

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

O valor preditivo de um teste olfativo na Esclerose Múltipla

Maria Clara Torres Cunha Carvalho

M

2020



O valor preditivo de um teste olfativo na Esclerose Múltipla

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

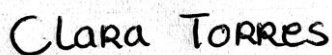
Maria Clara Torres Cunha Carvalho

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: claratorrescunha@gmail.com

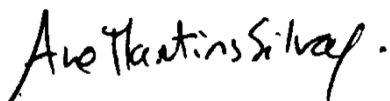


Orientadora: Ana Alexandra Duarte Martins da Silva

Assistente graduada de Neurologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: anamartins.neurologia@chporto.min-saude.pt



Coorientadora: Sara Marta Pereira Santos Cavaco

Responsável da Unidade de Neuropsicologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Afiliação: Centro Hospitalar Universitário do Porto

Endereço: sara.cavaco@chporto.min-saude.pt



Porto, junho de 2020

Dedicatória

À minha Mãe - a minha maior força motriz desde a minha pequenez

“(...) Não me esqueci de nada, mãe.

Guardo a tua voz dentro de mim.

E deixo-te as rosas.

Boa noite. Eu vou com as aves. (...)”

- Eugénio de Andrade, *Poema à Mãe*

Agradecimentos

À minha orientadora Prof. Dra. Ana Martins da Silva, e coorientadora Prof. Dra. Sara Cavaco, pela sede insaciável de conhecimento e de trazer descobertas inovadoras à comunidade científica, muito agradeço por todo o trabalho, dedicação, e tempo perdido na orientação e realização deste trabalho. Louvo o interesse e iniciativa em manter vários projetos de natureza investigativa, tendo tido eu o privilégio de participar num deles.

À Dra. Inês, pela companhia e palavras amigas, e por se mostrar sempre pronta em ajudar.

À minha família e amigos, por todo o apoio dado, pelas longas conversas de motivação quando o cansaço e receios eram já de um nível considerável.

Resumo

Introdução: A disfunção olfativa tem sido descrita em populações de doentes com Esclerose múltipla. Esta disfunção tem sido associada a variáveis de atividade e gravidade clínica, contudo, o seu valor prognóstico é, até à data, pouco conhecido.

Objetivos: Este estudo pretende explorar os resultados a longo termo associados ao desempenho no *Brief-Smell Identification Test* de uma população de doentes com Esclerose múltipla.

Métodos: Foi realizada uma revisão retrospectiva dos registos clínicos de 149 dos 153 doentes que participaram num estudo prévio de Silva, *et. al.* 2012. A mediana de seguimento destes doentes foi de 121 meses. Foram recolhidos dados demográficos e clínicos da última consulta de neurologia com avaliação do *Expanded Disability Severity Score*. Foi também registada a data do último contacto clínico ou data do óbito para fazer a análise de sobrevida.

Resultados: Os doentes com Esclerose múltipla com disfunção olfativa no momento inicial (em T1) tiveram uma maior elevação por mês na pontuação do *Multiple Sclerosis Severity Scale* e na escala de *Age-Related Multiple Sclerosis Severity* durante o seguimento. Tiveram também um maior risco de morte, mesmo após ajuste para outras covariáveis. Estas associações foram confirmadas no subgrupo de doentes com curso progressivo (n=33), mas não em doentes com curso recidivante-remitente (n=116).

Conclusões: Os resultados deste estudo demonstram que a alteração da função olfativa na Esclerose múltipla tem um valor prognóstico, em especial nos doentes com curso progressivo. Reforça ainda o papel do uso de uma medida de identificação do odor como marcador de neurodegeneração nesta patologia.

Palavras-chave:

Esclerose Múltipla; Olfato; Prognóstico; Idade; Doenças neurodegenerativas; Sobrevida.

Abstract

Introduction: Olfactory dysfunction has been linked to clinical severity variables in several Multiple Sclerosis populations. Though, its prognostic value is still unknown.

Objective: The aim of this study was to explore the long-term outcome associated with performance in a Brief-Smell Identification Test in a cohort of patients with Multiple Sclerosis.

Methods: A retrospective review of the clinical records was conducted in 149 patients who participated in a previous study by Silva, *et. al.*, 2012, with a median follow-up of 121 months. Demographic and clinical data regarding the last clinical appointment with Expanded Disability Severity Scale measurement were collected. For survival analyses, the date of the last clinical contact or death was recorded.

Results: This review revealed that patients with impaired olfaction at baseline (T1) had greater change per month during follow-up (as measured by increases in Multiple Sclerosis Severity Scale and Age-Related Multiple Sclerosis Severity scores) and a higher hazard of death, even when adjusting for other covariates. These associations were confirmed in the subgroup of patients with progressive course (n=33), but not among patients with relapsing-remitting Multiple sclerosis (n=116).

Conclusion: This study's results demonstrate that impaired olfaction in Multiple sclerosis has prognostic value, especially among patients with a progressive course, and supports the use of an odor identification measure as a marker of neurodegeneration in progressive Multiple sclerosis.

Key-words:

Multiple Sclerosis; Olfaction; Prognosis; Aging; Neurodegenerative diseases; Survival.

Lista de Abreviaturas

ARMSS – *Age-related Multiple Sclerosis Severity*

B-SIT – *Brief Smell Identification Test*

DA – Doença de Alzheimer

DP – Doença de Parkinson

EDSS – *Expanded Disability Status Scale*

EM – Esclerose múltipla

EMPP – Esclerose múltipla primariamente progressiva

EMPR – Esclerose múltipla progressivo-recidivante

EMRR – Esclerose múltipla redicivante-remitente

EMSP – Esclerose múltipla secundariamente progressiva

FMD – Fármacos modificadores de doença

HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HR – *Hazard ratio*

MMSE – *Mini Mental State Examination*

MSSS – *Multiple Sclerosis Severity Scale*

OR – *Odds ratio*

SNC – Sistema nervoso central

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iii
Lista de Abreviaturas.....	iv
Índice	v
Lista de Tabelas	vi
Lista de Figuras	vii
Introdução.....	1
Objetivo do trabalho:	2
Metodologia	3
Análise estatística:.....	4
Resultados	5
Disfunção olfativa e parâmetros clínicos	5
Disfunção olfativa e sobrevida	5
Discussão	7
Referências.....	10
Tabelas	13
Figuras	19

Lista de Tabelas

Tabela I – Resumo dos estudos da disfunção olfativa na EM

Tabela II – Características demográficas e clínicas da amostra

Tabela III – Alterações clínicas entre T1 e a última avaliação em doentes com EM de acordo com o desempenho no B-SIT em T1

Tabela IV: Taxa de risco de morte no último registo clínico para o total da amostra

Lista de Figuras

Figura 1: Curvas de sobrevida de acordo com o desempenho no B-SIT

Introdução

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por fenómenos de inflamação, desmielinização e degenerescência axonal que interferem na transmissão do impulso nervoso⁽¹⁻³⁾. A disseminação das lesões na EM atingindo diferentes locais, tais como o encéfalo, medula espinal e nervo ótico levam ao aparecimento de défices sensoriais, motores, cognitivo-comportamentais, visuais, entre outros^(2, 4). O início dos sintomas de EM ocorre geralmente entre a segunda e quarta décadas de vida, com 2-10% dos casos com início após a quinta década de vida e apenas 1% abaixo dos 10 anos de idade^(2, 5, 6). Afeta mais o sexo feminino do que o masculino numa razão de 2.5:1. No que toca à sua etiopatogenia, embora esta não seja ainda totalmente compreendida, admite-se que seja uma doença de natureza multifactorial, na qual fatores genéticos e ambientais contribuem para o seu aparecimento^(2, 4).

O curso da doença é variável e pouco previsível, definindo-se classicamente quatro cursos clínicos de EM: recidivante-remitente (EMRR), secundariamente progressivo (EMSP), primariamente progressivo (EMPP) e progressivo-recidivante (EMPR)⁽⁷⁾. Nos últimos anos, foi feita uma revisão da classificação, considerando não apenas o curso da doença mas também a sua atividade, sendo proposta nesta nova classificação a existência de dois fenótipos: doença recidivante-remitente e doença progressiva, incluindo neste último os doentes com EMSP e EMPP⁽⁸⁾.

Estudos em populações de doentes com EM permitiram identificar variáveis demográficas e clínicas como possíveis fatores de prognóstico precoce em doentes com EMRR, entre as quais se destacam: a apresentação inicial com sintomas esfinterianos, o intervalo de tempo curto entre o 1º e o 2º surto, a maior frequência de surtos nos 2 primeiros anos e a recuperação incompleta do 1º surto^(9, 10). Os fatores preditivos de prognóstico em doentes com curso progressivo têm sido menos explorados. Há, contudo, estudos que não encontraram associação entre o número de surtos nos primeiros anos e a data da conversão para EMSP⁽¹¹⁻¹³⁾.

O tratamento da EM tem por base fármacos modificadores de doença (FMD), sendo estes especialmente eficazes no tratamento de doentes com curso recidivante-remitente⁽²⁾. Para os doentes com curso progressivo, seja EMSP ou EMPP, algumas alternativas terapêuticas surgiram nos últimos anos, mas a sua eficácia é ainda limitada⁽¹⁴⁾.

A presença de disfunção olfativa, um sintoma frequente de doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson (DP)^(15, 16) e a doença de Alzheimer (DA)^(17, 18), tem sido também documentada noutras doenças auto-imunes como o Lúpus Eritematoso Sistémico com atingimento do SNC⁽¹⁹⁾, bem como em populações de doentes com EM⁽²⁰⁾ (Tabela I). Alguns estudos revelaram que o

desempenho do limiar olfativo em doentes com EM está relacionado com surtos e atividade inflamatória da doença⁽²¹⁻²³⁾, enquanto que a identificação e discriminação olfativas parecem estar mais relacionadas com um maior grau de incapacidade e com o curso progressivo da doença⁽²³⁻²⁷⁾. Por último, estudos longitudinais de curto seguimento (até três anos) apontam que a função olfativa pode ser preditiva de agravamento de incapacidade na EM^(25, 27, 28). Estes resultados sugerem que a disfunção olfativa poderá ser um marcador de neurodegeneração na EM.

Estudos longitudinais de populações de idosos sem doença evidente encontraram um aumento do risco de morte em indivíduos com disfunção olfativa, avaliada pelo *Brief-Smell Identification Test* (B-SIT) e por outros testes olfativos⁽²⁹⁾.

Até à data deste estudo, não encontramos estudos a explorar a disfunção olfativa como preditor de sobrevida na EM.

Objetivo do trabalho:

O objetivo do presente estudo foi investigar se a disfunção olfativa em doentes com EM se associa a maior declínio clínico (incluindo conversão de EMRR para EMSP) e maior risco de morte durante dez anos de seguimento.

O trabalho apresentado teve como base um estudo de investigação realizado no Centro Hospitalar Universitário do Porto que incluiu 153 doentes com EM e 165 controlos saudáveis⁽²⁴⁾. Nesta população, observou-se que havia uma maior prevalência de disfunção olfativa (avaliada com o B-SIT) em doentes com EMSP (68.8%) do que com EMRR (3.3%) ou EMPP (12.5%). Os achados encontrados sugeriam que o B-SIT poderia ser um marcador clínico de neurodegeneração na EM.

Metodologia

Foi realizada uma revisão retrospectiva dos processos clínicos em 149 doentes com EM (Tabela II), dos 153 participantes do estudo original⁽²⁴⁾. Três doentes foram perdidos durante o seguimento (i.e., sem avaliação clínica posterior), e um teve alteração de diagnóstico.

A avaliação inicial dos participantes (T1) decorreu entre maio de 2009 e julho de 2010. A revisão retrospectiva dos processos clínicos foi conduzida em março e abril de 2020. O intervalo médio entre a avaliação inicial (T1) e a última avaliação (T2) foi de 118 meses e o intervalo médio entre T1 e o último registo clínico (TS) foi de 121 meses. T2 foi definido como a última consulta regular de neurologia com avaliação do *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)⁽³⁰⁾, excluindo consultas por agravamentos ou surtos de EM. TS foi definido como a última visita clínica, último contacto telefónico (i.e., a última data em que se soube que o doente estava vivo) ou data de óbito.

Os seguintes dados foram colhidos em T1 e T2: sexo, idade (anos), educação (anos), idade ao início da doença (anos), duração da doença (anos), EDSS, *Multiple Sclerosis Severity Scale* (MSSS)⁽³¹⁾, *Age-Related Multiple Sclerosis Severity* (ARMSS)⁽³¹⁾ e curso da doença⁽⁸⁾. A variação clínica por mês do EDSS, MSSS e ARMSS foi calculada como se segue: [(pontuação em T2 – pontuação em T1)/ (número de meses entre avaliações) *100]. Um valor mais elevado corresponde a um maior aumento da pontuação entre avaliações.

Os instrumentos aplicados na avaliação inicial (T1) foram: o B-SIT como meio de avaliação olfativa, o *Mini Mental State Examination* (MMSE) como ferramenta de avaliação do estado cognitivo, e a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) para determinar a presença ou ausência de sintomas de ansiedade e depressão.

O B-SIT (distribuído comercialmente pela *Sensonics, Inc*, Haddon Heights, USA), é um teste de autoadministração que consiste em riscar com um lápis uma tira de odor microcapsulado, o que liberta uma substância odorífera. Em seguida é pedido ao doente que identifique esse mesmo odor (item) de entre quatro opções de escolha múltipla apresentadas. O doente deverá repetir o processo para doze itens diferentes, sendo que a pontuação obtida corresponde ao número total de respostas certas (varia entre 0 e 12). Considera-se alteração no B-SIT ou hiposmia quando a pontuação é menor ou igual a oito e este resultado traduz disfunção olfativa.

De forma a explorar a sobrevida da amostra foram colhidos os seguintes dados no momento TS: intervalo entre T1 e TS (meses), idade (anos) e duração da doença (anos).

O estudo recebeu aprovação da comissão de ética institucional, de acordo com a Declaração de Helsínquia.

Análise estatística:

Foram usadas estatísticas descritivas para caracterização da amostra de doentes. Fez-se uma regressão logística para avaliar a relação de probabilidade entre alteração do B-SIT e curso clínico da doença em T1, e calculou-se a variação de pontuação por mês do EDSS, MSSS e ARMSS entre T1 e T2. Comparámos as variações por mês para cada uma das três pontuações referidas entre doentes com B-SIT normal e doentes com B-SIT alterado em T1, usando o teste de *Mann-Whitney*. O método de sobrevivência de *Kaplan-Meier* foi usado para estimar o tempo de sobrevida. A taxa de risco (HR) para morte associada a diferentes variáveis clínicas e demográficas em T1 foi calculada através da regressão de Cox. As variáveis em T1 com um valor de *p* associado a taxa bruta de risco inferior a 0.05 foram consideradas para análise de multivariáveis. Ajustou-se uma regressão de Cox com estas variáveis usando um método de seleção do tipo *backward stepwise*, sendo que apenas as variáveis significativas permaneceram no modelo final.

Resultados

Disfunção olfativa e parâmetros clínicos

A frequência de doentes com alterações no B-SIT por curso de doença em T1 foi de: 4/116 na EMRR (3%), 11/16 na EMSP (69%) e 2/17 na EMPP (12%). A probabilidade de ter um B-SIT alterado foi maior nos doentes com doença progressiva (OR=18.2, IC95%: 5.4, 61.5, $p<0.001$), especialmente nos doentes com EMSP (OR=61.6, IC95%: 14.4, 263.5, $p<0.001$) em comparação com doentes com curso recidivante-remitente, confirmando os resultados do estudo original ⁽²⁴⁾. Contudo, um B-SIT alterado não foi preditivo de conversão de EMRR para EMSP durante o seguimento. Dos 116 doentes com EMRR em T1, apenas 7 (6.3%) converteram para EMSP durante o seguimento. Nenhum destes 7 doentes tinha um B-SIT alterado em T1.

Os doentes com disfunção olfativa tiveram um maior aumento de gravidade da doença entre T1 e T2, medido pela variação por mês da pontuação de MSSS (medianas: 0.52 vs. -0.03, $p=0.012$) e de ARMSS (medianas: 0.33 vs. -0.01, $p=0.044$) do que em doentes sem disfunção olfativa (Tabela III). No subgrupo de doentes com doença progressiva, i.e. EMSP e EMPP ($n=33$), as variações por mês na pontuação de MSSS (medianas: 0.62 vs. -0.31, $p=0.002$) e de ARMSS (medianas: 0.54 vs. -0.07, $p=0.007$) foram significativamente mais elevadas nos doentes com B-SIT alterado em T1. Não foi observada uma associação estatisticamente significativa entre a variação por mês na pontuação do EDSS e o desempenho no B-SIT em T1, tanto na amostra total (medianas: 0.85 vs. 0.69, $p=0.150$) como no subgrupo de doentes com curso de doença progressivo (medianas: 0.89 vs. 0.50, $p=0.096$). Não foi observada nenhuma diferença na variação por mês da pontuação do EDSS ($p=0.964$), do MSSS ($p=0.916$) ou do ARMSS ($p=0.904$) entre doentes com EMRR com B-SIT normal ou B-SIT alterado em T1.

Disfunção olfativa e sobrevida

Durante o seguimento, 8/149 (5%) dos doentes com EM morreram entre 6 e 107 meses desde T1 (mediana=40 meses). Os registos hospitalares revelaram que em data próxima do momento do óbito (i.e., à data do óbito ou nos dias prévios a este evento) cinco doentes tiveram infeções graves que obrigaram a hospitalização, dois doentes tiveram eventos cardiovasculares e um doente faleceu de hepatite autoimune fulminante. Os doentes que faleceram apresentavam as seguintes características à data do óbito: idade entre 41 e 68 anos (mediana=48 anos); idade de início de

doença entre os 23 e 44 anos (mediana=33 anos); duração da doença entre 8 a 36 anos (mediana=18 anos) e o tempo médio estimado de sobrevida desde o início da doença foi de 44.45 anos (IC 95%: 41.9, 47.1).

O número de óbitos observado em doentes com B-SIT normal foi de 3/132 (2%), e em doentes com B-SIT alterado foi de 5/17 (29%). Explorámos, então, o efeito do desempenho alterado do B-SIT no risco de morte: doentes com B-SIT alterado tinham um maior risco de morte (HR=13.60, IC95%: 3.3, 57.0, $p<0.001$), mesmo após este ser ajustado para outras covariáveis (Tabela IV, Figura 1). No subgrupo de doentes com curso progressivo de EM ($n=33$), o risco de morte também foi tendencialmente superior em doentes com B-SIT alterado em T1 (HR=8.2, $p=0.055$). Apenas dois doentes com EMRR faleceram, pelo que a taxa de risco (HR) não foi possível de calcular. A análise de sobrevida dos resultados obtidos em T1 é maioritariamente idêntica à dos obtidos na sobrevida desde o início da doença (dados não apresentados). O tempo médio estimado de sobrevida desde o início da doença em doentes com B-SIT normal foi de 46.9 anos (IC 95%: 45.7, 48.1) e nos doentes com B-SIT alterado foi de 36.9 anos (IC 95%: 30.4, 43.4).

Foram explorados os efeitos das variáveis demográficas e clínicas no tempo de sobrevida (Tabela IV). O número de óbitos observado durante o seguimento foi tendencialmente maior no sexo masculino (5/47, 11%) do que no sexo feminino (3/102, 3%). A taxa de risco de morte no sexo masculino foi de 3.99 ($p=0.058$, IC95%: 0.95, 16.7). A taxa de risco de morte foi mais elevada com valores mais elevados de EDSS (HR=2.07, IC95%: 1.4, 3.1, $p<0.001$), MSSS (HR=1.98, IC95%: 2.0, 3.0, $p=0.002$) e ARMSS (HR=1.94, IC95%: 1.3, 3.0, $p=0.004$). O número de óbitos observado por curso de doença em T1 foi de: 2/116 na EMRR (2%), 4/12 na EMSP (25%), e 2/17 na EMPP (12%). A taxa de risco de morte foi mais elevada em doentes com doença progressiva (HR=11.44, IC95%: 2.3, 56.8, $p=0.003$) do que em doentes com EMRR. Doentes com melhor desempenho cognitivo em T1 ($MMSE\geq 27$) tiveram um risco de morte inferior (HR=0.07, IC95%: 0.02, 0.3, $p<0.001$). Não foram observados efeitos significativos da idade, educação, idade ao início da doença, duração da doença ou de ansiedade e depressão (quantificados através da pontuação obtida no HADS) no tempo de sobrevida na análise univariada (Tabela IV).

Discussão

No estudo apresentado, os doentes com EM e alteração no B-SIT tiveram uma maior elevação por mês da pontuação de gravidade clínica, medida pelo MSSS e ARMSS, e um maior risco de morte durante um seguimento de aproximadamente 10 anos. Os resultados obtidos são consistentes com estudos recentes^(25, 27, 28), e sugerem que um breve teste de identificação olfativa pode providenciar valor prognóstico na EM. No entanto, o seu valor preditivo apenas foi evidente em doentes com curso clínico progressivo da doença. De acordo com a classificação fenotípica da EM de 2013⁽³²⁾, os casos de EMSP e EMPP foram analisados como um único grupo. Estes dois subtipos tradicionais da doença partilham várias características patológicas e frequentemente apresentam achados paraclínicos e laboratoriais semelhantes⁽³³⁾.

O valor preditivo do B-SIT nos doentes com curso progressivo foi mais evidente para as pontuações no MSSS e ARMSS, do que para as pontuações no EDSS. As escalas de pontuação de gravidade, como o MSSS e o ARMSS, permitem uma abordagem mais completa da gravidade relativa da doença do que o EDSS, pois nestes índices tem-se em consideração a duração da doença e a idade do doente no momento da avaliação^(31, 34). O efeito da idade atual do doente na sua evolução da doença tem sido cada vez mais reconhecido^(35, 36). No presente estudo, a pontuação de ARMSS mostrou ser um preditor significativo de morte, mesmo quando considerando outras covariáveis. Este achado suporta a teoria de que a interação entre idade e a EM contribui para o prognóstico da doença. Há evidência de que na EM progressiva, a inflamação diminui com a idade e duração da doença, enquanto que a neurodegeneração é amplificada por fatores relacionados com o envelhecimento cerebral e o acumular de alterações patológicas no SNC^(37, 38). Um outro aspeto importante é o reconhecimento de que a função olfativa diminui com a idade⁽³⁹⁾, contudo, o ponto de corte utilizado para definir hipósmia neste estudo (i.e. B-SIT≤8) teve uma especificidade de 98%, de acordo com os resultados de um grupo de comparação de sujeitos saudáveis com características demográficas semelhantes⁽²⁴⁾.

A disfunção olfativa é um marcador precoce e pré-clínico de doenças neurodegenerativas, tal como a DP e a DA^(16, 17). Há também evidência crescente de que défices na identificação do odor podem ser um preditor de declínio cognitivo^(17, 40), de progressão mais rápida da doença⁽¹⁵⁾, e de sobrevida mais curta em doenças neurodegenerativas que não a EM ou em populações de idosos^(29, 40). Com base neste conhecimento, especulámos que défices de identificação do odor nos doentes com EM progressiva são marcador de neurodegeneração mais extensa.

À semelhança do descrito na literatura, a sobrevida na presente população de doentes com EM foi afetada por diversos fatores além do desempenho olfativo, nomeadamente acumulação de incapacidade, curso clínico, e idade ao início da doença^(41, 42). Não foi encontrado nenhum efeito significativo do sexo no tempo de sobrevida, suportando que este não é um fator importante para a sobrevida na EM. Contudo, e de acordo com alguns estudos, os doentes do sexo feminino nesta população tiveram uma tendência de sobrevida maior do que os doentes do sexo masculino⁽⁴¹⁾. Os estudos de sobrevida em populações de doentes com EM demonstraram que a esperança de vida na EM está reduzida em 7-14 anos em comparação com a população geral saudável, e que pelo menos 50% dos doentes morrem de causas diretamente relacionadas com a EM⁽⁴¹⁻⁴³⁾. A evolução clínica da nossa população de EM durante um período de 10 anos seguiu um padrão semelhante a outras coortes de doentes na era terapêutica atual⁽¹¹⁾ e o tempo de sobrevida estimado desde o início da doença encontra-se de acordo com outros estudos recentes⁽⁴¹⁾. Embora tenhamos considerado todas as causas de mortalidade, presumimos que a morte estava relacionada com EM em todos os casos, exceto na doente que faleceu de hepatite fulminante. À semelhança de outros estudos retrospectivos, a recolha de dados clínicos a partir de registos médicos de uma população previamente estudada foi limitada em alguns casos devido a ausência de determinados dados (e.g. as consultas de neurologia carecerem de alguma informação clínica) e informação ambígua (e.g. no que toca a exacerbação atual ou recente de EM). Para minimizar esta limitação, os procedimentos de como lidar com dados ambíguos ou em falta foram definidos *a priori*. Na maioria dos casos, a avaliação do EDSS e a classificação do curso da doença foram feitos pelo mesmo neurologista em T1 e T2, assim reduzindo a ocorrência de potenciais problemas relacionados com confiabilidade entre avaliadores. O tamanho da amostra e o pequeno número de óbitos observados durante o acompanhamento limitaram as análises de sobrevida.

Não foi observada relação entre o desempenho no B-SIT dos doentes com EMRR com a progressão clínica durante o seu seguimento (incluindo alterações de pontuação nas escalas de incapacidade e gravidade, ou conversão de EMRR para EMSP), nem foi observada relação com a sobrevida.

Os estudos que investigaram os fatores preditores de progressão de EM sugerem a existência de diferentes fatores em doentes com EMRR e EM progressiva^(11, 13). A clara distinção encontrada neste estudo fornece ainda mais evidência da heterogeneidade da EM⁽⁴⁴⁾, e da necessidade de uma identificação precisa do estado progressivo da doença⁽³²⁾.

Em suma, descrevemos pela primeira vez que o défice de identificação do odor em doentes com curso progressivo de EM é preditivo de um pior prognóstico num período de 10 anos, tal como é avaliado pela rápida evolução nas escalas de pontuação de gravidade clínica, e pelo tempo de

sobrevida mais curto. Os resultados do estudo devem ser reproduzidos numa coorte grande e representativa de doentes com EM.

Referências

1. Brück W, Stadelmann C. Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2003;24 Suppl 5:S265-7.
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *New Engl J Med.* 2018;378(2):169-80.
3. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain : a journal of neurology.* 2009;132(Pt 5):1175-89.
4. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(6):752-9.
5. Gadoth N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev.* 2003;25(4):229-32.
6. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology.* 2002;59(7):1006-10.
7. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907-11.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
9. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(3):269-74.
10. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain : a journal of neurology.* 2003;126(Pt 4):770-82.
11. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 2016;80(4):499-510.
12. Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(3):314-24.
13. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology.* 2009;73(20):1616-23.
14. Ciotti JR, Cross AH. Disease-Modifying Treatment in Progressive Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20(5):12.
15. Cavaco S, Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Moreira I, Fernandes J, et al. Abnormal Olfaction in Parkinson's Disease Is Related to Faster Disease Progression. *Behav Neurol.* 2015;2015:976589.

16. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis.* 2012;46(3):527-52.
17. Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, et al. Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurol.* 2016;73(1):93-101.
18. Zhang J. Olfactory Loss-On the Road to Potential Diagnosis Criteria of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):761-2.
19. Cavaco S, Martins da Silva A, Santos E, Coutinho E, Marinho A, Moreira I, et al. Are cognitive and olfactory dysfunctions in neuropsychiatric lupus erythematosus dependent on anxiety or depression? *J Rheumatol.* 2012;39(4):770-6.
20. Lucassen EB, Turel A, Knehans A, Huang X, Eslinger P. Olfactory dysfunction in Multiple Sclerosis: A scoping review of the literature. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;6:1-9.
21. Lutterotti A, Vedovello M, Reindl M, Ehling R, DiPauli F, Kuenz B, et al. Olfactory threshold is impaired in early, active multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(8):964-9.
22. Bsteh G, Hegen H, Ladstätter F, Berek K, Amprosi M, Wurth S, et al. Transient impairment of olfactory threshold in acute multiple sclerosis relapse. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;23:74-7.
23. Bsteh G, Berek K, Hegen H, Teuchner B, Auer M, Wurth S, et al. Smelling multiple sclerosis: Different qualities of olfactory function reflect either inflammatory activity or neurodegeneration. *Mult Scler.* 2020;26(1):57-68.
24. Silva AM, Santos E, Moreira I, Bettencourt A, Coutinho E, Gonçalves A, et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: association with secondary progression. *Mult Scler.* 2012;18(5):616-21.
25. Ciurleo R, Bonanno L, De Salvo S, Romeo L, Rifici C, Sessa E, et al. Olfactory dysfunction as a prognostic marker for disability progression in Multiple Sclerosis: An olfactory event related potential study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196006.
26. Carotenuto A, Costabile T, Moccia M, Falco F, Scala MR, Russo CV, et al. Olfactory function and cognition in relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:1-6.
27. Bsteh G, Steiger R, Tuovinen N, Hegen H, Berek K, Wurth S, et al. Impairment of odor discrimination and identification is associated with disability progression and gray matter atrophy of the olfactory system in MS. *Mult Scler.* 2020;26(6):706-15.
28. Bsteh G, Hegen H, Ladstätter F, Berek K, Amprosi M, Wurth S, et al. Change of olfactory function as a marker of inflammatory activity and disability progression in MS. *Mult Scler.* 2019;25(2):267-74.
29. Liu B, Luo Z, Pinto JM, Shiroma EJ, Tranah GJ, Wirdefeldt K, et al. Relationship Between Poor Olfaction and Mortality Among Community-Dwelling Older Adults: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;170(10):673-81.

30. Kurtzke JF. Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. *Acta Neurol Scand.* 1970;46(4):493-512.
31. Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, Zhu F, Carruthers R, Ramanujam R, et al. Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age. *Mult Scler.* 2017;23(14):1938-46.
32. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
33. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(11):647-56.
34. Kister I, Kantarci OH. Multiple Sclerosis Severity Score: Concept and applications. *Mult Scler.* 2020;26(5):548-53.
35. Trojano M, Liguori M, Bosco Zimatore G, Bugarini R, Avolio C, Paolicelli D, et al. Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2002;51(4):475-80.
36. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology.* 2006;129(Pt 3):595-605.
37. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183-93.
38. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Höftberger R, Bagnato F, Grabner G, et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain : a journal of neurology.* 2016;139(Pt 3):807-15.
39. Doty RL. Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(4):815-25.
40. Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Masurkar A, et al. Olfactory identification deficits and increased mortality in the community. *Ann Neurol.* 2015;78(3):401-11.
41. Scafari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013;81(2):184-92.
42. Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(8):621-5.
43. Burkill S, Montgomery S, Hajiebrahimi M, Hillert J, Olsson T, Bahmanyar S. Mortality trends for multiple sclerosis patients in Sweden from 1968 to 2012. *Neurology.* 2017;89(6):555-62.
44. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;74(24):2004-15.

Tabelas

Tabela I – Resumo dos estudos da disfunção olfativa na EM

Autores e ano	Tipo de estudo	Sujeitos	Outcomes:	Resultados	Comentários
Carotenuto, 2019	Transversal (caso-controlo)	55 doentes com EM 20 controlos saudáveis	Primário: UPSIT Secundários: - Incapacidade neurológica: EDSS - Bateria de testes cognitivos - Destreza manual: 9-HPT - Marcha: T25FW - Depressão: BDI	- Scores de UPSIT inferiores em doentes com EM vs controlos saudáveis; em doentes com EMSP ou disfunção cognitiva - Scores de UPSIT correlacionados com funcionamento cognitivo (função executiva, atenção, velocidade de processamento de informação e memória espacial) e medidas de destreza manual	A disfunção olfativa na EM está associada a: - Curso secundariamente progressivo - Incapacidade física - Disfunção cognitiva
Bsteh, Berek, et al. 2018	Transversal	260 doentes com EM	Primário: <i>Sniffin' Sticks Test</i> Secundários: - Espessura da camada fibrosa do nervo peripapilar da retina (pRNFL) - Número de surtos no último ano - Incapacidade neurológica: EDSS - Medida cognitiva: SDMT - Depressão: BDI	- Associação significativa entre limiar olfativo e nº de surtos no ano anterior à avaliação - Associação significativa entre discriminação e identificação do odor com scores de EDSS, SDMT e pRNFL	- O limiar olfativo parece ser um marcador de atividade inflamatória recidivante (nº de surtos no ano prévio) - A identificação e discriminação do odor parecem ser marcadores de neurodegeneração independentes de atividade recidivante
Silva, Santos et al. 2012	Transversal	151 doentes com EM 165 controlos saudáveis	Primário: B-SIT Secundários: - Incapacidade neurológica: EDSS - MSSS - Ansiedade e Depressão: HADS - Medida cognitiva: MMSE	- A frequência de défice na identificação de odores é significativamente mais elevada nos doentes vs controlos - A frequência de défice na identificação de odores é significativamente mais elevada em EMSP vs EMRR e EMPP vs controlos	- A hiposmia é mais frequente nos doentes com EM do que em controlos saudáveis - O B-SIT teve poder discriminativo entre EMRR e EMSP

Tabela I – Resumo dos estudos da disfunção olfativa na EM (continuação)

Autores e ano	Tipo de estudo	Sujeitos	Outcomes:	Resultados	Comentários
Luterotti, Vedovello, et al. 2011	Transversal (caso-controlo)	50 doentes com EM 30 controlos saudáveis	Primário: - <i>Sniffin' Sticks Test</i> Secundários: - Incapacidade neurológica: EDSS - Depressão: BDI - Qualidade de vida: HAQUAMS - Funcionalidade: MSIS 29 - Medida cognitiva: MMSE	- Os <i>scores</i> de identificação do odor, limiar e combinado de identificação, discriminação e perceção (TDI) foram significativamente inferiores em doentes com EM vs controlos - A hiposmia na identificação, limiar e <i>score</i> de TDI foi mais frequente em doentes com EM vs controlos - Associação significativa entre limiar olfativo e atividade de doença no ano anterior. - Associação negativa significativa entre <i>score</i> de identificação de odor e duração da doença - A função olfativa não estava associada a incapacidade, depressão ou qualidade de vida.	- A hiposmia é mais frequente nos doentes com EM que em controlos saudáveis - O limiar olfativo parece ser marcador de atividade inflamatória em fases precoces - O défice de identificação olfativa surge em doentes com maior duração de doença
Zorzon, Ukmar et al. 2000	Transversal (caso-controlo)	40 doentes com EM 40 controlos saudáveis	Primários: - CC-SIT - Lesões em T2 em RM cerebral (relacionadas com olfato – OBL e global) Secundários: - Incapacidade neurológica: EDSS - Funcionalidade: FIM - Medidas cognitivas: MMSE, SRPM e PASAT - Depressão: HDRS - Ansiedade: HARS	- Correlação robusta entre <i>score</i> de CC-SIT e OBL na amostra de doentes com EM - Correlação significativa entre o <i>score</i> de CC-SIT e EDSS, HARS e HDRS	- A correlação observada entre a perda olfativa e o grau de lesão no cérebro olfativo apoia a teoria de que a extensão e severidade de anomalias na RM em regiões cerebrais específicas estão relacionadas com a presença de disfunção neurológica seletiva e medidas neuropsicológicas
Bsteh, Steiger, et al. 2019	Longitudinal (2 anos)	37 doentes com EM 18 controlos saudáveis	Primários: - <i>Sniffin' Sticks Test</i> - Morfometria de concentração de substância cinzenta (GMC) Secundários: - Número de surtos no último ano - Incapacidade neurológica: EDSS e progressão do EDSS - Medida cognitiva: SDMT - Depressão: BDI	- Correlação entre <i>score</i> alterado na discriminação-identificação (DI <i>score</i>) e diminuição da GMC no <i>putamen</i> e regiões cerebrais temporomesiais em doentes com EM - Associação negativa entre <i>score</i> de DI e progressão no EDSS - Doentes com progressão de incapacidade tiveram uma GMC significativamente mais baixa no <i>putamen</i> e regiões temporomesiais quando comparados com doentes sem progressão no EDSS.	- A alteração no <i>score</i> de DI está associada a atrofia da substância cinzenta em regiões cerebrais relacionadas com a função olfativa - São necessários estudos posteriores para investigar <i>scores</i> de DI e a GMC do <i>putamen</i> e regiões temporomesiais como biomarcadores de progressão de incapacidade

Tabela I – Resumo dos estudos da disfunção olfativa na EM (continuação)

Autores e ano	Tipo de estudo	Sujeitos	Outcomes:	Resultados	Comentários
Ciurleo, Bonanno. 2018	Longitudinal (3 anos)	30 doentes com EM	Primário: - Potenciais evocados olfativos no momento inicial (OERPs) Secundários: - Alteração do EDSS em T0 [<i>baseline</i>] e T1 - Número total de surtos	- Correlação negativa entre alteração/ ausência de OERPs e <i>score</i> de EDSS em T1 - Tendência de correlação negativa entre a alteração ou ausência de OERPs e duração da doença, nº total de surtos e nº total de surtos - Tendência na diferença de <i>score</i> de EDSS entre T1 e T2 nos doentes com ausência de OERPs	As alterações nos OERPs na EM foram relacionados com progressão de incapacidade - apoiando o papel prognóstico de OERPs na EM
Bsteh, Hegen, et al. 2018	Longitudinal (6 meses)	30 doentes com EMRR com surto 30 doentes com EMRR clinicamente estável	Primário: - <i>Sniffin' Sticks Test</i> Secundários: - Incapacidade neurológica: EDSS - Depressão: BDI - Medida cognitiva: MMSE	O limiar olfativo está significativamente alterado em doentes com surtos de EM na <i>baseline</i> , na 4ª semana e na 12ª semana, comparativamente a doentes clinicamente estáveis com EM. Nos doentes com EMRR com surto que iniciaram tratamento modificador de doença, o limiar olfativo não mostrou alterações em relação ao grupo de EM estável a partir da 12ª semana.	As alterações no limiar olfativo são transitórias e relacionam-se com surtos de doença – marcador de atividade inflamatória na EM
Bsteh, Hegen, et al. 2017	Longitudinal (3 anos)	151 doentes com EM 30 controlos saudáveis	Primário: - <i>Sniffin' Sticks Test</i> Secundários: - Nº de surtos/ ano - Incapacidade neurológica: progressão no <i>score</i> de EDSS - Medida cognitiva: SDMT	- A discriminação e identificação olfativas deterioraram-se significativamente no curso de 3 anos - A deterioração da discriminação e identificação olfativas foi irreversível e estava fortemente associada a progressão do EDSS	- A alteração do limiar olfativo é transitório e prediz atividade inflamatória da doença - A identificação e discriminação associam-se a progressão de incapacidade - marcador de neurodegeneração.

University of Pennsylvania Smelling Test – UPSIT; *Expanded Disability Status Scale* – EDSS; *Nine-hole Peg Test* - 9-HPT; *Timed 25-foot Walk* - T25FW; *Beck Depression Inventory* – BDI; EM curso secundariamente progressivo – EMSP; *Symbol Digit Modalities Test* – SDMT; *Brief Smell Identification Test* - B-SIT; *Multiple Sclerosis Severity Scale* – MSSS; *Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS; *Mini Mental State Examination* – MMSE; *Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis* –HAQUAMS; *Multiple Sclerosis Impact Scale* - MSIS 29; *Cross-cultural Smell Identification Test* - CC-SIT; *Functional Independent Measure* - FIM; *Standard Raven Progressive Matrices* - SRPM ; *Paced Auditory Serial Addition Test* – PASAT; *Hamilton Depression Rating Scale* – HDRS; *Hamilton Anxiety Rating Scale* – HARS; *score discriminação-identificação* – DI; *score identificação, discriminação e percepção* - TDI

Tabela II – Características demográficas e clínicas da amostra

		Doentes com EM (n=149)		
		T1	Última avaliação	Último registo clínico
Sexo – feminino		102 (69%)	-	-
Idade – anos		41 (35, 50)	50 (43, 59)	50 (44, 59)
Educação – anos		12 (6, 16)	-	-
Idade ao início da doença – anos		29 (23, 37)	-	-
Duração da doença – anos		10 (5, 17)	19 (14, 26)	20 (44, 59)
EDSS		3 (1, 4)	3.5 (1.5, 6.0)	-
MSSS		3.8 (1.7, 6.5)	3.8 (1.6, 6.3)	-
ARMSS		4.4 (1.7, 7.33)	4.3 (2.4, 7.3)	-
Curso clínico de EM				
	RR	116 (80%)	109 (73%)	-
	SP	16 (11%)	23 (15%)	-
	PP	17 (11%)	17 (11%)	-
MMSE – alterado		15 (10%)	-	-
HADS – Ansiedade ≥ 11		40 (27%)	-	-
HADS – Depressão ≥ 8		22 (15%)	-	-
Intervalo de seguimento (meses)		-	118 (113, 122)	121 (117, 124)
Óbito		-	-	8 (5%)

Os dados são apresentados como frequências (%) e medianas (percentil 25, percentil 75)

Tabela III – Alterações clínicas entre T1 e última avaliação em doentes com EM de acordo com o desempenho no B-SIT em T1

	Amostra total (n=149)			Curso progressivo (n=33)		
	B-SIT – Normal (n=132)	B-SIT – alterado (n=17)	P	B-SIT - Normal (n=20)	B-SIT - alterado (n=13)	P
EDSS	0.69 (0.00, 1.58)	0.85 (0.20, 2.35)	0.150	0.50 (0.00, 1.15)	0.89 (0.40, 4.28)	0.096
MSSS	-0.03 (-1.21, 0.86)	0.52 (-0.02, 1.98)	0.012	-0.31 (-0.77, 0.35)	0.62 (0.02, 4.44)	0.002
ARMSS	-0.01 (-0.91, 1.16)	0.33 (-0.06, 2.19)	0.044	-0.07 (-0.68, 0.17)	0.54 (0.08, 2.91)	0.007

Alterações por mês no EDSS, MSSS e ARMSS foram calculadas da seguinte forma: [(pontuação na última avaliação – pontuação em T1)/ número de meses entre avaliações] *100. Um maior valor corresponde a uma maior elevação do valor de pontuação entre avaliações.

Os dados são apresentados como medianas (percentil 25, percentil 75). O teste de *Mann-Whitney* foi usado para comparações de grupo.

Tabela IV: Taxa de risco de morte no último registo clínico para o total da amostra

	Sobrevida desde T1					
	HR	95% IC	P	HR ajustada*	IC 95%	P
Sexo – Masculino	3.99	0.95, 16.74	0.058			
Idade	1.05	0.99, 1.12	0.131			
Educação	0.95	0.82, 1.10	0.504			
Idade no início da doença	1.03	0.96, 1.11	0.354			
Duração da doença	1.04	0.97, 1.11	0.309			
EDSS	2.07	1.39, 3.09	<0.001	-	-	-
MSSS	1.98	1.28, 3.05	0.002	-	-	-
ARMSS	1.94	1.23, 3.05	0.004	1.72	1.12,26.66	0.014
Curso progressivo	11.44	2.30, 56.83	0.003			
MMSE – ≥ 27	0.07	0.02, 0.29	<0.001	-	-	-
HADS – Ansiedade ≥ 11	2.53	0.63, 10.11	0.190			
HADS – Depressão ≥ 8	3.46	0.83, 14.49	0.089			
B-SIT – Alterado	13.60	3.25, 56.96	<0.001	6.83	1.54,30.29	0.011

Todas as variáveis independentes foram registadas em T1. *Os modelos de regressão de Cox consideraram variáveis independentes com $p < 0.05$ na análise de univariáveis. O método de seleção *backward-wald* foi aplicado, com um limiar de exclusão de $p > 0.100$.

Figuras

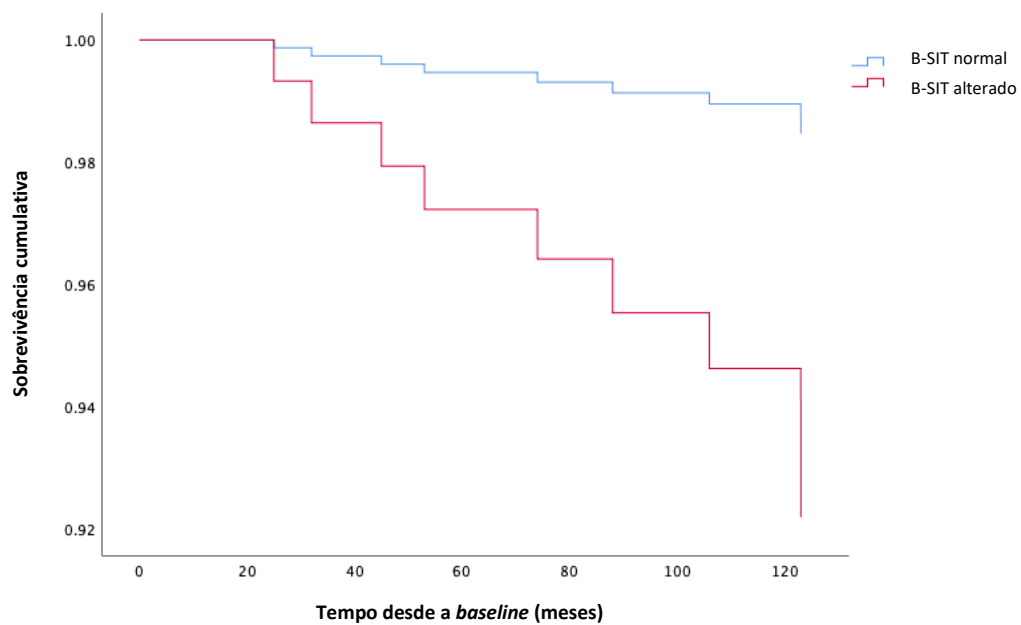


Figura 1: Curvas de sobrevida de acordo com o desempenho no B-SIT