI: 10.1016/j.jocn.2003.12.001.

MAJCHRZAK, D.; EZZO, M. C.; KIUMARSI, M. The effect of tobacco- and electronic cigarettes use on the olfactory function in humans. **Food Quality and Preference**, v. 86, p. 103995, 2020. DOI: 10.1016/j.foodqual.2020.103995.

MISHRA, A. et al. Olfactory dysfunction in leprosy. **Laryngoscope**, v. 116, n. 3, p. 413-416, 2006. DOI: 10.1097/01.MLG.0000195001.03483.F2.

MIWA, T. et al. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. **Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 127, n. 5, p. 497-503, 2001. DOI: 10.1001/archotol.127.5.497.

MORAN, D. T. et al. Ultrastructural histopathology of human olfactory dysfunction. **Microscopy Research and Technique**, v. 23, n. 2, p. 103-110, 1992. DOI: 10.1002/jemt.1070230202.

MOTTA, V. SPSS - Análise de dados biomédicos. **Rio de Janeiro: MedBook**, 2009. p. 247-256.

MUIRHEAD, N.; BENJAMIN, E.; SALEH, H. Is the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) valid for the UK population? **Otorhinolaryngologist**, v. 6, n. 2, p. 99-103, 2013.

MURPHY, C. et al. Prevalence of olfactory impairment in older adults. **Jama**, v. 288, n. 18, p. 2307-2312, 2002. DOI: 10.1001/jama.288.18.2307.

NAKAMURA, H. et al. Immunohistochemical examination of olfactory mucosa in patients with olfactory disturbance. **Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology**, v. 99, n. 3 I, p. 205-210, 1990. DOI: 10.1177/000348949009900309.

OLIVEIRA, J. A. A. Fisiologia da olfação. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 49, n. 1, p. 2-6, 2024.

OSBORNE-CROWLEY, K.; MCDONALD, S. Hyposmia, Not emotion perception, Is associated with psychosocial outcome after severe traumatic brain injury. **Neuropsychology**, v. 30, n. 7, p. 820-829, 2016. DOI: 10.1037/neu0000293.

PENCE, T. S. et al. Risk factors for hazardous events in olfactory-impaired patients. **JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 140, n. 10, p. 951-955, 2014. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.1675.

POLO, T. C. F.; MIOT, H. A. Use of ROC curves in clinical and experimental studies. **J Vasc Bras**, v. 19, n. 1, p. e20200186, 2020.

PROSKYNITOPOLULOS, P. J.; STIPPLER, M.; KASPER, E. M. Post-traumatic anosmia in patients with mild traumatic brain injury (mTBI): A systematic and illustrated review. **Surgical Neurology International**, v. 7, n. 1, p. S263-S275, 2016. DOI: 10.4103/2152-7806.181981.

RAWSON, N. E. Olfactory loss in aging. **Sci Aging Knowledge Environ**, v. 5, n. 1, p. 1-6, 2006. DOI: 10.1126/sageke.2006.5.pe6.

RIBEIRO, J. C. et al. Cultural adaptation of the Portuguese version of the "Sniffin" Sticks" smell test: Reliability, validity, and normative data. **PLoS ONE**, v. 11, n. 2, p. 1–12, 2016a. DOI: 10.1371/journal.pone.0148937.

ROBERTS, R. O. Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. **JAMA Neurology**, v. 73, n. 1, p. 93–101, 2016. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2952.

ROJAS-LECHUGA, M. J. et al. The 8-Odorant Barcelona Olfactory Test (BOT-8): Validation of a New Test in the Spanish Population During the COVID-19 Pandemic. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 32, n. 4, p. 291–298, 2022. DOI: 10.18176/jiaci.0824.

RUMEAU, C.; NGUYEN, D. T.; JANKOWSKI, R. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. **Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis**, v. 133, n. 3, p. 203-206, 2016. DOI: 10.1016/j.anorl.2015.08.004.

SAITO, S. et al. Development of a smell identification test using a novel stick-type odor presentation kit. **Chemical Senses**, v. 31, n. 4, p. 379–391, 2006. DOI: 10.1093/chemse/bjj042.

SCHAFER, L.; SCHIRIEVER, V. A.; CROY, I. Human olfactory dysfunction: causes and consequences. **Cell and Tissue Research**, v. 383, n. 1, p. 569–579, 2021. DOI: 10.1007/s00441-020-03381-9.

SEGURA, B. et al. Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. **Behavioural Brain Research**, v. 246, p. 148–153, 2013. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.02.025.

SEIDEN, A. M. Postviral olfactory loss. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 37, n. 6, p. 1159–1166, 2004. DOI: 10.1016/j.otc.2004.06.007.

SHU, C. H. et al. Cross-cultural application of the “Sniffin” Sticks” odor identification test. **American Journal of Rhinology**, v. 21, n. 5, p. 570–573, 2007. DOI: 10.2500/ajr.2007.21.3075.

SIMOLA, M.; MALMBERG, H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. **Allergy**, v. 53, n. 2, p. 190–194, 1998. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03869.x.

SINDING, C.; PUSCHMANN, L.; HUMMEL, T. Is the age-related loss in olfactory sensitivity similar for light and heavy molecules? **Chemical Senses**, v. 39, n. 5, p. 383–390, 2014. DOI: 10.1093/chemse/bju004.

SMEETS, M. A. M. et al. Sense of Smell Disorder and Health-Related Quality of Life. **Rehabilitation Psychology**, v. 54, n. 4, p. 404–412, 2009. DOI: 10.1037/a0017502.

SMITH, C. G. Age Incidence of atrophy of olfactory nerves in man. A contribution to the study of the process of ageing. **J Comparat Neurol**, v. 77, n. 1, p. 589–594, 1942.

SORIA-LOPEZ, J. A.; GONZALEZ, H. M.; LEGER, G. C. Alzheimer’s disease. In: **Handbook of Clinical Neurology**, v. 167, p. 231–255, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.

SOROKOWSA, A.; ALBRECHT, E.; HUMMEL, T. Reading first or smelling first? Effects of presentation order on odor identification. **Atten Percept Psychophys**, v. 77, n. 3, p. 731–736, 2015.

SUGIURA, M. et al. An Epidemiological Study of Postviral Olfactory Disorder. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 118, n. 544, p. 191–196, 1998. DOI: 10.1080/00016489850182918.

SUMNER, D. Post-traumatic anosmia. **Brain**, v. 87, n. 3, p. 107–120, 1964. DOI: 10.1093/brain/87.1.107.

SUZUKI, M. et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. **The Laryngoscope**, v. 117, n. 2, p. 272–277, 2007. DOI: 10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e.

STEVENSON, R. J. An initial evaluation of the functions of human olfaction. **Chem Senses**, v. 35, n. 1, p. 3–20, 2010.

TIAN, J. et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction by multiplex reverse-transcription polymerase chain reaction. **Laryngoscope**, v. 131, n. 1, p. 158–164, 2021. DOI: 10.1002/lary.28997.

TOLEDANO, A. et al. The validity of CCCRC test in patients with nasal polyposis. **Rhinology**, v. 45, n. 1, p. 54–58, 2007.

TOLOSA, E.; WENNING, G.; POEWE, W. The diagnosis of Parkinson's disease. **Lancet Neurology**, v. 5, n. 1, p. 75–86, 2006. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70285-4.

VENNEMANN, M. M.; HUMMEL, T.; BERGER, K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. **Journal of Neurology**, v. 255, n. 8, p. 1121–1126, 2008. DOI: 10.1007/s00415-008-0807-9.

VERONESE, S.; SBARBATI, A. Chemosensory systems in COVID-19: Evolution of scientific research. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 12, n. 5, p. 813–824, 2021. DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00788.

WANG, J. H.; KWON, H. J.; JANG, Y. J. Detection of parainfluenza virus 3 in turbinate epithelial cells of postviral olfactory dysfunction patients. **Laryngoscope**, v. 117, n. 8, p. 1445–1449, 2007. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318063e878.

WILSON, N. et al. Improving on estimates of the potential relative harm to health from using modern ENDS (vaping) compared to tobacco smoking. **BMC Public Health**, v. 22, n. 1, p. 1–10, 2022. DOI: 10.1186/s12889-022-13983-3.

WILSON, R. S. et al. Lewy bodies and olfactory dysfunction in old age. **Chemical Senses**, v. 36, n. 4, p. 367–373, 2011. DOI: 10.1093/chemse/bjq139.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: protect people from tobacco smoke, The MPOWER package. Disponível em:

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372043/9789240077164-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 28 maio 2024.

YOUSEM, D. M. et al. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. **American Journal of Neuroradiology**, v. 17, n. 6, p. 1171–1179, 1996.

YUAN, B. C. et al. Investigation of the Sniffin' Sticks olfactory test in Taiwan and comparison with different continents. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 73, n. 9, p. 483–486, 2010. DOI: 10.1016/S1726-4901(10)70103-9.

## **APÊNDICES**



## APÊNDICE B- Questionário de exclusão

### Critérios para exclusão do estudo

Nome:

Data:

1	<b>Você fuma?</b>	1 – Sim	2 – Não	9 – NS/NR
2	<b>Você tem rinite? Se sim, a última crise faz menos de duas semanas?</b>	1 - Sim	2 – Não	9 – NS/NR
3	<b>Você está resfriado(a) ou gripado(a)?</b>	1 - Sim	2 – Não	9 – NS/NR
4	<b>Você tem alguma doença nasal? Se sim, qual?</b>			
5	<b>Você esteve resfriado(a) ou gripado(a) a menos de duas semanas?</b>	1 - Sim	2 – Não	
6	<b>Sofre de alguma destas doenças?</b>			
	<b>a) Parkinson</b>	1 - Sim	2 – Não	9 – NS/NR
	<b>b) Alzheimer</b>	1 - Sim	2 – Não	9 – NS/NR
	<b>c) Epilepsia</b>	1 - Sim	2 – Não	9 – NS/NR
	<b>d) Acidente vascular cerebral</b>	1 - Sim	2 – Não	9 – NS/NR
	<b>e) Tumor no cérebro</b>	1 - Sim	2 – Não	9 – NS/NR
	<b>f) Alguma doença cerebral não especificada acima? Se sim, qual?</b>			9 – NS/NR
7	<b>Você tem hanseníase?</b>	1 - Sim	2 – Não	9 – NS/NR

## APÊNDICE C – Termo de consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do estudo “VALIDAÇÃO CLÍNICA DO TESTE OLFATÓRIO OLFATO-UP NA TRIAGEM DE PACIENTES COM E SEM PERDA DE OLFATO” que tem como objetivo validar o teste olfatório OLFATO-UP na triagem de pacientes com e sem queixas de disfunção olfatória. Acreditamos que esta pesquisa seja importante porque a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 renovou o interesse da comunidade científica acerca dos tratamentos e testes disponíveis para casos de disfunção olfatória pós-infecção viral, dado o elevado número de pacientes com tais sintomas. Estudos associam distúrbios olfatórios a consequências psicossociais significativas para os pacientes, como ansiedade, prejuízo da experiência alimentar, isolamento e dificuldades de relacionamento. Observa-se, também correlação entre disfunção olfatória a outros importantes desfechos, como doenças neurodegenerativas, depressão e morte.

#### **PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO**

Na sua participação no referido estudo será necessário que responda a perguntas sobre seus dados demográficos, como idade, sexo, grau de escolaridade, etnia, além de dados referentes à história pregressa de saúde do paciente, hábitos e vícios, bem como seus antecedentes familiares e pessoais. Todos os participantes serão avaliados com o UPSIT e após com o OLFATO-UP teste. O Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) – Teste considerado padrão ouro em avaliação olfatória, é de fácil aplicabilidade apresenta-se atualmente com versão traduzida para o português e validado para a população brasileira. O teste pode ser realizado pelo próprio paciente e é composto por 40 aromas exalados após a raspagem do local indicado. A partir da pontuação alcançada é possível classificar objetivamente a capacidade olfatória do paciente. Quanto ao OLFATO-UP teste – Teste de múltipla escolha em que o paciente irá tentar definir o aroma a qual será exposto, escolhendo uma entre quatro opções que serão apresentadas. Ao todo serão utilizadas 12 essências no exame para avaliação do desempenho olfatório. A pesquisa será realizada totalmente presencial.

#### **RISCOS E BENEFÍCIOS**

O benefício ao participar da pesquisa é a possibilidade de realizar a avaliação olfatória com o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) – considerado padrão ouro para o estudo do olfato. Ademais, não haverá demais benefícios diretos ou indiretos na participação da pesquisa. Através deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está sendo alertado de que há riscos de possíveis desconfortos principalmente durante o teste olfatório, como dores de cabeça devido a exposição odorífera às essências, e relacionado ao constrangimento para responder às perguntas ou a quebra de confidencialidade dos dados coletados. Para minimizar tais riscos, nós pesquisadores tomaremos as seguintes medidas: os pacientes serão orientados a entrar em contato com o médico responsável pela pesquisa caso apresentem reação adversa e qualquer desconforto experimentado decorrente da pesquisa. Mediante comprovação da relação causal com o estudo em si, você terá direito à assistência gratuita que será prestada pelos pesquisadores do estudo. Para reduzir os riscos nós pesquisadores tomaremos as seguintes medidas: pacientes serão orientados sobre o correto uso dos testes olfativos, quanto as informações fornecidas para pesquisa, apenas os pesquisadores terão acesso aos dados, que serão armazenados em local seguro com senha; e os questionários serão realizados em ambiente médico reservado e com linguagem apropriada à situação.

#### **SIGILO E PRIVACIDADE**

Nós pesquisadores garantiremos a você que sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, lhe identificar, será mantido em sigilo. Nós pesquisadores nos responsabilizaremos pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição dos dados de pesquisa.

#### **AUTONOMIA**

Nós lhe asseguramos assistência durante toda pesquisa, bem como garantiremos seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que você queira saber antes, durante e depois de sua participação. Também informamos que você pode

se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerá qualquer prejuízo à assistência que vem recebendo.

#### **RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO**

Caso tenha qualquer despesa decorrente exclusivamente da participação nesta pesquisa e mediante comprovação, tais como transporte, alimentação entre outros, bem como de seu acompanhante (se for o caso), haverá ressarcimento dos valores mediante depósito em conta corrente ou PIX. De igual maneira, caso ocorra algum dano inesperado decorrente de sua participação no estudo que exija tratamento, após comprovação de relação causal, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

#### **CONTATO**

O pesquisador envolvido com o referido projeto é o Dr. Marco Aurélio Fornazieri e com ele você poderá manter contato pelos telefones Telefone: (43) 98813-3812, E-mail: marcofornazieri@gmail.com.

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR (CEP) pelo telefone (41) 3271-2103 entre segunda e sexta-feira das 08h00 às 17h30 ou pelo e-mail [nep@pucpr.br](mailto:nep@pucpr.br).

#### **DECLARAÇÃO**

Declaro que li e entendi todas as informações presentes nesse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive a oportunidade de discutir as informações deste termo. Todas as minhas perguntas foram respondidas e eu estou satisfeito com as respostas. Entendo que receberei uma via assinada e datada deste documento e que outra via assinada e datada será arquivada nos pelo pesquisador responsável do estudo.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

#### **Dados do participante da pesquisa**

Nome:

Telefone:

e-mail:

Local, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

Assinatura do participante da pesquisa Assinatura do Pesquisador